



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.B.D.

**NEONATAL SEPSİS ŞÜPHESİ OLAN
YENİDOĞANLARDA AKUT FAZ REAKTANI
OLARAK CRP, PROKALSİTONİN, İNTERLÖKİN-18
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra SEĞMEN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN

KAHRAMANMARAŞ 2017



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.B.D.**

**NEONATAL SEPSİS ŞÜPHEİ OLAN
YENİDOĞANLARDA AKUT FAZ REAKTANI
OLARAK CRP, PROKALSİTONİN, İNTERLÖKİN-18
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra SEĞMEN

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN**

KAHRAMANMARAŞ 2017

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Büşra SEĞMEN tarafından hazırlanan "Neonatal Sepsis Şüphesi Olan Yenidoğanlarda Akut Faz Reaktanı Olarak Crp, Prokalsitonin, İl-18 Düzeyi Değerlendirmesi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN

Dipl. No: 117995
Uzmanlık No: 80082 Yandal No: 105121
K.S.Ü. Tıp Fakültesi Yeni Doğan Uzmanı

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 14.07.2017 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:		
Başkan	Doç. Dr. Can ACIPAYAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Üye	Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Üye	Yrd. Doç. Dr. İsmail Kürşad GÖKCE	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

K.S.Ü. Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Can ACIPAYAM
Çocuk Hem. ve Orkolji Uzm.
Dip. No: 3252-80676-91990

Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN
Dipl. No: 117995
Uzmanlık No: 80082 Yandal No: 105121
K.S.Ü. Tıp Fakültesi Yeni Doğan Uzmanı

İnönü Üniversitesi
Turgut Özal Tıp Merkezi
Yrd. Doç. Dr. İsmail Kürşad GÖKCE
Dip. No: 108259
Çocuk Sağlığı ve Hast. Uzm.

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Tarih : 14 / 07 / 2017

Prof. Dr. Tufan MERT
Dekan

Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Can Acıpayam, tez danışmanım Doç. Dr. Sadık Yurttutan, Doç. Dr. Fatih Temiz, Doç. Dr. Mehmet Yaşar Özkars'a ve eğitim öğretim dönemimde katkı ve desteği olan diğer tüm saygıdeğer hocalarıma ve tezimin istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Nurten Seringeç'e, biyokimyasal analizlerde katkı sağlayan Doç. Dr. Fatma İnanç Tolun'a ve ekibine, tez çalışmam boyunca emek veren tüm hekim, hemşire ve personel çalışma arkadaşlarıma ilgi ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında ve hayatımın her anında desteğini, sevgi ve hoşgörüsünü esirgemeyen, zorluklara benimle birlikte sabreden sevgili eşime; her konuda desteklerini esirgemeyen tüm aileme çok ama çok teşekkür ederim.

Dr. Büşra SEĞMEN

ÖZET

NEONATAL SEPSİS ŞÜPHESİ OLAN YENİDOĞANLARDA AKUT FAZ REAKTANI OLARAK CRP, PROKALSİTONİN, İNTERLÖKİN-18 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Neonatal dönem doğumdan sonraki ilk 4 haftalık süreyi içerir. Neonatal sepsis, bu süre içinde şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyon ile ilişkili sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) olarak tanımlanır. Neonatal sepsiste sitokinlerin kandaki düzeyi hızla değişir hatta akut faz reaktanlarından bile önce gerçekleşir. Bu çalışmada da yenidoğan sepsisinin erken tanısı ve takibinde CRP, prokalsitonin ve IL-18 düzeylerinin incelenmesi ve karşılaştırılması hedeflenmiştir. Yaşamın ilk evresindeki yenidoğanlarda sepsis erken tanı ve tedavisi ile hastaların hayatta kalmasını artırmak ve gelecekte yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmak amaçlanmıştır. Son yıllarda neonatolojideki gelişmelere rağmen neonatal sepsis hala neonatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Neonatal mortalitenin % 13'ünden ve yaşamın ilk haftasındaki ölümlerin % 42'sinden sorumludur. Her yıl 2.6 milyon yenidoğan ölmekte ve bu ölümlerin dörtte üçü yaşamın ilk haftasında, neredeyse tümü ise (% 99) düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir.

Çalışmaya postnatal yaşları 0 ile 82 gün arasında değişen toplam 103 yenidoğan dahil edildi. 55 olgu sepsis grubunu oluşturken, 48 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Gestasyon haftaları 23-40 gebelik haftası arasında olup, ortalama doğum ağırlıkları sepsis grubunda $1821,91 \pm 998,50$ gram ve kontrol grubunda $1647,08 \pm 824,30$ gram idi. Tüm hastalardan hemogram CRP, prokalsitonin ve IL-18 düzey numune alım zamanları kaydedilerek çalışıldı. Sepsis ve kontrol grubu arasında karşılaştırmalar yapılarak akut faz yanıtı ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde bu parametrelerin istatistiksel olarak anlamlılıkları gözden geçirildi. Hastalar alınan kültür sonuçları ve diğer eşlik eden bulgular açısından da kıyaslandı. Bizim çalışmamızda IL-18 düzeylerinin neonatal sepsiste kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. IL-18 0.saat için cut off aralığı $11,35\text{ng/L}$ (duyarlılık %64, özgüllük % 69) (AUC: 0,627, $p=0,027$) ve IL-18 24.saat için cut off aralığı $12,56\text{ng/L}$ (sensitivitesi %64, spesifitesi % 71) (AUC: 0,662, $p=0,005$) olarak saptandı.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden biri de IL-18'in ilk 12. saatteki kan düzeyinin gerek sepsis grubunda, gerekse kontrol grubunda değerlendirilememesidir. Yarılanma ömrü ve hızlı klirensi değerlendirildiğinde sepsis tanı anında veya tanıyı takip eden 12 saat içindeki IL-18 kan düzeyinin değerlendirilmesi yönünde ileri çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.

Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde IL-18 değerlendirmesinin sepsis tanısında klinik ve diğer belirteçleri destekleyici olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Neonatal sepsis, C reaktif protein, prokalsitonin, interlökin-18, sitokin, akut faz reaktanları, hemogram, mutlak nötrofil sayısı, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi.

ABSTRACT

The neonatal period includes the first 4 weeks after birth. Neonatal sepsis is defined as a systemic inflammatory response (SIRS) associated with a suspected or proven infection during this period. The level of the neonatal sepsis cytokines is rapidly changing, even before the acute phase reactants.

In this study, we aimed to examine and compare CRP, procalcitonin and IL-18 levels in early diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. It was aimed to increase the survival of patients with sepsis early diagnosis and treatment of neonates during the first period of life and to contribute to the development of new treatment strategies in the future. Despite recent advances in neonatology, neonatal sepsis is still an important cause of neonatal mortality and morbidity. It is responsible for 13 % of neonatal mortality and 42 % of deaths in the first week of life. Every year 2.6 million newborns die and four quarters of these deaths occur in the first week of life, almost all (99%) in low- and middle-income countries.

A total of 103 newborns with postnatal ages ranging from 0 to 82 days were included in the study. 55 cases were formed as sepsis group and 48 cases were taken as control group. Gestation weeks were between 23-40 weeks and the mean birth weights were 1821.91 ± 998.50 grams in the sepsis group and 1647.08 ± 824.30 grams in the control group. Hemogram CRP, procalcitonin, and IL-18 level sampling times were recorded from all patients. Statistical significance of these parameters was assessed by comparing the sepsis and control group with acute phase response and response to treatment. Patients were also compared in terms of culture results and other accompanying findings. In our study, it was determined that IL-18 levels were statistically different according to neonatal sepsis control group. The cut-off range for IL-18 0.hour was 11.35 ng / L (sensitivity 64%, specificity 69%) (AUC: 0.627 p = 0.027) and the cut-off range for IL-18 24. hour was 12.56ng / L (sensitivity 64%, specificity 71%) (AUC: 0.662, p = 0.005).

One of the limiting features of our study is that the blood level of IL-18 in the first 12 hours can not be assessed either in the sepsis group or in the control group. We believe that further studies are needed to evaluate the level of IL-18 in the diagnosis of sepsis or within 12 hours of diagnosis when half-life and fast-clearing is assessed.

When we evaluate the results of the study, we think that IL-18 evaluation can be used as supportive of clinical and other markers in the diagnosis of sepsis.

Key words: Neonatal sepsis, C reactive protein, procalcitonin, IL-18, cytokine, acute phase reactants, hemogram, absolute neutrophil count, platelet count, mean platelet volume.



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
KISALTMALAR	XII
1. GİRİŞ.....	1
1.1. İnsidans Ve Mortalite	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Yenidoğan Sepsisi.....	2
2.2. Tanımlamalar	3
2.3. Sepsis Patofizyolojisi	5
2.4. Neonatal Sepsis Sınıflandırması	6
2.4.1. Erken başlangıçlı neonatal sepsis	7
2.4.2. Geç başlangıçlı neonatal sepsis	9
2.5. Etiyoloji	10
2.5.1. Erken başlangıçlı sepsis ile ilişkili organizmalar	10
2.5.1.1. Grup B streptokok.....	11
2.5.1.2. Escherichia coli	12
2.5.1.3. Listeria monocytogenes	13
2.5.1.4. Erken başlangıçlı sepsiste görülen diğer ajanlar	14
2.5.2. Geç başlangıçlı sepsis ile ilişkili organizmalar	15

2.5.2.1. Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) ve Staphylococcus aureus....	15
2.5.2.2. Gram-negatif organizmalar.....	16
2.5.2.3. Candida türleri.....	17
2.5.2.4. Herpes Simplex Virus (HSV).....	18
2.5.2.5. Enterovirus ve Parechovirus.....	19
2.6. Risk Faktörleri.....	19
2.6.1. Maternal risk faktörleri.....	20
2.6.1.1. Maternal GBS kolonizasyonu.....	20
2.6.1.2. Koryoamniyonit.....	22
2.6.1.3. Erken membran rüptürü (EMR).....	22
2.6.1.4. Maternal peripartum ateş.....	24
2.6.1.5. Annede idrar yolu enfeksiyonu ve asemptomatik bakteriüri.....	24
2.6.1.6. Maternal demografik faktörler.....	24
2.6.1.7. Diğer intrapartum risk faktörleri.....	25
2.6.1.8 Postnatal risk faktörleri.....	25
2.6.2. Yenidoğana ait risk faktörleri.....	25
2.6.2.1. İmmün sistemin immatüritesi.....	25
2.6.2.2. Prematürite ve düşük doğum ağırlığı.....	28
2.6.2.3. Gestasyonel yaş.....	29
2.6.2.4. İntrapartum ve postpartum yapılan girişim ve uygulamalar.....	30
2.6.2.5. Cinsiyet.....	30
2.6.2.6. Diğer nedenler.....	31
2.7. Klinik Bulgular.....	31
2.7.1. Isı düzensizliği.....	32
2.7.2. Gastrointestinal sistem belirtileri.....	33
2.7.3. Kardiyovasküler ve pulmoner sistem belirtileri.....	33
2.7.4. Cilt.....	34

2.7.5. Metabolik değişiklikler	35
2.7.6. Fokal enfeksiyonlar	35
2.7.7. Merkezi sinir sistemi ve davranış değişiklikleri.....	36
2.8. Tanı	37
2.8.1. Ayırıcı tanı.....	37
2.8.2. Laboratuar tetkikleri	38
2.8.2.1. Kùltürler.....	38
2.8.2.2. Çeşitli sıvıların Gram boyaması	40
2.8.2.3. Tam kan sayımı.....	41
2.8.2.3. Akut faz reaktanları	43
2.8.2.4. Sitokinler.....	47
2.8.2.5. Nötrofil yüzey antijenleri.....	68
2.8.2.6. Diğer testler.....	70
2.8.2.7. Radyolojik tetkikler	73
2.9. TEDAVİ	73
2.10. Prognoz ve Profilaksi.....	82
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	86
3.1. Amaç ve Plan.....	86
3.2. Çalışma Grubu	86
3.3. Örneklerin Toplanması Ve Analizi.....	87
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	89
3.5. Etik Kurul Onayı.....	90
4. BULGULAR	90
5. TARTIŞMA.....	117
6. SONUÇLAR.....	123
KAYNAKLAR.....	129

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Hem IL-1 β hem de IL-18'in inhibisyonu için potansiyel hedefler ve muhtemel müdahaleler.	56
Şekil 2. IL-18 sinyal iletim yolu	57
Şekil 3. İnterlökin (IL) -18 hücre sinyalizasyon aktivasyonu	58
Şekil 4. Bazı hastalıklarda ölçülen IL-18 ve IL-18BP düzeyleri	59
Şekil 5. Sepsis grubunda kanda üreyen mikroorganizmaların dağılımı	102
Şekil 6. Sepsis grubunda kan dışı diğer numunelerden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı.....	103

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Çocuklara uyarlanmış kalp atım sayısı ve solunum sayısı sınırları ile SIRS kriterleri.....	3
Tablo 2. SIRS kriterleri	4
Tablo 3. Başlangıcına göre neonatal sepsis sınıflandırması	7
Tablo 4. Gelişmiş ülkelerde neonatal sepsiste sık görülen patojenler	9
Tablo 5. Gelişmekte olan ülkelerde neonatal sepsiste sık görülen patojenler	9
Tablo 6. Neonatal sepsis gelişiminde risk faktörleri	19
Tablo 7. EMR’li bebeklerde sepsis skorlaması	23
Tablo 8. Yenidoğanlarda enfeksiyonun ilk işaretleri ve semptomları.....	32
Tablo 9. Yaş dönemlerine göre normal lökosit değerleri	41
Tablo 10. Sepsis ve kontrol grubundaki hastaların demografik, neonatal ve maternal özellikleri ve risk faktörlerinin dağılımı	91
Tablo 11. Sepsis grubunda başlangıç klinik bulgularının dağılımı	92
Tablo 12. Sepsis ve kontrol grubundaki hastaların hematolojik bulguları [beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı (MNS), trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV)], serum C reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), (human) IL-18 düzeylerinin numune alım zamanlarıyla birlikte değerlendirmesi.....	93
Tablo 13. Sepsis vakalarında erken, geç ve çok geç sepsis karşılaştırması.....	95
Tablo 14. Kontrol grubu vakalarında numune alım yaşına göre sonuçların değerlendirilmesi.....	96
Tablo 15. Sepsis grubu evrelemesi	97
Tablo 16. Kontrol grubu numune alım zamanı postnatal yaş günlerine göre evreleme.....	98
Tablo 17. Postnatal 0 - 4 gün yaştaki vakaların IL-18 düzeylerinin karşılaştırması	100
Tablo 18. Sepsis grubunda kültür pozitif vakalardan izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve ayrıntılı sonuçları	100

Tablo 19. Sepsis grubu kültür pozitif vakaların, kültür negatif vakalar ve kontrol grubuyla CRP, PCT ve IL-18 ölçümlerinin numune alım zamanlarıyla birlikte karşılaştırılması	104
Tablo 20. Nekrotizan enterokolit bulgusu saptanan olgularla saptanmayanların ve kontrol grubunun karşılaştırılması.....	105
Tablo 21. Sepsis grubundaki hastaların doğum ağırlıklarına göre değerlendirilmesi	106
Tablo 22. Kontrol grubu doğum ağırlıklarına göre sonuçların değerlendirilmesi	109
Tablo 23. Sepsis grubundaki hastaların doğum haftalarına göre dağılımı	108
Tablo 24. Kontrol grubundaki olguların doğum haftalarına göre dağılımı	110
Tablo 25.Sepsis grubu doğum haftaları ve doğum tartılarına göre subgrupların karşılaştırılması	112
Tablo 26. Kontrol grubu haftalara ve doğum tartılarına göre subgrupların karşılaştırılması	113
Tablo 27. Sepsis grubu 37 hafta altı üstü , tartı 1500 altı üstüne göre gruplandırılmış tablo	114
Tablo 27. Sepsis grubu 37 hafta altı üstü , tartı 1500 altı üstüne göre gruplandırılmış tablo	114
Tablo 28. Kontrol gestasyon haftası 37 hafta altı üstü, doğum tartısı 1500gr altı ve üstüne göre gruplandırılmış tablo	116

KISALTMALAR

- BOS : Beyin omurilik sıvısı
- CDC : İlk Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
- CRP : C reaktif protein
- ÇDDA : Çok düşük doğum ağırlıklı bebek (VLBW)
- EMR : Erken membran rüptürü
- GBS : Grup B Streptokok
- G-CSF : Granülosit koloni stimüle edici faktör
- HIV - : İnsan İmmün yetmezlik virüsü
- HSV : Herpes simpleks virüs
- IAIP : İnter alfa inhibitör proteinler
- IFN : İnterferon
- IL- : interlökin
- IL-18 : İnterlökin-18
- IL-18BP : IL-18 bağlayıcı protein
- KNS : Koagulaz negatif Staphylococcus
- MNS : Mutlak nötrofil sayısı
- MPV : Ortalama trombosit hacmi
- MRSA : Metisiline dirençli Staphylococcus aureus
- MRSE : Metisiline dirençli S. epidermidis
- NEK : Nekrotizan enterokolit
- NIH : Ulusal Sağlık Enstitüsü
- PCT : Prokalsitonin
- PDW : Trombosit dağılım genişliği

PMNL : Polimorfonükleer lökosit

SAA : Serum amiloid A

SIRS : Sistemik inflamatuvar yanıt

TGF- β : Dönüştürücü büyüme faktörü β

TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α

VCAM-1 :Vasküler hücre adhezyon molekülü-1



1. GİRİŞ

Neonatal dönem çocukluk dönemi içerisinde doğumu izleyen 4 haftalık süreyi içerir. Neonatal sepsis, bu süre içinde şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyon ile ilişkili sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) olarak tanımlanır. Çeşitli inflamatuvar ve metabolik yanıt düzeyi olan, etiyolojik ajan profili geniş bir hastalıktır (1,2).

Tanı koymak için klinik ve laboratuvar parametreleri genel olarak birlikte düşünülür. Mutlak tanı için tek başına bir laboratuvar testi yeterli değildir, ancak serum inflamatuvar biyobelirteçler (akut faz reaktanları, inflamatuvar sitokinler) yararlı olabilir. Her durumda, yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip tek bir test yoktur. Bu nedenle testler spesifik klinik durumlarda en iyi yardımcı veriler olarak kullanılırlar.

Neonatal sepsiste sitokinlerin kandaki düzeyi hızla değişir hatta akut faz reaktanlarından bile önce gerçekleşir (3). Ancak bu tanı yöntemlerinin hepsinin birlikte kullanılması hasta başına yapılan harcamayı oldukça artırdığı için birçoğu araştırma aşamasında kalmış ve henüz klinikte rutin kullanıma girmemiştir. Literatürde yenidoğan sepsisi tanısında bu parametrelerin bir çoğunu birlikte karşılaştıran yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada da yenidoğan sepsisinin erken tanısı ve takibinde CRP, prokalsitonin ve IL-18 düzeylerinin incelenmesi ve karşılaştırılması hedeflenmiştir. Yaşamın ilk evresindeki yenidoğanlarda sepsis erken tanı ve tedavisi ile hastaların hayatta kalmasını artırmak ve gelecekte yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

1.1. İnsidans ve Mortalite

Gelişmekte olan ülkelerde klinik sepsis tanısı 1000 canlı doğumda 49-170 iken, kültür kanıtlanmış sepsis tanısı 1000 canlı doğumda 16'dır (4). Gelişmiş ülkelerde erken başlangıçlı yenidoğan sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 0.9-1.5 (5,6) iken, geç başlangıçlı yenidoğan sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 3-3,7'dir (7,8).

Yenidoğan yoğun bakımındaki ilerlemeler hayatta kalma oranını arttırıp, komplikasyonları azaltmasına rağmen sepsis, aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1500gr) bebeklerde önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (9,10,11,12). İnsidansı 1-5/1000 ile 49-170/1000 canlı doğuma kadar değişkenlik göstermektedir (8). Özellikle çok

düşük doğum ağırlıklı bebeklerde insidans ve mortalite daha yüksektir. 1000 gram doğum ağırlığındaki bebekler için, insidansın 26/1000, 1000-1500 gram doğum ağırlıklı prematüre infantlarda ise 8/1000 olduğu düşünülmektedir (13).

Son yıllarda neonatolojideki gelişmelere rağmen neonatal sepsis hala neonatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir (4). Neonatal mortalitenin % 13'ünden ve yaşamın ilk haftasındaki ölümlerin % 42'sinden sorumludur (14,15). Her yıl 2.6 milyon yenidoğan ölmekte ve bu ölümlerin dörtte üçü yaşamın ilk haftasında, neredeyse tümü ise (% 99) düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir (15,16).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Sepsisi

Yıllardır üzerinde çalışılan ve deneyim edinilen bir sorun olsa da, net tanım ve sınıflamada görüş ayrılıkları sözkonusudur. Erişkinlerde sepsis, sistemik bir inflamatuvar yanıtın yanı sıra enfeksiyöz bir odağın varlığı ile tanımlanır. Spesifik olmayan klinik bulgular, sepsise benzer yaygın başka patolojiler ve kültürlerin düşük pozitiflik oranı nedeniyle bu tanım yenidoğanlara uygulanamaz. Ayrıca, yardımcı testler tekil kullanıldığında, tanıda yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildirler (5,17).

Yenidoğan sepsisi, “yaşamın ilk ayında sistemik infeksiyon bulguları ve bakteriyemiyle nitelenen klinik bir sendrom” olarak tanımlanabilir (15,16). Klinik ve laboratuvar olarak sistemik infeksiyon bulgularının varlığı, sepsisin sağlıklı yenidoğanlarda görülebilen geçici bakteriyemiden ayırt edilmesini sağlar (1).

2002'deki Uluslararası Çocuk Sepsis Konsensus Konferansı tarafından önerildiği üzere, pediatrik SIRS ve sepsis için spesifik tanımlar, erişkinlere özgü klinik bulgular ve laboratuvar biyolojik belirteçleri ile ilgili önemli farklılıkları ortaya koymaktadır (18). Yetişkinler ve çocuklar arasındaki en büyük farklılıklar, pediatrik SIRS tanısı için kalp hızı, lökosit sayısı ve sistolik kan basıncı için daha düşük değerler ve kalp hızı, solunum hızı veya lökosit sayısı için üst değerler gerektirmesidir (18). 1992 yılında, American College of Chest Physicians ve Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımlarını geliştirmiştir (2,19,20). 2002'de San Antonio tarafından pediatrik yaş gruplarına göre sepsis kriterleri ve tanımları belirlenmiştir (21). Çocuklarda organ disfonksiyonu ve sepsis

tanımlamaları 2005’de yeniden geliştirilmiştir. Pediatrik ve erişkin SIRS kriterlerindeki en büyük fark (Tablo 1), pediatri grubunda ısı ve lökosit sayısı belirlenmeden, SIRS tanısının sadece kalp hızı ve solunum hızı ile konulamamasıdır (21,22,23,24,25). Bu tanımlar, klinisyenler ve araştırmacılar arasında söz birliğinin sağlanmasına da önemli katkı sağlamıştır (21,26).

Tablo 1. Çocuklara uyarlanmış kalp atım sayısı ve solunum sayısı sınırları ile SIRS kriterleri*

YAŞ	KALP ATIM SAYISI	SOLUNUM SAYISI
<1 ay	>190 / dak.	>60 / dak.
1-11 ay	>160 / dak.	>45 / dak.
1-2 yaş	>140 / dak.	>40 / dak.
3-5 yaş	>130 / dak.	>35 / dak.
6-12 yaş	>120 / dak.	>30 / dak.
13-15 yaş	>100 / dak.	>25 / dak.
>15 yaş	>80 / dak.	>20 / dak.

*Vücut ateşi >38°C veya <36°C, lökosit sayısı: >12000/µl veya >10 % genç. (21)

2.2. Tanımlamalar

Yenidoğan dönemi doğumdan itibaren ilk 28 günlük dönemi kapsar.

Miad (term) yenidoğan : Gebelik yaşı 37-42 hafta olarak zamanında doğan bebeklerdir.

Postmatür : Gebelik yaşı 42 haftadan büyük bebekler olarak tanımlanır.

Prematür (preterm) : Gebeliğin 37 haftası tamamlanmadan önce doğan bebeklere denir.

Preterm gestasyon yaşlarına göre, ileri derecede preterm (24-31 hafta), orta derecede preterm (32-36 hafta), sınırda preterm (37.hafta) olarak da tanımlanabilir (27,28). 2005 yılında NIH (Ulusal Sağlık Enstitüsü) annenin son âdet tarihine göre 32 0/7-33 6/7 hafta arasını orta derecede prematürel, 34 0/7-36 6/7 hafta arasını ise geç prematürel olarak tanımlamıştır (29,30).

Gebelik yaşına bakılmaksızın, doğum ağırlığı 2500 gr’dan düşük olan bebekler **düşük doğum ağırlıklı bebek (LBW-DDA)**, 1500 gr’dan düşük doğan bebekler **çok düşük doğum ağırlıklı bebek (VLBW-ÇDDA)** ve 1000 gr’dan düşük doğan bebekler **oldukça düşük doğum ağırlıklı bebek (ELBW-ADDA)** olarak tanımlanır (29,30).

Gebelik yaşına göre doğum ağırlığı 10. persentilin altında olan bebeklere **gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebek (SGA)**, gebelik yaşına göre doğum ağırlığı 90.

persentilin üzerinde olan bebeklere **gebelik yaşına göre büyük doğum ağırlıklı bebek (LGA)** denir (31).

İnfeksiyon: Normalde steril olan bir dokuda, vücut sıvılarında veya boşluklarında mikroorganizmaların varlığı olarak tanımlanır (21).

Bakteriyemi: Bakterilerin kanda kültürle gösterilmesidir. Benzer şekilde kanda diğer patojenlerin varlığı da viremi, fungemi, parazitemi olarak adlandırılır (21).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): Organizmanın enflamatuvar yanıtıdır. Özgül olmayan klinik bulgular içerir. Nedeni ne olursa olsun sistemik inflamasyonu gösteren, altta yatan sebebin hızla araştırılmasını ve erken tanıyı zorunlu kılan belirti ve semptomlar topluluğu olarak algılanmalıdır (21). SIRS tanımında, tanımlanan dört kriterden iki veya daha fazlasının olması aranır (Tablo 2).

Tablo 2. SIRS kriterleri (21)

Vücut ısısı	>38°C veya <36°C
Kalp hızı	>90 atım/dak.
Solunum hızı	>20 solunum/dak. veya PaCO ₂ <32mmhg
Lökosit sayısı	>12000/mm ³ veya <4000/mm ³ veya >%10 immatür nötrofil

Sepsis: Belirlenmiş veya kuşkulu infeksiyon varlığı ile enflamasyon belirti ve bulgularının varlığı, hipertermi veya hipotermi (rektal ısı>38.5°C veya < 35°C), taşikardi (hipotermik hastada olmayabilir) organ fonksiyonlarının bozukluğunu gösteren bulgulardan en az birinin olması durumunu ifade eder (21).

Septik şok: Taşikardi (hipotermik hastada olmayabilir), perfüzyonun azaldığını gösteren bulguların varlığı ile ortaya çıkar, çocuklarda hipotansiyon geç görülür (21).

Sıcak şok: Bilinç değişikliği, kapiller doluş zamanı çok kısa, sıçrayıcı nabızlar, idrar çıkışının < 1 ml/kg/saat olması (azalmış perfüzyon bulguları) ile ortaya çıkar (21).

Soğuk şok: Bilinç değişikliği, kapiller doluş zamanı > 2 sn'den uzun, periferik nabız dolgunluğu azalmış, alacalı renkte ekstremiteler, idrar çıkışının < 1 ml/kg/saat olması (azalmış perfüzyon bulguları) ile ortaya çıkar (21).

Sıvıya refrakter, dopamine dirençli şok: İlk bir saatte 60 ml/kg sıvı verilmesine ve 10µg/kg/dak dopamin infüzyonuna rağmen şok bulgularının devam ettiği tablodur.

Katekolamine dirençli şok: Adrenalin ve noradrenalin tedavisine rağmen şok bulgularının devam etmesi durumudur (21).

Refrakter şok: İnotropik, vasopressor, vasodilatatör ilaçların amaca yönelik kullanımını ve metabolik (glukoz, kalsiyum) ve hormonal (tiroid ve hidrokortizon) tedavilere rağmen şok bulgularının devam etmesi durumudur (21).

2.3. Sepsis Patofizyolojisi

Şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyon ile ilişkili sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) olarak tanımlanan sepsis, inflamatuvar ve metabolik yanıtların derecelerini belirleyen çeşitli etiyolojilerde enfeksiyöz bir hastalıktır (2,32). Sepsis patogenezi, hemodinamik değişiklikler, mikrosirkülasyon bozuklukları ve kan dolaşımı ile metabolik doku gereksinimleri arasında dengesizliğe neden olan hücresel değişikliklerle ilişkilidir. Sıklıkla ölümcül seyredabilen çoklu organ işlev bozukluğuna neden olur (33).

Yenidoğanların immün sistemi, özellikle preterm bebeklerin bağışıklık sisteminin olgunlaşmamış olması ve maternal antikorların plasental geçişinde azalma nedeniyle nispeten baskılanmıştır. Bağışıklık sisteminin gelişimi, yaşamın ilk yıllarında meydana gelen bir takım değişiklikleri gerektirir (1). Doğal bağışıklık sistemi derhal bir immünolojik yanıt üretirken, bunu belirli bir patojene daha önceden maruz kalmadan yapabilir (1). Doğal bağışıklık, bozulmuş sitokin üretimi, nötrofillerde adezyon moleküllerinin azalmış ekspresyonu ve kemotaktik faktörlere yanıtın azalmasından etkilenir (34). Ayrıca, ikinci trimesterde transplasental antikor geçişleri başlar ve üçüncü trimesterde maksimal hızına ulaşır. Sonuç olarak, preterm bebeklerin çoğunda humoral yanıtlar önemli ölçüde azalmıştır (35). Sitotoksik T hücre aktivitesi de yenidoğan döneminde bozulmaktadır (1).

Çoğu vakada bakteriyel kolonizasyon hastalık ile sonuçlanmaz (36). Kolonize bebeğin enfeksiyonuna yol açan faktörler iyi anlaşılmış değildir, ancak bu faktörler büyük olasılıkla prematürite, altta yatan hastalık, invaziv prosedürler, inokulum boyutu, enfekte eden mikroorganizmanın virülansı ve transplasental geçen maternal antikorlardır. Doğum esnasında bakterilerin aspirasyonu veya yutulması, 1-2 günlük bir süreden sonra enfeksiyona neden olabilir. Doğumda resüsitasyon uygulanması, özellikle de endotrakeal entübasyon, göbek kateteri yerleştirilmesi veya her ikisinin birden uygulanması bakteriyel enfeksiyon riskinde artışa neden olur. Bu durum, doğum sırasında enfeksiyonun varlığı veya resüsitasyon ile ilişkili invaziv girişimler sırasında enfeksiyonun edinilmesi ile açıklanmaktadır (36).

Prematüre yenidoğanlar fizyolojik immatürite, komorbidite ve sık tıbbi girişimler nedeniyle özellikle enfeksiyona duyarlıdırlar (37). Özellikle nozokomiyal veya geç başlangıçlı enfeksiyon, preterm bebeklerde çok yaygındır (37,38,39). Preterm bebeklerde enfeksiyon tanısı hastalık heterojenitesi ve güvenilir, hızlı tanı testlerinin eksikliği nedeniyle zordur (37,40,41). Heterojenliğin kaynakları arasında etyolojik ajanlar, virülans, inokulum, primer enfeksiyon yeri, konak genotipi, konakçı yanıtlarının gelişme evresi ve yabancı klinik müdahaleler yer alır (37).

2.4. Neonatal Sepsis Sınıflandırması

Yenidoğan sepsisi, enfeksiyon zamanlaması ve muhtemel bulaşma şekli esas alınarak erken ve geç başlangıçlı sepsis olarak ikiye ayrılır (1).

Enfeksiyonun klinik bulaş ve bulgu verdiği zamana göre; **erken başlangıçlı sepsis**, yaşamın ilk haftasında başlamasına göre tanımlanırken, bazı çalışmalar, erken başlangıçlı sepsisin, invaziv organizmaların maternal intrapartum iletimine bağlı olarak ilk 72 saatte ortaya çıkan enfeksiyonlarla sınırlandırmaktadır. **Geç başlangıçlı sepsis** ise genellikle 1 hafta sonra ortaya çıkan enfeksiyon olarak tanımlanır ve doğum sonrası edinilen patojenlere atfedilir (1,5). 48 saat ile 7 gün arasında çeşitli sınır noktaları kullanılmıştır, ancak epidemiyolojik çalışmaların çoğunda 72 saat kullanılmaktadır (42). Bu sınıflandırma, varsayımsal bulaş ve baskın organizmalar arasındaki farklılıkları ifade ettiği için başlangıç ampirik antibiyotik tedavisine rehberlik etmeye yardımcı olur (43).

Günümüzde neonatal sepsisin üçüncü kategorisi olarak çok geç başlangıçlı sepsis terimi de kullanılmaktadır (44,45). **Çok geç başlangıçlı sepsis** 30. günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişir. Çok geç sepsisli bebekler genellikle doğumdan sonra haftalarca hastanede tedavi görmüş prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir. Enfeksiyon hastaneden ve nadiren de toplumdan kazanılır (44).

Erken başlangıçlı enfeksiyonlar doğumdan önce veya sonra kazanılır. Geç başlangıçlı enfeksiyonlar normal yenidoğan servisinde, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde veya toplum içinde kazanılır. Başlama yaşı vertikal geçişin zamanlamasına ve enfekte eden organizmanın virülans özelliğine bağlıdır (46).

Tablo 3. Başlangıcına göre neonatal sepsis sınıflandırması

Özellikler	Erken başlangıçlı sepsis	Geç başlangıçlı sepsis	Çok geç başlangıçlı sepsis
Başlangıç	Doğumdan itibaren ilk 7 gün (Genellikle ilk 72 saat içerisinde)	7-30. günlerde	30. günden sonra
Gebelik süresi	%25'i < 37 hafta	Matür-prematür	Sıklıkla <30 hafta
Prematürite	Sık	Olağan	Değişken
Maternal obstetrik komplikasyonlar	Yaygın	Değişken	Nadir
Etkenin kaynağı	Doğum kanalı	Doğum kanalı, çevre veya toplum	Hastane, toplum
Sık görülen bulgular	Multisistemik (Nonspesifik bulgular)	Multisistemik veya fokal	Multisistemik veya fokal

2.4.1. Erken başlangıçlı neonatal sepsis

Neonatal erken başlangıçlı sepsis , yaşamın ilk 7 gününde ortaya çıkan, yenidoğanın kan veya beyin-omurilik sıvısı kültürü tarafından kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyonu olarak tanımlanabilse de, sıklıkla ilk 3 günde bulgu vermektedir. Çoğunlukla intrapartum periyod boyunca bakterilerin annelerden bebeklere dikey geçişinin bir sonucu olarak ortaya çıkar (47). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (doğum ağırlığı <1500 gram) erken başlangıçlı sepsis, bu bebeklerin mikrobiyolojisi ve enfeksiyon için risk faktörlerinin hastaneye yatırıldıktan sonra nozokomiyal olarak yansımından dolayı yaşamın ilk 72 saatinde ortaya çıkan enfeksiyonlarla sınırlıdır (47).

İnsidansı yenidoğanlarda 1-2/1000 iken, mortalite term yenidoğanlarda yaklaşık % 3, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaklaşık % 16'yı bulmaktadır (8). Gelişmiş ülkelerde erken başlangıçlı yenidoğan sepsis insidansı 1000 doğumda 0.9-1.5'dir (5).

Erken başlangıçlı sepsis, anneden geçen patojenlerden(5) ve intrapartum dönemde veya bir çeşit "dikey geçiş" ile doğumdan hemen önce meydana gelen enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır (8). Bebekler, doğum öncesi ya da doğum sırasında, maternal perineumun bakterilerle kolonizasyonundan kaynaklanan bir enfeksiyon nedeniyle ya da doğum sırasında bu mikroorganizmalar ile yenidoğanın vücudunun doğrudan teması nedeniyle hastalanabilirler (8). Yine, anneden hematojen yolla bulaş ve koryoamniyonit, erken başlangıçlı sepsise yol açabilecek olası koşullar olarak düşünülebilir (8). Enfekte

amniotik sıvının in utero emilmesi, sindirimi ve doğum kanalındaki enfekte salgılar nedeniyle yenidoğanda pnömoni ve / veya sepsis gelişebilir. Bu ilişki koryoamniyonit, maternal intrapartum ateş, erken doğum, erken membran rüptürü ve yetersiz intrapartum antibiyotik profilaksisi varlığında sepsis riskinin artmasıyla ortaya konmuştur (8). Erken sepsis için diğer risk faktörleri üriner enfeksiyon, ikiz gebelik veya Grup B Streptokok hastalığı ile birlikte ikiz gebelik, doğum sırasında fazla sayıda vajinal muayene, erkek cinsiyet, Apgar skorunun düşük olması ve bebeğin resusite edilmesidir (44,45,48).

Patojenlerin en yaygın kaynağı maternal vajinal bakteri florasıdır; bu nedenle maternal antibiyotik tedavisi yenidoğan enfeksiyonunu önleyebilir (49). Bununla birlikte, antibiyotiklerin profilaktik uygulanmasına, maternal ilaç uygulamasının bebekler için potansiyel riskleri de göz önüne alınarak, gerçek bir enfeksiyon olasılığı durumunda izin verilir (50).

Doğumdaki ve yenidoğan bakımındaki gelişmelerle erken başlangıçlı sepsis insidansı azalmıştır (47). Erken başlangıçlı sepsisin en sık görülen nedeni, yarısında izole edilen Grup B Streptokok (GBS) iken bunu epizodların dörtte birinden izole edilen *Escherichia coli* izlemektedir. Diğer erken başlangıçlı sepsis nedenleri, *Staphylococcus aureus*, Koagülaz negatif *Staphylococcus* (KNS), *Listeria monocytogenes* ve diğer gram-negatif bakterilerdir (5,6,7). (Tablo 4)

Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda (<1500 g), *E. coli* GBS'den daha yaygındır (5,7). Birleşik Devletler'de erken başlangıçlı sepsis genel insidansı 1000 canlı doğumda 3-4 vaka olup, öncelikle İlk Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) kılavuzunda perinatal Grup B Streptokok kaynaklı hastalığın önlenmesi için intrapartum antibiyotik profilaksisinin kullanımı önerilmektedir (12,47,51). Günümüzde GBS'ye özgü erken başlangıçlı sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 0.3-0.4 olup, toplam erken başlangıçlı sepsis insidansı da 1000 canlı doğumda 0,8-1,0 olguya düşmüştür (7,47,52,53).

Enfekte yenidoğanlarda klinik belirtiler doğumdan sonra çok erken gelişir ve çoğu bebekte solunum sıkıntısı ve kardiyovasküler instabilite bulguları gözlenir. Hızlı antibiyotik tedavisine başlanmadıkça, klinik durum hızlı bir şekilde bozulabilir. Ölüm riski gebelik haftası ile ters orantılıdır, % 2-3'lük bir mortaliteyle miadında doğmuş bebeklerle kıyaslandığında, 33 hafta altı enfekte infantlarda mortalite %20-30 arasındadır (1,8,53).

Klinisyen, semptomatik erken başlangıçlı sepsise ilerleme riski taşıyan, kolonizasyon veya erken bakteriyemi riski olan bebekleri iyi tanımlamalıdır (47). Sepsis açısından kritik hastalık bulguları saptanan yenidoğanlar, steril kültürlerin alınmasıyla sepsis etkeni saptanana kadar ampirik antibiyotiklerle evrensel olarak tedavi edilirler (47).

Klinisyenler sıklıkla kültür negatif enfeksiyona duyulan endişe nedeniyle bu bebekleri uzun süreli ampirik tedavi ile tedavi etmeyi tercih ederler (47).

2.4.2. Geç başlangıçlı neonatal sepsis

Geç başlangıçlı sepsis, yaşamın 1 haftasından sonra ortaya çıkan enfeksiyon olup, doğumdan sonra alınan patojenlerin yatay geçişine bağlı olarak tanımlanır ve genellikle başlangıçta daha sinsidir (12). Geç başlangıçlı sepsis, doğumdan sonra çevreden edinilen mikroorganizmalara bağlıdır. Hastanede yatan bebeklerde ise nozokomiyal enfeksiyonlardan kaynaklanır. Pretermelerde ve en çok da çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülür (8). Hastanede yatış süreleri uzamış yenidoğanlarda, santral yolların kullanımı, parenteral beslenme ve mekanik ventilasyon varlığında daha sıktır (39). Gelişmiş ülkelerdeki insidansı 1000 canlı doğumda 3-3.7'dir (6).

Ana patojen koagülaz negatif Stafilokok olup epizodların yaklaşık yarısından sorumludur. Diğer önemli etyolojik ajanlar olan E. coli, Klebsiella sp. ve Candida sp. ise hepsi birlikte epizodların yaklaşık üçte birine neden olurlar (5). Daha az görülen geç başlangıçlı sepsis nedenleri S. aureus, Enterococcus sp. ve Pseudomonas aeruginosa'dır (5,7,39). Geç başlangıçlı sepsise neden olan patojenler, erken başlangıçlı sepsis patojenlerine göre antibiyotiklere daha dirençlidirler (5,54).

Tablo 4. Gelişmiş ülkelerde neonatal sepsiste sık görülen patojenler

Erken başlangıçlı neonatal sepsis		Geç başlangıçlı neonatal sepsis	
Patojen	Sıklık(%)	Patojen	Sıklık(%)
Group B Streptococcus	43–58	Koagülaz-negatif Staphylococcus	39–54
E. coli	18–29	E. coli	5–13
Diğer gram-negatif bakteriler	7–8	Klebsiella sp.	4–9
S. aureus	2–7	S. aureus	6–18
Koagülaz-negatif Staphylococcus	1–5	Candida albicans	6–8
L. monocytogenes	0.5–6	Enterococcus sp.	6–8
		P. aureginosa	3–5
		Diğer Candida suşları	3–4

(5,39)

Tablo 5. Gelişmekte olan ülkelerde neonatal sepsiste sık görülen patojenler

Toplum kökenli		Hastane kökenli	
Patojen	Sıklık(%)	Patojen	Sıklık(%)
Klebsiella sp.	14–21	Klebsiella sp.	16–28
S. aureus	13–26	S. aureus	8–22
E. coli	8–18	E. coli	5–16
Group B	2–8	Koagülaz-negatif Staphylococcus	8–28

Streptococcus			
S. pneumonia	2-5	Pseudomonas sp.	3-10
Salmonella sp.	1-5	Enterobacter sp.	4-12
		Candida sp.	0.3-3

(5,55,56,57)

Toplumdan edinilen sepsiste, Afrika'nın bazı yerleri dışında, Gram-negatif bakteriler çoğunluktadır. En yaygın olarak ise Klebsiella sp, E. coli ve S. aureus görülür. Gelişmiş ülkelerde en yaygın patolojen olan GBS, gelişmekte olan ülkelerdeki vakaların sadece % 2-8'inden sorumludur (5,55). (Tablo 5) GBS enfeksiyonu olan bebeklerin bildirilmemesi daha olasıdır, çünkü bu patojen genellikle yaşamın çok erken dönemlerinde ortaya çıkar ve enfekte olan yenidoğanlar tıbbi yardım alamadan ölürlür (5,58).

Benjamin ve ark. C. albicans ile ilgili doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, enteral beslenme dışındaki formlar ve sefalosporinler ile antibiyotik tedavisinin yenidoğan enfeksiyonu için başlıca risk faktörlerini temsil ettiğini göstermiştir (59).

2.5. Etiyoloji

Streptococcus pneumoniae ve A grubu streptokoklar, 1933-1943 yılları arasındaki yenidoğan sepsisinin başlıca nedenleri idi. 1940'lı yılların sonundan 1960'lı yılların ortalarına kadar, Gram negatif organizmalar, özellikle Escherichia coli (E. coli), yenidoğan sepsisinin en yaygın nedenleri olarak saptanmıştır. Daha sonra, 1970'li yıllarda Grup B streptokok enfeksiyonları erken başlangıçlı sepsisin en önde gelen nedeni olarak ortaya çıkmıştır (1,43).

2.5.1. Erken başlangıçlı sepsis ile ilişkili organizmalar

Erken başlangıçlı sepsiste en sık etken bakteriler olup, mantarlar, virüsler veya protozoalar da neden olabilir (8). Streptococcus agalactiae (Grup B Streptokok, GBS) ve Escherichia coli en sık rastlanan ajanlardır (yaklaşık % 70'ini oluştururlar) (12,43,60). Bunları Listeria monocytogenes, Streptococcus pyogenes, Viridans streptokoklar, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Staphylococcus (S.) aureus, Enterococci ve Pseudomonas aeruginosa izler (8,61,62).

Stoll ve ark., preterm bebeklerde neonatal sepsisin ana patojeni ve term bebeklerde en sık görülen ikinci nedeni olarak Escherichia coli'yi (E. coli) tanımlamıştır (43). E. coli

sıklıkla ağır enfeksiyonlar ve menenjit ile ilişkilidir ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sepsisle ilişkili mortalitenin önde gelen nedenidir (% 24.5) (43).

Yüksek riskli kadınlarda Grup B Streptokok (GBS) enfeksiyonlarının dikey geçişini azaltmak amacıyla Birleşik Devletler'de intrapartum antibiyotik profilaksisinin yaygın şekilde kabul görmesi, erken başlangıçlı sepsiste GBS enfeksiyonu oranlarının önemli oranda düşmesine neden olmuştur (1).

Genel olarak, intrapartum antibiyotik profilaksisinin erken başlangıçlı sepsis ile ilişkili patojenlerde bir değişikliğe neden olduğuna inanılmamaktadır (1). Bununla birlikte, çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde yapılan bazı çalışmalar, Escherichia coli nedenli erken başlangıçlı sepsiste bir artış göstermiştir. Eunice Kennedy Schriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü (NNHD) Yenidoğan Araştırma Birimi (NRN) tarafından yapılan yakın zamanlı bir araştırmada, erken başlangıçlı sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 0.98 olgu olup prematüre bebeklerde bu oranın artmakta olduğu gözlenmiştir (1,7).

2.5.1.1. Grup B streptokok

Streptococcus agalactiae (Lancefield GBS) adı verilen B grubu streptokoklar, 10 farklı serotipin tanımlandığı Gram pozitif kapsüllü bakterilerdir ve hastalıkların çoğundan (% 54) sorumlu olan serotip III suşlarıdır (1,63). GBS serotip III, genellikle menenjit ile ilişkiliyken Ia, II, III ve V tipi, erken başlangıçlı sepsis ile ilişkilidir (8,64).

GBS, invaziv hastalığa neden olma kabiliyetini belirleyen farklı virülans faktörlerine sahiptir: 1) kapsüler polisakkarit; fagositozdan kaçınmaya yardımcı olur, 2) pili; konakçı epitelyal hücrelere GBS'nin yapışmasını ve ayrıca transepitelyal migrasyonu sağlar ve 3) C5a peptidaz; kompleman aktivasyonu sırasında üretilen nötrofil kemoatraktandır, insan C5a'yı inhibe eder (1).

GBS sıklıkla yetişkin popülasyonda gastrointestinal ve genital bölgeleri % 20'ye kadar oranlarla kolonize eder (1,65). Gebelikte GBS genital, rektal ve farengeal mukozayı da içeren mukoz membran bölgelerinde asemptomatik olarak bulunur (13). Gastrointestinal ve genitoüriner maternal GBS kolonizasyonu, yeni doğan kontaminasyonunun kaynağı olabilir. Enfeksiyon, yaşamın ilk 7 günü içinde ortaya çıkabilir, ancak sepsis ve pnömoni şeklinde doğumdan sonraki ilk 12 saatte de ortaya çıkabilir (8,66). Bulaş hamilelikte geç dönemde veya doğum sancısı ve doğum sırasında gerçekleşir. Hem hastalık olasılığı hem de şiddeti rekto-vajinal taşınmanın yoğunluğuyla ilişkilidir (1,67,68). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki son nüfusa dayalı sürveyans çalışmaları, tüm bakteriyel sepsis vakalarının

% 38-43'ünde erken başlangıçlı sepsiste etiyolojik ajan olarak GBS ortaya çıkmış olup, yenidoğan GBS sepsis insidansının 1,000 canlı doğumda 0,29-0,41 olduğu tahmin edilmektedir. Bu GBS erken başlangıçlı sepsis vakalarının büyük çoğunluğu (%73) miadında doğmuş yenidoğanlarda idi (7,13,52).

Yenidoğan GBS enfeksiyonlarını önlemek için intrapartum antibiyotik profilaksi kullanımı konusunda rehber alınan kaynaklarda, GBS kolonizasyonu için evrensel tarama gebe kadınlarda gestasyonun 35-37 haftalarıdır. Profilaktik uygulamada ilk tercih edilen ajan olarak penisilin önerilmektedir (8,50,69). Annenin GBS kolonizasyonu, vakaların yaklaşık % 50'sinde bebek kolonizasyonuna neden olur ve infant ya intrapartum yada bakteriyel translokasyon yoluyla sağlam zarlara rağmen kolonize olur (13).

Erken başlangıçlı sepsis vakalarının tahminen % 85'i intrapartum antibiyotik profilaksisiyle önlenmektedir. Ancak, doğumda sık antibiyotik kullanımı zamanla ampisiline dirençli E. coli'ye bağlı neonatal sepsis oranlarının daha yüksek oranda artmasına neden olabilir (13,70).

2.5.1.2. Escherichia coli

Annenin ürogenital ve gastrointestinal yollarını sıklıkla kolonize eden bir Gram negatif basil olan Escherichia coli (1,8). sıklıkla ağır enfeksiyonlar ve menenjit ile ilişkilidir (1). Tüm erken başlangıçlı sepsis vakalarının yaklaşık % 24'ünde, preterm infantlarda ise % 81 oranında saptanmıştır (13,71). Term bebeklerde yenidoğan sepsisinde en sık görülen ikinci neden olup, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda ise 1000 canlı doğumda 5.09 oranıyla en sık görülen neden olarak kabul edilmektedir (1,7,70,72).

Antijenik yapısı birkaç virülans faktörüne sahiptir. Adezyon molekülleri (F1, P ve S fimbrialar), demir-sekestrasyon sistemleri, hemolizin, kapsüller (K1, K5), lipopolisakarit O-antijeni ve diğer fonksiyonu bilinmeyen (Tsh, IbeA, CNF1, CDT, TraT)] virülans faktörleri ile bunların kombinasyonu patojenik gücünü belirler. Özellikle, K1 ve O18 suşları, daha yüksek yenidoğan menenjit ve septisemi oranı ile birlikte yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Ampisiline karşı yüksek direnç dereceleri (vakaların% 85'i) virülansını artırır (8,47,73).

Bazı çalışmalarda, yenidoğanları enfekte eden E.coli suşlarında yüksek ampisilin direnci oranları gösterilmiştir. Intrapartum antibiyotik maruziyeti ile ampisiline dirençli E. coli arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, toplumda ampisiline direnç artmıştır ve intrapartum ampisilin kullanımı ile direnç olasılığı arasında doğrudan bir bağlantı kurulmamıştır (1,7,74).

Gram-negatif organizmaların neden olduğu sepsis insidansı kısmen GBS için maternal antibiyotik profilaksisinin sıklığı nedeniyle artabilir. E. coli de dahil olmak üzere koliformlar, sıklıkla maternal vajinal kanalı kolonize ederler ve bebekler doğum esnasında veya hemen öncesinde etkene maruz kalırlar. E. coli'ye ikincil erken başlangıçlı sepsis doğumda sıklıkla menenjit olsun yada olmasın bakteriyemi ile karşımıza çıkar (13). Bazı çalışmalar, E.coli ile enfekte olan bebeklerde trombositopeni ve yaşamın ilk günlerinde ölüm riskinin daha yüksek bir şekilde karşımıza çıktığını öne sürmektedir (7,13).

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hayatta kalmalarının artmasıyla, son yıllarda yapılan çalışmalarda E. coli nedenli erken başlangıçlı sepsis oranlarında artma yönüne kayma olabilir. Ancak insidansın gerçekten artmakta olup olmadığı ile ilgili kanıtlar net değildir (12,13,75,76).

2.5.1.3. Listeria monocytogenes

Listeria, bağırsakta kolonize olabilen, fakültatif anaerobik Gram pozitif bir bakteridir. Primer olarak monosit makrofaj hücrelerini hedefleyen hücre içi bir patojendir. Tipik olarak etler, kümes hayvanları, süt ürünleri ve taze ürünlerin kontaminasyonu yoluyla diyetle kazanılır (13). Çiğ süt, pastörize edilmemiş peynirler veya organizma ile kontamine olmuş diğer işlenmemiş gıda ürünlerini tüketen annelerin hasta bebeklerinde Listeria sepsisinden daha fazla şüphelenilmelidir (1,77,78).

Optimum gelişme sıcaklığı genellikle 35-37°C olup, suşlar 1-45°C gibi geniş bir sıcaklık aralığında da gelişme gösterebilirler (Juntilla ve ark.,1988; Norrung, B., 2000). Yüksek konsantrasyonlardaki NaCl (%10-12) varlığında bile çoğalabilirler (Farber, 1991; Norrung, 2000). L. monocytogenes, geniş pH aralığında (4.1-9.6) çoğalabilmektedir (79).

Gebe kadınların gebe olmayan kadınlara göre listeria enfeksiyonu riski % 17 daha fazladır ve enfeksiyon, spontan düşükler ve ölü doğumlarla ilişkilendirilmiştir (1). Listeria prematüre yenidoğanlarda erken başlangıçlı sepsisin % 5'inden sorumludur; ancak, insidansı düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da, 100,000 canlı doğumda 2-13 oranında görülür (13,80,81).

İnsan Listeriosis patogenezi tam olarak tanımlanmamıştır, ancak gıda kontaminasyonu sonucu gastrointestinal sistem bir giriş kapısıdır. Barsak translokasyonu hızlıca gerçekleşir ve organizma daha sonra karaciğere taşınır (13).

Maternal belirti ve bulgular hafif halsizlik veya miyaljiden ateş ve titremeye birlikte bakteriyeminin eşlik ettiği şiddetli sistemik hastalığa kadar değişebilir. Plasental apselerle birlikte koryoamniyonit ve erken doğum sancısı ve doğum görülebilir. Maternal

listeriosis transplasental yoldan fetusa geçebilir. Yenidoğanlarda Listeriya enfeksiyonlarının % 70'den fazlası, 35. gebelik haftasında doğan bebeklerde görülür (13,82).

Fetal enfeksiyon, kontamine amniotik sıvının yutulması ile ilişkilendirilmiştir ve enfeksiyonunun histopatolojik bulgularına dayandırılan en ağır yük fetal akciğer ve bağırsak dokularındadır (13).

Listeria'ya sekonder erken başlangıçlı neonatal enfeksiyonlar solunum sıkıntısı, sepsis ve menenjit ile birlikte GBS enfeksiyonları ile benzer bir klinik tabloya sahiptir. Tipik klinik özellikleri apne, solunum sıkıntısı, siyanoz ve mekonyumlu amniyotik sıvıyı içerir. Pnömoni de yaygın bir özelliktir. Ağır vakalar granüloatozis infantisepticum (eritematöz zeminde milimetrik püstüllerden oluşur) olarak bilinen granüloatoz bir döküntü ile karşımıza çıkabilir (1,13). Döküntü şiddetli enfeksiyonla uyumlu bir özelliktir (13). Çoğu yenidoğan Listeria vakası, serotip 1, 2 ve 4 den kaynaklanmaktadır ve serotip 2 nerdeyse tüm menenjit vakalarından sorumludur (1).

2.5.1.4. Erken başlangıçlı sepsiste görülen diğer ajanlar

Erken başlangıçlı sepsis ile ilişkili daha az görülen fakat önemli patojenler arasında, diğer streptokoklar (*S. pyogenes*, viridans grubu streptokok, *S. pneumoniae*), enterokok, stafilokoklar, *P. aeruginosa* ve tipik olmayan *Haemophilus influenza* bulunur (1,8,83,84).

Streptococcus pyogenes, bir zamanlar yenidoğan sepsisinden sorumlu baskın organizma idi. Genel insidans önemli ölçüde azalmış olmasına rağmen, erken başlangıçlı ağır sepsis vakalarında hala A grubu Streptokoklar bildirilmeye devam edilmektedir. Pnömonokok, C ve G grubu streptokokların yanı sıra viridans streptokokların klinik prezentasyonu GBS enfeksiyonuna çok benzer ve bulaşma, maternal genital sistemin bakteriyel kolonizasyonuna ikincil olabilir (1,85,86,87,88,89).

Gram-negatif çubuklar, *E. Coli* dışında, erken başlangıçlı sepsiste daha az sıklıktaki nedenlerden olmakla birlikte geç başlangıçlı sepsisin çok önemli nedenleri arasındadırlar.(33) Enterobacteriaceae arasında *Enterobacter spp* , *Klebsiella spp.*, ve *Serratia spp.* sepsisin önemli nedenlerindedir. Enterokokal erken başlangıçlı sepsis genellikle geç başlangıçlı sepsise kıyasla daha hafiftir ve fokal bir enfeksiyon olmadan hafif bir solunum yolu hastalığı veya diyare ile karakterizedir. *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*'dan daha sık izole edilmekte ve izolatların çoğunda ampisiline duyarlı olmaktadır (1,90).

S.aureus, geç başlangıçlı sepsisin sık nedenlerindedir ancak, S. aureus ile birlikte erken başlangıçlı veya maternal-fetal enfeksiyonlar da bildirilmiştir (13). Preterm bebeklerde neonatal sepsis ile ilişkili en yaygın koagülaz negatif stafilokok türü Staphylococcus epidermidis olup kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaklaşık % 60-93'ünü oluşturur (13).

Atipik Haemophilus influenza, maternal genital bölgede sıklıkla kolonize olmasına rağmen, neonatal enfeksiyon nispeten az görülür, ancak özellikle preterm yenidoğanlarda mortalite oranı yüksektir (1,7,91).

2.5.2. Geç başlangıçlı sepsis ile ilişkili mikroorganizmalar

Geç başlangıçlı sepsis, büyük oranda doğumdan sonra çevre tarafından edinilen organizmalardan kaynaklanmaktadır (1). Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişim Merkezi (NICHD) Yenidoğan Araştırma Ağı (NRN) merkezlerine kabul edilen 6215 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, geç başlangıçlı enfeksiyonların ilk ataklarında % 70 gram pozitif organizmalar saptanmıştır ve bunların da % 48'inde koagülaz negatif stafilokok neden olarak saptanmıştır. Ölüm oranları en yüksek Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Serratia marcescens ve E. coli ile enfekte bebeklerde saptanmıştır (43).

Düşük doğum ağırlıklı preterm bebekler, özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı olanlar, hastanede yatış sürelerinin uzun olması, invaziv girişimlerin uygulanması ve invaziv cihazların özellikle de intravasküler kateterlerin uzun süreli kullanılması nedeniyle geç başlangıçlı neonatal sepsis için özellikle risk altındadırlar (1). Koagülaz negatif stafilokok (KNS), geç başlangıçlı sepsisli çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde en sık izole edilen patojen olarak ortaya çıkmıştır (1).

2.5.2.1. Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) ve Staphylococcus aureus

Koagülaz negatif stafilokok, koagülaz üretemeyen bir Stafilokok türüdür. Nozokomiyal enfeksiyonlarda S. epidermidis en sık görülen patojendir. S. aureus, olguların % 8'inde izole edilirken, S. capitis, S. hemolitikus ve S. hominis nadiren saptanmaktadır (1,92). Koagülaz negatif stafilokok, geç başlangıçlı sepsisli çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde en sık izole edilen tek patojen olarak ortaya çıkmıştır ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde geç başlangıçlı sepsis enfeksiyonlarının % 22-55'iyle ilişkilidir (1,93,94). S. epidermidis, insan cildi ve mukozal membranları sıklıkla kolonize eder, sağlıklı dokularda nadiren enfeksiyonlara neden olur. Ancak kalıcı tıbbi cihazların plastik

yüzeilerine yapışabilir ve çoğalabilir niteliktedir. Bunu antibiyotiklere dirençli biyofilmler sayesinde yapar ve bağışıklık sisteminin saldırılarına bir engel oluşturur (8,39,95). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar ve prematüre yenidoğanlar koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonlarına maruz kalabilecek en savunmasız kişilerdir. *S. epidermidis*'de antibiyotiklere karşı direnç, özellikle de metisiline (metisiline dirençli *S. epidermidis*, MRSE), yaygın olarak görülmektedir. Bu direnç (% 90'ından *S. Epidermidis* izole edilmiştir) *mecA* geni tarafından kodlanır ve böylece farklı bakteri suşlarına da aktarılabilir. MRSE olgularında vankomisin kullanılır (8,96,97). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) preterm yenidoğanlarda stafilokok enfeksiyonlarının % 28'inde izole edilmiş olup, MRSA ile metisiline duyarlı organizmalar arasında term bebeklerde morbidite, mortalite ve hastanede kalış süreleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Genel olarak, MRSA ile enfekte bebeklerin % 25'i ölümlü sonuçlanırken, metisilin dirençli veya duyarlı *S.aureus* ile enfekte bebeklerde ölüm oranlarında önemli bir fark bulunmamaktadır.

Hem *S.aureus*, toplum ilişkili metisiline dirençli *S. aureus* da dahil, hem de koagülaz negatif stafilokokların her ikisi de yenidoğan döneminde özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde nozokomial sepsiste geç başlangıçlı sepsisin sık nedenlerindedir.

2.5.2.2. Gram-negatif organizmalar

Gram-negatif basiller, *E. Coli* dışında, erken başlangıçlı sepsiste daha az sıklıktaki nedenlerden olmakla birlikte geç başlangıçlı sepsisin çok önemli nedenlerindedir (13). Geç başlangıçlı sepsis vakalarının yaklaşık dörtte birinden Gram-negatif bakteriler (yani *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* ve *Serratia*) sorumludur (1,8,98). Bulaş, sağlık çalışanlarının elinden, gastrointestinal yolun kolonizasyonundan, total parenteral beslenme veya formüllerin kontaminasyonundan ve mesane kateterizasyon aparatlarından olur (1,99,100). Bazı vaka çalışmalarında *Klebsiella*, geç başlangıçlı sepsis ile ilişkili en sık görülen gram-negatif ajan olarak tanımlanır ve oranı % 20-31 arasında değişir (1,101,102).

Enterobacteriaceae arasında, *Enterobacter spp* , *Klebsiella spp.*, ve *Serratia spp.* polisakkarit kapsülü opsonizasyon, fagositoz ve bakteri lizisini önleyerek virülanslarına katkıda bulunur (13). İlgili mortalite oranları yüksektir. *Psödomonas*'a bağlı enfeksiyonlar en yüksek mortaliteyle ilişkilidirler (1). *Citrobacter spp.* ve *Cronobacter sakasakii* çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bakteriyel sepsis vakalarının yaklaşık % 5'inden

sorumludur. Ancak, beyin apseleriyle birlikte menajit ve sonraki dönemde önemli nörolojik sekel bırakmalarından dolayı önemlidirler (13,103).

2.5.2.3. Candida türleri

Yenidoğan yoğun bakım ünitesi ortamında, en sık mantar enfeksiyonları *Candida* spp içerir. ve çoğunlukla geç başlangıçlı sepsis ile ilişkilidir (13). *Candida* türlerine bağlı enfeksiyonlar prematüre bebeklerde geç başlangıçlı sepsisin üçüncü ana nedenidir (1). Enfeksiyon risk faktörleri arasında düşük doğum ağırlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, erkek cinsiyet ve enteral beslenme eksikliği bulunur (1,59). Tahmini gestasyonel yaş ve doğum ağırlığıyla ters orantılı bir insidansı vardır (13,104).

C. albicans ve *C. parapsilosis*, yenidoğanlarda en sık hastalıkla ilişkili türlerdir (1,105,106). Daha yüksek mortalite oranları ve nörogelişimsel bozukluğu içeren kötü sonuçlar, organizmaların yapışma faktörleri ve sitotoksik maddeler gibi virülans özelliklerini ifade etme yeteneği ile ilişkilendirilmiştir (1,107).

Candida türlerinin biyofilmler oluşturma kabiliyetine dayanarak enfeksiyonun erkenden temizlenip uzaklaştırıldığı hastalarda daha iyi sağkalım oranları ve nörogelişimsel sonuçlar sağlamak için kontamine kateterlerin hızla uzaklaştırılması önerilmektedir (1).

Candida, kan kültürü ortamında kolayca yetişir; ancak izolasyonu, yenidoğanlarda normalde elde edilenden daha fazla kan hacmi gerektirebilir. Bu nedenle enfeksiyon ve klirensin belgelendirilmesi için birden fazla kültür gerekebilir. BOS kültürü pozitif olanlar arasında % 50 kadarında kan kültürü negatifliği vardır. Kan ve BOS kültürleri arasındaki bu uyumsuzluk lomber ponksiyona duyulan ihtiyaca dikkat çekmektedir (1,59).

Konjenital kandidiyazis sıklıkla olgunlaşmamış cilt bariyerli prematüre bebeklerde ya püstüller, küçük apseler ve deskuame olabilen eritematöz makülopapüler döküntü ile seyreden bir cilt enfeksiyonu şeklinde yada invazif bir hastalık olarak ortaya çıkabilir (13). Predispozan risk faktörleri uzamış membran rüptürü ve rahim içi kontraseptif cihazlar ve servikal serklaj gibi intrauterin yabancı cisimleri içerir (13,108,109).

Term infantlarda şiddetli konjenital kandidiyazis varlığı immün yetmezlik tanısını düşündürmelidir. Konjenital kandidiyazis olgularında plasental histopatolojide psödohifa, mikroabseler ve granülom bulguları ortaya çıkarmaktadır (10,13).

2.5.2.4. Herpes Simplex Virus (HSV)

Erken başlangıçlı sepsis olarak ortaya çıkması nadir olmasına rağmen Herpes simpleks virüs (HSV) geç başlangıçlı sepsisin potansiyel bir nedenidir. Özellikle yaşamın ilk birkaç gününden sonra sepsis belirti ve bulguları olan yenidoğanlarda ayırıcı tanı ve tedaviye HSV dahil edilmelidir (1,13).

Tahmini neonatal HSV insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde retrospektif kohort incelemelerinde 100.000 canlı doğumda 12-60 olup, prospektif bir kohort çalışmasında 100.000 canlı doğumda 30,8 olduğu bildirilmiştir. Neonatal HSV vakalarının yaklaşık % 5'i in utero edinilirken, % 85'i peripartum ve % 10'u postnatal edinilir (13). Prenatal olarak edinilen enfeksiyon oranının 1 / 300.000 doğumda meydana geldiği tahmin edilmektedir (40).

HSV yenidoğanlarda üç farklı formda görülebilir : cilt, göz ve ağız (SEM) (skin-eye-mouth) tutulumu (olguların % 45'i); meningoensefalit (merkezi sinir sistemi) (olguların % 30'u); dissemine (olguların % 25'i) şekilde görülebilir (13,110,111).

Ciltte skar ya da döküntü; hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon; mikrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar ve/veya ensefalomalaziye de içeren merkezi sinir sistemi anomalileri; ve korioretinit, optik atrofi ya da mikroftalmi gibi gözle ilgili anomaliler ile karşımıza çıkar (13,110,112,113,114).

SEM hastalığı olan bebeklerde viral kültürde, direkt floresan antikor boyama ve / veya PCR'da karakteristik veziküler deri lezyonlarında HSV nin gösterilmesiyle tanı konur. Neonatal HSV için değerlendirilen tüm bebeklerde meningoensefaliti teşhis etmek için en güvenilir yol lomber ponksiyon ve beyin omurilik sıvısı incelemesi ile birlikte BOS'da HSV-PCR değerlendirmesini gerektirmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme, derin gri cevherde hemoraji ve temporal veya multifokal hiperintens alanları olan merkezi sinir sistem anomalileri görülebilir. Ancak hastalığın erken döneminde manyetik rezonans görüntüleme normal olabilir (13,115). Elektroensefalogram tipik olarak anormaldir. Fokal epileptiform bozukluklar (% 50), burst süpresyon (% 25), fokal elektrografik nöbetler (% 25), fokal süpresyon (% 25) ve diffüz yavaşlama (% 25) görülebilir (13,115).

Dissemine enfeksiyon çoğunlukla erken başlangıçlı sepsis olarak karşımıza çıkar ve karakteristik olarak çoklu organ sistemlerini etkiler, En sık olarak da pnömoni ve hepatit meydana gelir. Dissemine HSV enfeksiyonu olan yenidoğanlar deri vezikülleri ile

karşımıza çıkmayabilir veya veziküller gelişmeyebilir bu da teşhisin gecikmesine neden olabilir.

Neonatal HSV enfeksiyonlarının tedavisi intravenöz asiklovir olup morbidite ve mortaliteyi düşürmede etkilidir (13,111,116,117).

2.5.2.5. Enterovirus ve Parechovirus

Enterovirüsler ve Parechovirüsler ailesi Picornaviridae içinde iki cinsi temsil eden RNA virüsleridir (13).

Enteroviruslar ve HPeV toplumda fekal-oral yolla ve olası oral-oral (solunumsal) yollarla bulaşır. Neonatal enfeksiyon antenatal olarak maternal viremi ve fetusa transplasental yayılımla; intrapartum olarak kan, sekresyonlar ve/veya dışkı maruziyetiyle; ya da doğum sonrası enfekte bakıcılar ile yakın temas yoluyla gerçekleşebilir (13,118). Virus farenks ve alt sindirim kanalında çoğalıp, retiküloendotelial dokulara direk uzanır ve viremiye yol açar. Viremi bir kez oluştuğunda, virüs dokulara yayılır, multipl organlarda enfeksiyona yol açar. Merkezi sinir sistemi, miyokard, karaciğer, pankreas, böbreküstü bezleri, akciğer, deri ve mukozaları enfekte eder (13,119).

Enteroviral ve parechoviral erken başlangıçlı sepsis büyük olasılıkla dikey geçişle elde edilir. Klinik hastalığı olan yenidoğanlarda yaşamın ilk gününde amniyon sıvısı, kordon kanı ve neonatal organlardan kültür pozitif enterovirüslerin elde edilmesi ve serumda bulunan İmmünglobulin M nötralize edici antikorların tespiti ile tanı konur (13,120).

Geç başlangıçlı sepsiste enterovirüslerin ve HPeV kliniği daha sık aseptik menenjittir (13,121,122). Bu virüslerle erken başlangıçlı sepsiste genellikle ateş, sinirlilik, beslenmede zayıflık ve bazen de döküntü görülebilir (13,121,123).

2.6. Risk Faktörleri

Yenidoğan sepsisinde risk faktörleri, maternal faktörler, neonatal konakçı faktörleri ve organizma virülansını içerir.

Tablo 6. Neonatal sepsis gelişiminde risk faktörleri (1)

Kaynak	Risk faktörleri
Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis	
	Maternal GBS kolonizasyonu

	Koryoamniyonitis
	Erken membran rüptürü
	Uzamış membran rüptürü (>18saat)
	Maternal üriner sistem enfeksiyonu
	Multipl gebelik
	Preterm doğum (<37hafta)
Geç başlangıçlı neonatal sepsis	
	Doğal bariyerlerin bozulması (cilt ve mukoza)
	Kalıcı kateterlerin uzun süre kullanılması
	İnaziv girişimler (endotrakeal entübasyon gibi)
	Nekrotizan enterokolit
	Uzamış antibiyotik kullanımı
	H2 reseptör blokörü, PPI kullanımı
Neonatal *	
	Prematürite <ul style="list-style-type: none"> • Maternal immunoglobulin ve spesifik antikor geçişinin azalması • İmmün sistemin immatür fonksiyonu

*Hem erken hem de geç başlangıçlı sepsis riskini artırır.

2.6.1. Maternal risk faktörleri

İnvaziv fetal monitörizasyon, membran kazıma ve intrapartum vajinal muayene gibi bazı obstetrik uygulamaların hepsi erken enfeksiyonlara yol açabilir (8,51).

2.6.1.1. Maternal GBS kolonizasyonu

Gebelikte GBS genital, rektal ve farengeal mukoz membran bölgelerinde asemptomatik olarak bulunur (13). Kolonizasyon prevalansında önemli bölgesel farklılıklar vardır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki son nüfusa dayalı sürveyans çalışmalarında, tüm bakteriyel sepsis vakalarının % 38-43'ünde erken başlangıçlı sepsisin etiyolojik ajanı olarak GBS saptanmıştır. GBS erken başlangıçlı sepsis vakalarının ise büyük çoğunluğu, % 73, term yenidoğanlardır (7,13,52). Ülkemizde yapılan çalışmalarda GBS kolonizasyonu oranı ise % 2-7 arasında bulunmuştur (124,125).

Maternal GBS kolonizasyonu için risk faktörleri arasında Afrikalı Amerikan ırkı, anne yaşı 20'li yaşlar, düşük parite ve diyabet bulunmaktadır (13,126,127). Daha önce yenidoğan sepsisinde önemli bir predispozan faktör olarak görülen genç anne yaşının (<20 yaşında) ise maternal vajinaya grup B streptokok (GBS) kolonizasyonu oranının yüksek olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (8,51).

Bulaş hamilelikte geç dönemde veya doğum sancısı ve doğum sırasında gerçekleşir. Hem hastalık ihtimali hem de şiddeti rekto-vajinal taşınmanın yoğunluğuyla ilişkilidir.(47,116,117) Maternal GBS kolonizasyonu, vakaların yaklaşık % 50'sinde bebek kolonizasyonuna neden olur. İnfant ya intrapartum yada bakteriyel translokasyon yoluyla sağlam zarlara rağmen kolonize olur (13).

Gastrointestinal ve genitoüriner maternal GBS kolonizasyonu yeni doğan kontaminasyonun kaynağı olabilir. Enfeksiyon, yaşamın ilk 7 günü içinde ortaya çıkabilir hatta ilk 12 saat içinde sepsis ve pnömoni şeklinde de görülebilir (8,66).

GBS'a karşı koruyucu maternal kaynaklı, polisakkarit kapsül spesifik antikorun olmaması enfeksiyon insidansı ile ilişkilidir (128).

Gebelik sırasında GBS kolonizasyonunu saptama ve kolonize annelere uygun GBS profilaksisi uygulama çabalarına rağmen erken başlangıçlı tüm GBS vakaları önlenememektedir. Böylece GBS, term yenidoğanlarda erken başlangıçlı sepsisin en yaygın nedeni olmaya devam etmektedir (1,8,43).

Yenidoğan GBS enfeksiyonlarını önlemek için, tarama gebe kadınlarda gestasyonun 35-37 haftaları arasındadır ve profilaktik uygulanmada ilk tercih edilen antibiyotik ajan olarak penisilin önerilmektedir (8,50,69).

Intrapartum profilaksinin geç başlangıçlı GBS sepsisini önleyici etkisi yoktur. GBS ile maternal kolonizasyon sepsis riskini % 1 arttırırken buna prematürite, maternal ateş, erken membran rüptürü, koryoamniyonit eklendiğinde bu risk daha da artar (17,45,48,129).

Erken başlangıçlı GBS'li bebeklerde menenjit riski de artar. Hızlıca antibiyotik tedavisine başlanmazsa, klinik durum daha da bozulabilir. Gestasyon yaşı erken başlangıçlı GBS sepsisinde ölümle sıkı ilişkilidir; % 2-3'lük bir mortaliteyle term bebeklerle kıyaslandığında 33 hafta altı enfekte infantlarda mortalite %20-30 arasındadır (8,130).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (CDC) (Centers for Disease Control and Prevention) göre erken başlangıçlı invaziv GBS hastalığı oranları, CDC önleme yönergeleri ilk yayınlandığından beri % 80 oranında azalmıştır (1,69).

Erken başlangıçlı sepsis vakalarının tahminen % 85'i intrapartum antibiyotik profilaksisiyle önleniyor, ancak doğumda sık antibiyotik kullanımı, zamanla ampisiline dirençli E. coli'ye bağlı neonatal sepsis oranlarının artmasına da neden olabilir (13,70).

2.6.1.2. Koryoamniyonit

Koryoamniyonit, temelinde histolojik inceleme ile kanıtlanmasına rağmen tanısı klinik kriterlere göre konur. İntrapartum maternal ateş (38 °C ve üzeri), fetal taşikardi, uterin hassasiyet, amniyon sıvısının kötü kokusu, maternal taşikardi veya maternal lökositöz bulgularının en az ikisinin varlığı ile tanı konulur (47,131).

Koryoamniyonit varlığında kanıtlanmış neonatal sepsis insidansı %3-8'dir (129). Koryoamniyonit nedeni olan mikroorganizmalar aerobik ve anaerobik streptokoklar, aerobik gram negatif koliform bakteriler, bacteriodes ve fusobacterium türü anaeroplardır (132).

Doğumdan sonraki ilk günlerde (ilk hafta içerisinde) gelişen enfeksiyonlarda patojen mikroorganizma nadir olarak doğumdan önce annede gelişen bakteriyemi veya viremi sırasında bebek de hematogen yolla enfekte olabilir (129,133,134). Doğumdan sonra bebek ortamdaki bakterilerle enfekte olabilir (133).

Amniyotik sıvının analizi ve kültürü artmış beyaz küre sayısı, düşük glukoz seviyeleri, gram pozitif suşlar ve bakteri üremesi ile birlikte koryoamniyonitin tanısında kullanılabilir (47,131). Tek başına maternal intrapartum ateş, yaygın bir şekilde klinik uygulamada koryoamniyonit gibi değerlendirilmektedir (47).

Koryoamniyonit, canlı doğan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde olduğu gibi term bebeklerde de erken başlangıçlı sepsis riskinde 2-3 kat artma ile ilişkilidir (47,135,136)

2.6.1.3. Erken membran rüptürü (EMR)

Erken membran rüptürü, fetal zarların doğumun başlamasından en az bir saat önce yırtılması ve amnion sıvısının dış ortama akmasıdır. Böylece fetus ve dış ortam arasındaki bariyer ortadan kalkar (137,138). Fetal zarlar, maternal genital bölge bakterilerinin asendan geçişine bir engel oluştururlar. İnvaziv enfeksiyon, uzun süren doğum sancısı sırasında, intakt zarlar sayesinde nadiren ortaya çıkar (139). Ancak çoğu çalışma neonatal erken başlangıçlı sepsis için erken membran rüptürünü önemli bir risk faktörü olarak ilişkilendirir. Bu risk faktörü, doğumdan saatler öncesinde erken membran rüptürünün süresi ile karakterize edilebilir. Prematür erken membran rüptürü doğumdan önce ortaya çıkar ya da

preterm erken membran rüptürü, gebeliğin 37. haftasından önce oluşan rüptür olarak tanımlanır. Erken başlangıçlı sepsis riskinin bağımsız bir ön belirleyicisi olarak erken membran rüptürünün değerlendirilmesi, bu tanımların her birinin preterm doğum ile ilişkili olmasından ötürü karmaşıktır (47,76). Bununla birlikte, çok düşük doğum ağırlıklı bebekler üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, yalnızca >48 saat erken membrane rüptürünün, tüm kohort çalışmalarına kıyasla erken başlangıçlı sepsis riskini artacağını öngördüğü bulundu (47). Çoğu vakada erken membran rüptürü, plasental ve fetal dokuların kolonizasyonunda artışa neden olur (47).

Fetus gebelik süresince membran rüptürü gelişene kadar genellikle steril bir ortamda bulunur (44,133,134,140). Doğum kanalında çok sayıda aerob ve anaerob bakteri ve fungus mevcuttur (44,48,134). Yenidoğanda ilk kolonizasyon genellikle membran rüptüründen sonra gelişir (44,133). Serviks, vajen veya rektumda bulunan mikroorganizmalar asendan yolla (intakt veya rüptüre) koryoamniyotik membranlardan geçerek koryoamniyonite yol açabilir (44,48). Koryoamniyonit preterm eylemin ve erken membran rüptürünün önemli nedenlerinden biridir (44,48,134).

Erken membran rüptürü, doğumun membranların açılmasından 18 saatten fazla süre geçtikten sonra gerçekleşmesi, doğum sonrasında fazla sayıda vajinal muayene yapılması, özellikle uzun süreli internal fetal monitorizasyon, bakteriyel vajinozis, doğum kanalının grup B streptokoklar ile kolonize olması ve üriner sistem enfeksiyonu intraamniyotik enfeksiyon riskini artırır (44,48). Membran rüptürünün süresinin 18 saati aşması asendan enfeksiyon riskini arttırmaktadır (141). Yenidoğanda enfeksiyon riski EMR'de % 1, prematürite ve EMR varlığında % 4-6, koryoamniyonitte % 10 kadar artmaktadır (129,142).

Tablo 7. EMR'li bebeklerde sepsis skorlaması

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

*Rüptür sonrası geçen her gün için 1 puan verilir.(143)

2.6.1.4. Maternal peripartum ateş

Sepsis riski maternal ateş 37,5 °C üzerinde olduğunda 4 kat artarken, 38 °C üzerine çıktığında 10 kat artmaktadır (129). Doğumdan önce veya sonraki 24 saat içinde annede ateş ortaya çıkması sıklıkla erken neonatal sepsise neden olan GBS veya Escherichia coli (E. coli) gibi patojenlere bağlı korioamnionit, bakteriyemi veya endometritin habercisi olabilir (45, 134) Pik maternal intrapartum sıcaklık >37.5°C (99.5°F) veya >38°C (100.4°F) olarak farklı şekillerde tanımlanır (47,51,74,144).

2.6.1.5. Annede idrar yolu enfeksiyonu ve asemptomatik bakteriüri

Annedeki malnütrisyona ya da cinsel temasla geçen hastalıklar dışında annenin idrar yolu enfeksiyonu prematüre doğum ve/veya korioamnionit riskini artırarak yenidoğan sepsis riskini artırır (145,146).

Gebelik süresince GBS bakteriürisi olan kadınlardan doğan bebekler, GBS ile daha sık ve daha yoğun şekilde kolonize olurlar ve invaziv GBS hastalığı için yüksek risk altında olabilirler (146,147,148,149).

2.6.1.6. Maternal demografik faktörler

Daha önce yenidoğan sepsisinde önemli bir predispozan faktör olarak görülen genç anne yaşının (<20 yaşında) rolü muhtemelen maternal vajinaya grup B streptokok (GBS) kolonizasyonu oranının yüksek olması ile ilişkili olarak düşünülmektedir (8,47). GBS için intrapartum antibiyotik profilaksisi uygulaması öncesindeki dönemde yapılan araştırmalarda anne yaşı <20 yaş, GBS spesifik erken başlangıçlı sepsis için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak genç yaş, daha yüksek GBS kolonizasyon oranı ile ilişkili faktörlerin yerine geçebilir. Ayrıca, daha sonra yapılan çalışmalarda maternal yaş, GBS spesifik olan veya olmayan erken başlangıçlı sepsis için önemli bir risk faktörü değildir (47,51).

Annede siyah ırk, GBS'ye spesifik erken başlangıçlı sepsis için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (47,51,127,150,151). Genç ve gebe olmayan kadınlar arasında Afrikalı-Amerikan ırkı, GBS kolonizasyonunun daha yüksek insidansı ile ilişkili olarak (47,152), siyah bebeklerde daha yüksek GBS spesifik erken başlangıçlı sepsis insidansı saptanmıştır ve bu GBS kolonizasyonu, GBS taraması veya GBS intrapartum antibiyotik profilaksisi uygulaması oranlarındaki farklılıklarla da açıklanamamaktadır (47,150). Ayrıca, yakın zamanlarda yapılan surveyans çalışmalarında, hem preterm hem de term doğan siyah bebeklerde, erken başlangıçlı sepsisin tüm nedenlerinin insidansı belirgin

şekilde daha yüksek saptamıştır (47,52). Bu ırk farklılığı, muhtemelen, sosyo-ekonomik durumdan etkilenen sağlık durumunun ölçülemeyen yönlerinden veya mevcut araştırmalarda ele alınmayan maternal opsonik antikor yanıtlarındaki farklılıklardan dolayı açıklanamamıştır (47).

Annenin düşük sosyoekonomik düzeyi, prematüre doğum ve intrauterin gelişme geriliğini arttırarak yenidoğanda sepsis ve enfeksiyon riskini artırır (153).

2.6.1.7. Diğer intrapartum risk faktörleri

Obstetrik uygulamalar vajinal flora ile asendan enfeksiyona zemin oluşturabilir ve/veya amniotik zarların bozulması (artmış intrapartum vajinal muayene sıklığı, invaziv fetal monitorizasyon, doğum başlangıcını teşvik etmek için membran kazıma, farmakolojik servikal olgunlaştırma ajanları) gözlemsel çalışmalarda artmış erken başlangıçlı sepsis riski ile ilişkilendirilmiştir (47,51,53).

Geçmişte GBS spesifik erken başlangıçlı sepsis geçirmiş bebek doğumu varsa, sonraki doğumda daha da artmış risk ile ilişkilendirilir. Bu durum GBS'ye karşı koruyucu bir antikor yanıtının sağlanamaması veya özellikle virülan bir GBS suşunun hastalığı taşıması ile ilgili olabilir (47).

2.6.1.8 Postnatal risk faktörleri

Postnatal dönemde erken başlangıçlı sepsis risk değerlendirmesinde, intrapartum özelliklerin yanı sıra yenidoğanın durumu da değerlendirilmelidir. Hem neonatal klinik durum (semptomatik veya asemptomatik) hem de laboratuvar bulguları erken başlangıçlı sepsisin değerlendirilmesi ve ampirik antibiyotik kullanımına karar vermede dikkate alınır. Bu faktörler öncelikle term bebeklerde karar vermeyi etkiler. Çünkü çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde klinik instabilite ve laboratuvar anormallikleri enfeksiyon olmadan da çok sık görülebilir (47).

2.6.2. Yenidoğana ait risk faktörleri

Erken başlangıçlı sepsisi destekleyebilen yenidoğan faktörleri arasında doğuştan gelen bağışıklık yanıtının değişiklikleri önemli rol oynayabilir.

2.6.2.1. İmmün sistemin immatüritesi

Yenidoğanlar, özellikle preterm bebeklerin bağışıklık sisteminin olgunlaşmamış olması ve maternal antikorların plasental geçişinde azalma nedeniyle, nispeten immün

sistemi baskılanmıştır (1). Doğal bağışıklık sistemi hızlıca immünolojik yanıt üretir ve bunu belirli bir patojene geçmişte maruz kalmadan yapar (1). Bağışıklık sisteminin gelişimi, yaşamın ilk yıllarında meydana gelen bir takım değişiklikleri gerektirir. Doğal bağışıklık sisteminin bozulması, bu popülasyonda bakteri ve viral enfeksiyona duyarlılığın artmasına yol açar (1).

Doğal bağışıklık, bozulmuş sitokin üretimi, nötrofillerde adezyon moleküllerinin azalmış ekspresyonu ve kemotaktik faktörlere yanıtın azalmasından etkilenir (5,34). Ayrıca, ikinci trimesterde transplasental antikör geçişleri başlar ve üçüncü trimesterde maksimal hızına ulaşır. Sonuçta, preterm bebeklerin çoğunda humoral yanıtlar önemli ölçüde azalmıştır (5,35). Sitotoksik T hücre aktivitesi de yenidoğan döneminde bozulmaktadır (1,5).

Adaptasyon yanıtının gelişmesi doğumdan sonra 5-7 gün gerektirir. Bu süre zarfında bebekler cilt ve doğal bağışıklık sistemi bariyerleri (solunum ve intestinal), lokal koruyucu immün hücreler (makrofajlar, endotel, epitel, polimorfonükleer hücreler ve dentritik hücreler), antijen sunan immün hücreler (monosit, makrofaj ve dendritik hücreler), konakçı savunma proteinleri ve peptidlerin (komplemanlar, sitokinler, kemokinler, akut faz ve koagülasyon proteinleri) yanısıra anneden pasif olarak edinilmiş immünoglobülinlere büyük ölçüde bağımlıdırlar (8). İmmünoregulator genlerin (özellikle X'e bağlı) defekti ve prematürite (özellikle düşük doğum ağırlığıyla birlikte), doğal bağışıklık sisteminin tamamlanmamış olgunlaşması ve/veya fonksiyonuyla ilişkilidir ve böylece enfeksiyon olasılığını arttırmaktadır (8,154).

Patojenlerin tanınması patojenle ilişkili moleküler kalıplar (PAMP)(pathogen associated molecular patterns) olarak bilinen korunan biyolojik bölgelerin tanımlanmasıyla gerçekleşir (1). TOLL-like reseptörler, NOD-like reseptörler ve RIG-like reseptörler gibi tanıma reseptörleri, adaptif bağışıklık sistemini aktive eden sitokinlerin üretimi ve pro-inflamatuvar cevaplar ile PAMP'leri tanır ve bunlara cevap verir (1,155).

Yenidoğan ve erişkin doğal bağışıklık fonksiyonlarını karşılaştıran çalışmalar, yenidoğan hücrelerinin inflamatuvar sitokinleri, özellikle tümör nekroz faktörü ve interlökin-6, üretme yeteneğinin azaldığını göstermektedir (1,156). Ayrıca, pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe edebilen, interlökin-10 üretimini uyarırlar (1,157). Nötrofil ve dendritik hücre fonksiyonları da azalır; nötrofillerde kemotaktik faktörlere yanıtta azalmayla birlikte adezyon moleküllerinin ekspresyonunda da azalma görülürken, dendritik hücrelerde interlökin-12 ve interferon (IFN) gama üretme kapasitesinde azalma vardır (1,34).

Yenidoğanlarda sitokin üretimindeki genel azalma, doğal öldürücü hücrelerin azalmış aktivasyonu ile sonuçlanır (1,158). Azalan sitotoksik fonksiyon (IFN-gama üretiminde azalmayla birlikte güçlü T helper 2 polarizasyonu) izotip geçişinde eksiklik, ve genel immatürite ve hafıza azalması (doğum esnasında sınırlı patojenlere maruz kalmaya bağlı) yenidoğanın enfeksiyonlara etkin yanıt verme yeteneğini azaltır (1,159,160). Örneğin, hücre aracılı bağışıklıkta azalma, Listeria, Salmonella, Herpes Simpleks virüsü (HSV), sitomegalovirüs ve enterovirüsler gibi intraselüler patojenlere bağlı enfeksiyon riskini arttırır.

Histolojik çalışmalar, dalağın marjinal bölgesinin 2 yaşına kadar tam olarak gelişmediğini ve bebeğin kapsüllü bakteri (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) enfeksiyonlarına karşı duyarlılığının arttığını göstermiştir (1).

Prematüre bebeklerin hepatik ve renal organ immatüritesi nedeniyle ilaç toksisitesi riski daha yüksektir ve antimikrobiyal direnç yenidoğan yoğun bakım ortamlarında artan bir sorundur (37).

İnsan sütünde bulunan immünglobulin A, immünglobulin G, sitokinler ve antibakteriyel peptidlerin azalmış geçişi özellikle prematüre bebekleri riske atabilir. Sekretuar immünglobulin A eksikliği, yenidoğanın çevresel patojenlere cevap verme yeteneğini azaltmaktadır (1,161). Term bebeklerde humoral immünite tamamen maternal immünglobulin G'lerden oluşur (143). Prematüre bebeklerde bulunan maternal immünglobulin G'ler gebelik yaşı ile orantılıdır. Gebeliğin sekizinci haftası kadar erken dönemlerde bile plasentadan pasif transport görülebilmeye rağmen, aktif transport 32. haftadan önce başlamaz (143). Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500gr) bebeklerde immünglobulin G düzeyleri nispeten düşüktür ve bu düzey bebek 3-4 aylık olduğunda 100 mg/dl'nin altına düşer, 6. ayda endojen yapım başlayınca tedricen artar. İmmünglobulin A ve İmmünglobulin M plasentadan geçemez, ancak fetüs bu antikorları intrauterin enfeksiyonlara cevap olarak sentezleyebilir. Ama böyle bir uyarı olmadığında İmmünglobulin G'lerde olduğu gibi posnatal endojen yapım yavaştır (45,143).

Kompleman proteinleri, humoral immünitede, özellikle bakteriyel patojenlere karşı önemlidir. Bu proteinler transplasental olarak geçmezler, ancak gebeliğin birinci trimesterinde bile fetal karaciğerde sentezlenebilir (143). Kompleman seviyeleri gebelik haftası arttıkça artar, ancak term bebeklerde erişkin dönemdeki düzeylerin yalnızca % 50'sidir. Azalmış kompleman seviyeleri, yetersiz opsonizasyon ve bakteri öldürme bozukluğu ile ilişkilidir (1). Her iki yol da aktive olma yeteneğine sahip gibi görünse de,

aktivasyon düzeylerinde değişiklikler olabilir. Ayrıca, bakteriyolitik C5b-9 (m) oluşturma yeteneğinde azalma olan yenidoğanlarda ciddi C9 eksikliği gözlenmiştir. Bu ise ciddi invaziv bakteriyel enfeksiyon edinme riskini artırmaktadır (1,162,163).

Monosit-makrofaj sistemi, dolaşımdaki monosit ve retiküloendotelyal sistemdeki doku makrofajlarından oluşur. Yenidoğanlarda zedelenmiş eritrositler dolaşımdan etkin bir şekilde temizlenemez (143). Bazı neonatal patojenlerin (E.coli, GBS gibi) ve yaşlı eritrositlerin terminal sakkaridleri oldukça birbirine benzediğinden, yenidoğanlarda retiküloendotelyal sistem aracılı bakteriyel klirens işlevinde yetersizlik olduğu düşünülebilir. Dolaşımdaki monositlerin sayısı normal, ama kemotaksisleri bozuktur. Yenidoğan bebeklerin mononükleer hücrelerinin GBS'lere karşı interferon- γ ve interlökin-8 sentezleme yetenekleri erişkinlerden daha azdır (143,164,165). Bunun tersine yenidoğan ve erişkin monositleri aynı miktarda tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) sentezlerler. Gram pozitif ve gram negatif bakteriler TNF- α biyosentezini, p38 mitojenle aktive olan protein kinaz yoluyla indüklerler ve nükleer faktör-kb aktivasyonunu artırırlar (45,143,166).

Hem prematüre hem de matür bebeklerde doğumda dolaşımdaki nötrofillerin sayısı yüksektir (143). Bu değerler 12. saatte pik yaptıktan sonra 72. saatte normal değerlerine döner (143). Neonatal sepsiste immatür nötrofillerin sayısı artmıştır. Bu durum nötrofil depo havuzlarından salınmalarına bağlı olup yenidoğanlarda daha büyük bebeklerden, prematürelere zamanında doğan bebeklerden daha hızlı azalma gösterir. Yenidoğan nötrofillerinde adherens, agregasyon, hareket, fagositoz ve intrasellüler öldürme dâhil birçok fonksiyonel yetersizlik tanımlanmıştır (45,143).

2.6.2.2. Prematürite ve düşük doğum ağırlığı

Prematüre yenidoğanlar fizyolojik immatürite, komorbidite ve yabancı tıbbi müdahaleler nedeniyle özellikle enfeksiyona duyarlıdır. Ayrıca prematüre bebeklerde sepsis veya ciddi sepsis, yan etkiler ve antimikrobiyal toksisite gelişme riski daha yüksektir (37).

Doğum tartısı azaldıkça risk orantısal olarak artar. Doğum ağırlığı erken başlangıçlı sepsis için büyük bir yatkınlık oluşturur. Preterm yenidoğanlar, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, termde doğanlara göre >10 kat daha yüksek insidans oranları gösterirken toplam mortalitenin yaklaşık üçte birini kapsarlar (8,167).

Prematürite, erken başlangıçlı sepsis riskini artıran ana faktördür. Ayrıca, enfeksiyonun da prematüre doğumu tetikleme söz konusu olabilir. 1500 gr'ın altındaki

bebeklerde term bebeklere kıyasla erken sepsis 25 kat daha fazla görülürken mortalitesi de 4 kat fazladır (168).

Yenidoğan sepsisi olan bebeklerde yapılan bir çalışmada doğum kilosu 1500 gr'ın altındaki bebeklerde sepsise bağlı mortalitenin, doğum tartısı 1500-2500 gr arasında olanlara göre iki kat, doğum tartısı 2500 gr üzerinde olanlara göre ise yedi kat fazla olduğu bildirilmektedir (153).

2.6.2.3. Gestasyonel yaş

Gestasyon yaşı 37 haftanın altında olan bebeklerde erken neonatal sepsis riski term bebeklere göre 10-15 kat artmıştır (169,170). Bu durum, kısmen transplasental olarak anneden bebeğe geçen immünglobulin G yapısındaki antikorların azlığı ve bebeğin immatür immün sistemi ile ilişkilidir (169). Anne immünglobulin G'sinin transplasental geçişi, gestasyonel yaşla ters orantılıdır ve yenidoğanın bazı patojenlere cevap verme fonksiyonunu sınırlar. İlk trimesterde fetusa minimal immünglobulin G geçerken, ikinci trimesterde fetal immünglobulin G yükselişe geçer ve gebeliğin 17-22. haftalarında yaklaşık % 10'a, gebeliğin 28-32. haftalarında % 50'ye yükselir (1,35,171). Bu nedenle, preterm bebekler, birtakım infant patojenlerine karşı yeterli humoral koruma sağlayamazken, term bebekler annenin serumundan transplasental geçiş yoluyla aşı ile önlenemeyen neonatal enfeksiyonların çoğundan korunurlar (1).

Toplam doğum popülasyonunda erken başlangıçlı sepsis riskinin en güçlü göstergesi gebelik haftasıdır (47). 2005-2008 yıllarındaki aktif surveyans, erken başlangıçlı sepsis insidansını toplam 1000 canlı doğumda 0.77 olgu olarak bildirmektedir ancak bu oran, ≥ 37 haftada doğanlarda 1000 canlı doğumda ~ 0.5 olgu iken buna kıyasla <37 haftada 1000 canlı doğumda ~ 3.0 olgu olarak karşımıza çıkmaktadır (47,52).

Hafif prematürite bile risk artışı ile ilişkilidir. 34-36 haftalık gestasyon yaşında doğan bebekler, 37-40 haftalık doğanlara göre 2-3 kat daha fazla erken başlangıçlı sepsis insidansına sahiptir.(47,98,172).

Düşük gestasyon yaşı ve düşük doğum ağırlığı sıklıkla birbirinin yerine kullanılabilir, ancak yenidoğan erken başlangıçlı sepsis riski düşük doğum ağırlığından çok düşük gestasyon haftası ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (47,146). Aşırı düşük gestasyon yaşı zayıf gelişmiş doğal immün yanıt ve maternal kökenli, pasif olarak edinilmiş, patojene spesifik antikorların eksikliğiyle ilişkilidir (47,154).

2.6.2.4. İntrapartum ve postpartum yapılan girişim ve uygulamalar

Preterm yenidoğanlara uygulanan çoklu cilt ponksiyonları ve invaziv girişimler enfeksiyon riskini daha da artırmaktadır (5). Çoğu vakada bakteriyel kolonizasyon hastalık ile sonuçlanmaz. Kolonize bebeğin enfeksiyonuna yol açan faktörler iyi anlaşılmış değildir, ancak bu faktörler; büyük olasılıkla prematürite, altta yatan hastalık, invaziv prosedürler, inokulum boyutu, enfekte eden mikroorganizmanın virülansı ve transplasental geçen maternal antikordardır (36).

Doğum esnasında bakterilerin aspirasyonu veya yutulması, 1-2 günlük bir süreden sonra enfeksiyona neden olabilir (36). Doğumda resüsitasyon, özellikle de endotrakeal entübasyon, göbek kateteri yerleştirilmesi veya her ikisinin birden uygulanması bakteriyel enfeksiyon riskinde artışa neden olur. Bu durum, doğum sırasında enfeksiyonun varlığı veya resüsitasyon ile ilişkili invaziv girişimler sırasında enfeksiyonun kazanılması ile açıklanmaktadır (36).

Daha önceden antibiyotik kullanmış olmak, hastanede uzun kalış süresi, yoğun bakımda bir hemşirenin çok sayıda bebek bakması, endotrakeal tüp, intravasküler kateter uygulaması, ventriküloperitoneal şant gibi araçların kullanılması, kontamine parenteral sıvılar ve lipid emülsiyonları da enfeksiyon riskini arttırır (173,174,175).

Biberonla beslenmenin enfeksiyon için predispozan bir faktör olduğu gösterilmiştir. Endüstriyel süt formüllerinde, anne sütünde bulunan ve gram negatif enterik basillere karşı lokal etkisi olan bakteriyel gastrointestinal koruyucu aglütininler ve demir bağlayıcı protein bulunmaz. Ayrıca, anne sütü immünolojik korumada rol oynayan immünglobülinler, makrofajlar ve lenfositleri de içerir (153,175).

Retrospektif bir İsveç vaka kontrol çalışmasında, geç başlangıçlı sepsis riskinin direk olarak santral / umbilikal kateterin süresi ve ventilatör tedavisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Erken membran rüptürü, doğum sırasındaki ateş ve sürekli pozitif hava yolu basınç tedavisi uygulanan günler geç başlangıçlı sepsise predispozan olarak görünmemekteydi (8).

2.6.2.5. Cinsiyet

Erkek cinsiyeti de bir risk faktörü olarak ilişkilendirilmiştir fakat bu bulgunun nedenleri bilinmemektedir (8,61,176). Term erkek bebeklerin sepsis insidansı, term kız bebeklerden iki kat daha fazladır. Fakat bu fark düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu denli belirgin değildir. Term erkek yenidoğanlarda daha sık sepsis görülmesinin nedeni çok açık

olmamakla beraber X'e bağılı immünregülatör genlerle ilgili olabileceğı kaydedilmiştir (174).

2.6.2.6. Diğer nedenler

Metabolik hastalıklarda enfeksiyon gelişme riski yüksektir (8). Galaktozemili yenidoğanlarda bozulmuş nötrofil fonksiyonu gram-negatif sepsisine (Escherichia coli) zemin hazırlar (174).

Meningomyeloseel gibi konjenital malformasyonlarda deri bütünlüğü ortadan kalktığı için, asplenide ise opsonizasyon fonksiyonu azaldığı için sepsis ve menenjit riski artar. Yenidoğana uygulanan steroid veya demir tedavisi, konjenital immün yetmezlikler, obstrüktif üropati gibi durumlar da yenidoğanda sepsise eğilim yapar (174).

Ayrıca, yakın zamanda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında çok değışkenli bir analizinde prematürite ve yenidoğan sarılığının erken başlangıçlı sepsis için predispozan olduğı gösterilmiştir (8).

Diğer neonatal risk faktörleri, neonatal 1. dakika ve 5. dakikadaki Apgar skorlaması, yaş akciğer, fetal distres, anemi, intraventriküler kanama ve hipotermiyi içerir (8,176).

Ayrıca, maternal kortikosteroid kullanımı, erken başlangıçlı sepsiste önemli bir azalma ile ilişkili iken hastaneye yatışta herhangi bir zamanda geç başlangıçlı sepsis riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Doğum öncesi kortikosteroid uygulanan yenidoğanlarda artmış geç başlangıçlı sepsis insidansı, ölüm hızlarında, intraventriküler hemorajide, respiratuvar distres sendromunda, bronkopulmoner displazide ve kortikosteroid kullanımından sonra görülen erken başlangıçlı sepsis riskinde önemli düşüş ile dengelenmektedir (8).

2.7. Klinik Bulgular

Yenidoğan sepsisinin belirti ve bulguları nonspesifiktir. Tanı koymak belirtilerin ve semptomların yanıltıcı olması, immün sistemin olgunlaşmamış olması nedeniyle preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde özellikle zordur (8). Klinik bulguların derecesi, patojenlerin virülansına ve konakçının savunma mekanizmalarına bağılı olarak oldukça değışkendir (8). Klinik, gebelik yaşı ve enfeksiyonun şiddetine göre değışir. Bunlar ateş veya hipotermi, siyanoz ve apneyi de içeren solunum sıkıntısı, beslenme güçlüğü, letarji veya irritabilite, hipotoni, nöbetler, fontanel kabarıklığı, zayıf perfüzyon, kanama

problemleri, batın distansiyonu, hepatomegali, gaitada gizli kan pozitifliği, açıklanamayan sarılık olabilir yada daha da önemlisi, " bunların hiçbiri görülmeyebilir" (43,177,178).

Hipoksik-asidozu olan bebekler, uterus içinde zorlukla solurlar. Pnömoni ve mekonyum aspirasyonuna ilerleyebilirler (43,179). Asemptomatik bebeklerde neonatal sepsis veya bakteriyemi insidansı düşüktür, ancak önemsenmeyecek düzeyde değildir (43). Asemptomatik durum tek başına enfeksiyonu ekarte ettirmez. Bununla birlikte, asemptomatik olarak değerlendirilen bebeklerde erken başlangıçlı sepsis görülme sıklığı hala fazladır (47).

Yenidoğanın sık değerlendirilmesi, nonspesifik bulgulardan çoklu organ yetmezliğine kadar değişen hastalık belirti ve bulgularının saptanmasında kritik öneme sahiptir.

Tablo 8. Yenidoğanlarda enfeksiyonun ilk işaretleri ve semptomları (180)

Genel	Ateş, sıcaklık instabilitesi, iyi olmama hali, zayıf beslenme, ödem
Gastrointestinal sistem	Karında şişkinlik, kusma, ishal
Solunum sistemi	Apne, dispne, takipne, retraksiyon, hırıltı, siyanoz
Üriner sistem	Oligüri
Kardiyovasküler sistem	Solukluk, benek, soğuk, nemli cilt, taşikardi, hipotansiyon, bradikardi
Merkezi sinir sistemi	İrritabilite, uyuşukluk, titreme, nöbet, hiporefleksi, hipotoni, anormal morro refleksi, düzensiz solunum, dolu fontanel, tiz sesle ağlamak
Hematolojik sistem	Sarılık, dalak büyümesi, solukluk, peteşi, purpura, kanama

2.7.1. Isı düzensizliği

Bakteriyel sepsis belirtisi olarak hipotermi ateşten daha sık görülür. Viral ajanlar etken olduğunda ise hipertermi daha sıktır.

Term yenidoğanların, bakteriyel bir enfeksiyona ateşle yanıt verme olasılığı daha yüksek olmasına rağmen, preterm yenidoğanların özellikle ilk 2 günde ısı kontrolüne geçiş zorluğu nedeniyle hipotermi ile reaksiyon olasılığı daha yüksektir (43). Aksine, preterm bebeklerde daha sonra sepsis tanısında vücut sıcaklığının klinik öneminin bulunmaması ise inkübatör kullanımından kaynaklanabilir (43).

Vücut sıcaklığı yükselebilir, normal veya düşük olabilir; düzensiz dalgalanmalara yol açan düşük sıcaklıklar genellikle preterm yeni doğanlarda görülür. Motor fonksiyonları karakteristik olarak azalır; gecikmiş kilo alma, soluk ciltler ve aktivitenin azalması (hareketler, yeme, ağlama) sıklıkla gözlenir (8,181). Bununla birlikte, 39°C'den fazla ve 1 saatten uzun süren vücut ısısı yüksekliği yenidoğanlarda, çevresel sebeplere bağlı değildir ve bakteriyemi, menenjit, pnömoni ve ayrıca viral hastalık, özellikle de herpes simplex ensefaliti ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle değerlendirme lumbal ponksiyonu da içermelidir (166).

2.7.2. Gastrointestinal sistem belirtileri

İştahsızlık, regürjitasyon, abdominal distansiyon, kusma, diyare ve nekrotizan enterokolit gastrointestinal lezyonların ortak semptomlarıdır (8).

Beslenme bozuklukları: Beslenme intoleransı, kusma, ishal veya barsak anlarında belirginleşmenin eşlik ettiği yada etmediği karın şişliği görülebilir.

Nekrotizan enterokolit (NEK): Bağırsağın akut enflamasyonlu bir nekrozu olup neonatal sepsisin altında yatan nedeni olabilir. Yenidoğanın gram-negatif sepsisle birlikte ortaya çıkması ve bu hastalarda nonspesifik intestinal ve radyolojik bulgulara sahip olma ihtimali yüksektir (43,182,183,184). Prematüre bebeklerde oranlar özellikle daha yüksektir (43,183). Hastalığın şiddetine bağlı olmakla birlikte, NEK vakalarının % 40-60'ında eşzamanlı kan dolaşımı enfeksiyonu görülmektedir (43). Gram-negatif bakteriyemi ve sepsis sıklıkla görülmektedir (36,182,183).

2.7.3. Kardiyovasküler ve pulmoner sistem belirtileri

Takipne, solunum sıkıntısı (inleme, burun kanadı solunumu ve çekilmeler), doğum sonrası ilk 24 saatte veya yeni başlangıçlı apne (özellikle yaşamın ilk haftasından sonra), taşikardi veya geç bir bulgu olan hipotansiyon görülebilir.

Siyanoz, apne, taşikardi, bradikardi ve hipotansiyon şiddetli ve hızlı ilerleyen formların habercisi olabilir ve şokun öncülleri (soğuk ekstremiteler, azalmış femoral nabızlar, konjestif kalp yetmezliği ve hatta dissemine intravasküler koagülasyon) olarak kabul edilirler (8).

Kardiyovasküler sistem (miyokardit, perikardit, endokardit, kalp yetmezliği) tutulumu, trombotik hemorajik belirtilerle oluşan septik şok, idrar yolu enfeksiyonları, osteomyelit ve ağır enfeksiyonlar da görülebilir (8).

Burun kanadı solunumu, hırıltı, solunum kaslarında çekilme ve takipne gibi solunum sıkıntısı durumları pnömoni olsun yada olmasın sepsisin tek bulgusu olabilir ve başlangıçta yenidoğanın geçici takipnesi ile de karıştırılabilir (43). Doğumda infekte olan yenidoğanlar, doğum sırasında mikroorganizmaların aspirasyonu yoluyla pnömoni olabilirler.

Klebsiella türleri ve S aureus mikroapseler ve ampiyem yaparak ağır akciğer hasarı oluşturabilirler. Erken başlangıçlı GBS pnömonisi, yaşamın ilk 48 saatinde özellikle belirgin mortaliteye sahip, şiddetli bir seyir gösterir. Pnömonide, pulmoner dokuda pnömatoseller de görülebilir.

Sepsisli yenidoğanlarda hızlı antibiyotik tedavisi başlanmadıkça hızlı klinik bozulma meydana gelir. Yenidoğan sepsisi, metastatik enfeksiyon odakları, dissemine intravasküler koagülasyon, konjestif kalp yetmezliği ve şok nedeniyle komplike olabilir (43).

2.7.4. Cilt

Periferik dolaşım bozukluğu, siyanoz, alacalı görünüm, solukluk, peteşi, döküntü, sklerem veya sarılık görülebilir.

Cilt lezyonları sıktır; kutanöz ve mukozal peteşiler, impetigo, selülit ve apseler eşlik edebilir (8). Püstüler lezyonların olması stafilokokkal enfeksiyonu düşündürür. İntravenöz ve cerrahi girişim yerlerinde yumuşak doku absesini, omfolit, artrit gibi fokal enfeksiyonlarda tanısal değerlendirme için uygun yerlerden kültür alınması gerekir.

Sarılık, bazen şiddetli vakalarda ensefalopati öncesi tek bulgu olabilir (8).

Nodüler veya nekrotik merkezli ektima gangrenozum, Pseudomonas aeruginosa veya Serratia marcescens'e bağlı gram negatif sepsisi düşündürmelidir (45,143).

Prematüre bebeklerde eritematöz plak benzeri veya kabuklu lezyonlar C. Albicans, Aspergillus ve bazen diğer fungal saprofitlere bağlı invaziv fungal dermatit için karakteristik bulgulardır. Listeriosis'te küçük, inflamatuvar olmayan püstüller veya papüler, sınırları belirgin yuvarlak deri lezyonları olabilir. Herpes simpleksin deri ve mukoza bulguları patogonomik ise de benzer lezyonlar neonatal varisella, coxsackievirüs enfeksiyonu ve bazı enfeksiyöz olmayan dermatolojik bozukluklarda da görülebilir. Peteşiyal ve purpurik lezyonlar embolik olaylardan çok, trombositopeni veya dissemine intravasküler koagülopatili jeneralize sepsisli, özellikle damarları kırılgan ve ince olan prematüre bebeklerde görülür (143,166).

2.7.5. Metabolik değişiklikler

Hipoglisemi, hiperglisemi veya metabolik asidoz görülebilir (185). Bebeğin septik durumunun bir sonucu olarak artmış glikoz ihtiyacı vardır. Ayrıca, enerji alımının azalması sonucu bebek yetersiz beslenebilir. Hipotansiyona eşlik eden hipoglisemi, adrenal bezin yetersiz yanıtına sekonder olabilir ve düşük kortizol seviyesiyle ilişkilidir. Metabolik asidoz, anaerobik metabolizma ile laktik asit üretiminden kaynaklanmaktadır. Bebekler hipotermik olduğunda ya da nötr bir termal ortamda tutulmazlarsa, vücut ısısını düzenleme çabaları metabolik asidoza neden olabilir. Sarılık, hem hepatik işlev bozukluğu hem de artmış eritrosit yıkımı nedeniyle azalmış hepatik glukuronidasyonuna yanıt olarak meydana gelir (186).

2.7.6. Fokal enfeksiyonlar

Geç başlangıçlı sepsise öncülük veya eşlik edebilir. Selülit , impetigo, yumuşak dokuda apse, omfalit, konjunktivit, otitis media, menejit veya osteomyelit araştırılmalıdır (185).

Yenidoğanlarda, sıcaklıkta düzensizlik, beslenme sorunları, solunum sıkıntısı gibi küçük değişiklikler hayatı tehdit eden bir enfeksiyonun ilk belirtileri olabilir. Bu nedenle bunu fark etmek de oldukça önemlidir (13).

Döküntü, nöbet, meningoensefalit ve karaciğer ya da miyokard disfonksiyonu varlığında HSV, enterovirüs ve HPeV dahil olmak üzere viral bir enfeksiyondan şüphelenilmelidir (39). Bununla birlikte en sık enteroviral enfeksiyonlar ile ilişkili miyokardit haricinde, tek başına diğer klinik semptom ve bulguların varlığında bu virüslerin ayırımı yapmak mümkün değildir (13,305). Beyaz cevher hasarı, sıklıkla HPeV'ye bağlı ensefalitli yenidoğanlarda periventriküler beyaz cevherde artan ekojenite şeklinde kraniyal ultrasonografi veya magnetik rezonans görüntüleme ile görülebilmektedir. Bu lezyonlar daha az görülmekle birlikte enteroviral ensefalitte de görülmektedir (13,121,188). Bunun aksine, HSV-2 ensefalitli yenidoğanlarda beyin beyaz ve gri maddelerini içeren diffüz tutulum veya temporal loblar, beyinsapı veya serebellum ile sınırlı tutulum olmaya meyillidir ve hastaların yarısından fazlasında magnetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi tarama görüntüleri kanamayla ilişkilidir (39,189).

Parechoviral enfeksiyonların, büyük çoğunlukla gastrointestinal hastalıklarla birlikte seyrettiği görülmektedir (13,187,190).

2.7.7. Merkezi sinir sistemi ve davranış değişiklikleri

Letarji, iritabilite veya tonus değişiklikleri görülebilir. Merkezi sinir sistemi tutulumu, uyuşukluk, sinirlilik, letarji, konvülsiyonlar ve fontanel bombeliği oluşturabilir (8).

Menenjit:

Ventrikülit, menenjitte ventriküler yüzeyin inflamasyonu ile başlayan olaydır (186). Neonatal koroid pleksustaki yüksek glikojen içeriği bakteriler için mükemmel bir ortam sağlar. Menenjit ventrikülitte geliştiğinde, serebral ventriküllerde yeterli antibiyotik düzeylerinin elde edilmesi zordur, çünkü etkili tedavi karmaşıktır. Ventriküler tıkanıklık olduğunda ek sorunlara neden olur (186).

Araknoiditis, sürecin bir sonraki evresi olup, menenjitin özelliklerinden biridir. Enfeksiyonun erken döneminde, eksuda esasen polimorfonükleer lökositler, bakteri ve makrofajları içerir. Bu durum, kan damarları çevresinde belirgindir ve beyin parankimine kadar uzanır (186). Enfeksiyonun ikinci ve üçüncü haftalarında polimorfonükleer lökositlerin oranı azalır; baskın hücreler histiyosit, makrofaj, bazı lenfositler ve plazma hücreleridir. Daha sonra eksuda azalır. Kalın kollajen formları oluşur ve obstrüksiyondan sorumlu olan araknoid fibrozis meydana gelir. Hidrosefali ile sonuçlanır. Erken başlangıçlı GBS menenjiti, geç başlangıçlı GBS menenjitine göre çok daha az araknoidit ile karakterizedir (186).

Vaskülit, araknoid ve ventriküllerin inflamasyonu beyni çevreleyen kan damarlarına kadar uzanır (186). Arter tıkanıklığı nadiren oluşmakla birlikte, venöz tutulum daha ağırdır. Flebitler olabilir ve buna tromboz ve tam oklüzyon eşlik edebilir. Çok sayıda fibrin trombusu, özellikle hemorajik enfarktüs ile ilişkilidir. Bu vasküler tutulum menenjitin ilk günlerinde görülür ve ikinci ve üçüncü haftalarda daha belirgin hale gelir (186).

Beyin ödemi, akut menenjit sırasında ortaya çıkabilir (186). Ventriküler lümeni büyük oranda azaltacak kadar ciddi olabilir. Sebebi bilinmemekle birlikte, vaskülit ve kan damarlarında geçirgenliğin artması ile ilişkili olması muhtemeldir. Ayrıca, mikrobiyal kökenli sitotoksinlerle de ilgili olabilir. Ödematöz supratentorial yapıların herniasyonu, yenidoğanlarda kraniumun gerilebilirliği nedeniyle genellikle görülmez (186).

Enfarktüs, yenidoğan menenjitinin belirgin ve ciddi bir özelliğidir ve ölen bebeklerin % 30'unda görülür (186). Lezyonlar, sıklıkla hemorajik olan çok sayıda venöz tıkanıklık nedeniyle ortaya çıkar. Enfarktüsler sıklıkla serebral korteks ve beyaz cevherin

altında lokalizedir, aynı zamanda derin beyaz cevherde subependimal olarak da olabilir. Nöronal kayıp özellikle serebral kortekste oluşur ve daha sonra nöronal hücre ölümü alanlarında periventriküler lökomalazi ortaya çıkabilir (186).

2.8. Tanı

Neonatal sepsiste karşılaşılan en büyük zorluklardan biri doğru tanı koymaktır. Yardımcı testlerin tanı değeri sınırlıdır ve yenidoğan döneminde düşük duyarlılık ve değişen normal aralıklardan dolayı yorumlanmaları da zordur (5). Neonatal sepsisin doğru teşhisi için klinik ve laboratuvar bulguların bir kombinasyonu gereklidir (5). Mutlak tanı için tek başına bir laboratuvar testi yeterli değildir, ancak serum inflamatuvar biyobelirteçler (akut faz reaktanları, inflamatuvar sitokinler) yararlı olabilir. Tanı koymadaki gecikmeler uzun süren gereksiz tedaviye, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına, sağlık harcamalarının büyümesine ve özellikle serebral palsy veya intraventriküler kanama gibi komplikasyon risklerinin artmasına neden olabilir (8).

Dünya Sağlık Örgütü neonatal sepsis tanısında yedi klinik bulgu tanımlamıştır. Bunlar beslenmede zorluk, konvülsiyonlar, yalnızca uyarı verildiğinde hareket etme, solunum hızı >60/dakika, göğüste şiddetli çekilme ve aksiller sıcaklığın >37.5 °C veya <35.5 °C olmasıdır (5,191). Bazı yazarlar bunlara siyanoz ve hırıltıyı da dahil etmektedir (5,192). Toplum sağlığı çalışanlarının, bu bulguları kullanarak, hasta bebekleri belirlemesi ve hastaneye sevk etmesi yenidoğan mortalitesini önemli ölçüde azaltır (5).

Neonatal sepsisin doğru teşhisi için klinik ve laboratuvar bulguların bir kombinasyonu çerçevesinde tanı koymak için klinik ve laboratuvar parametreleri genel olarak birlikte düşünülür.

2.8.1. Ayırıcı tanı

Sepsis klinik bulguları, respiratuvar distress sendromu, yenidoğanın geçici taşipnesi, aspirasyon pnömonisi (mekonyum, amniyon mayisi, mide içeriği), pulmoner hipoplazi, trakeoözofajial fistül gibi durumlarla karışabilir. Hipoplastik sol kalp sendromu, persistan pulmoner hipertansiyon, miyokardit gibi konjenital ve edinsel kardiyak hastalıklar da değerlendirilmelidir.

Sarılık, kan uyuşmazlıklarında, metabolik hastalıklarda, safra yolu tıkanıklıklarında ve anne sütü alan bebeklerde görülebilir.

MSS belirtileri, intrakranial kanama, hipoksik iskemik ensefalopati, infantile botulismusta da görülebilir.

Nekrotizan enterokolit (NEK), spontan gastrointestinal sistem perforasyonunda da sepsiste görülen gastrointestinal bulgularına benzer bulgular belirebilir.

Vücut ısısının değişmesine yolaçan faktörler arasında çevre ısısının artması veya azalması, dehidratasyon veya MSS bozuklukları da dikkate alınarak ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Ayrıca, hipoglisemi, adrenal bozukluklar, neonatal purpura fulminans, immün trombositopeni, ciddi anemi, konjenital lösemi gibi maligniteler de sepsis ayırıcı tanısında değerlendirilmelidir.

2.8.2. Laboratuvar tetkikleri

Tanı için yardımcı testler çok önemlidir ancak gelişmekte olan ülkelerde laboratuvar testlerine erişim sınırlıdır (5). Erken başlangıçlı sepsis riskinin değerlendirmesinde, spesifik yenidoğan laboratuvar testlerinin değeri, hem testin kültür tarafından kanıtlanmış hastalığı yada klinik erken başlangıçlı sepsisi öngörmek için kullanılıp kullanılmadığına hem de asemptomatik veya semptomatik, term veya preterm bebeklerde riski değerlendirmek için kullanılıp kullanılmadığına bağlıdır. Her durumda, izolasyonda kullanılacak yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip tek bir test yoktur. Bu nedenle testler spesifik klinik durumlarda en iyi yardımcı veriler olarak kullanılırlar (47).

2.8.2.1. Kültürler

a) Kan Kültürü

Kan kültürü, neonatal sepsis tanısı için altın standarttır. Bununla birlikte, pozitiflik oranı düşüktür ve prenatal antibiyotik kullanımı, ekilen kan hacmi, bakteriyemi düzeyi ve laboratuvar kapasitesinden etkilenmektedir (5,193).

Gelişmekte olan ülkelerde, epizodların çoğundan kültür-negatif sepsis sorumludur.(40,319)

Günümüzde, yenidoğanlarda kültürler için önerilen minimum kan hacmi 1 ml'dir. Ancak alınan örneklerin çoğunda 0.5 ml'den az bulunur.(40,320) Birden fazla kan kültürü bu testin veriminin artmasına yardımcı olabilir (5,146,194).

Bununla birlikte, bazı yeni araştırmalar, sepsisli yenidoğanların dörtte biri kadarının düşük koloni sayılarını (≤ 4 CFU / ml) içeren bakteriyemi içerdiğini göstermiştir ve <2 aylık olanların üçte ikisinin koloni sayıları <10 CFU/ml'dir (13,195,196).

Kan, çoğunlukla periferik bir venden çekilir; ancak, göbekten arter kateteri takıldıktan kısa bir süre sonra alınan örnekler de kabul edilir (13,197). Umbilikal venden alınan kan, doğum esnasında çift klemplenmiş bir kordun dikkatlice temizlenmiş bir segmentinden alınmadığı sürece çok daha büyük kontamine olma riski taşır (13,198,199).

Aerobik ve anaerobik kültürler, yenidoğan sepsisiyle ilişkili bakteri patojenlerinin çoğuna uygundur. Anaerobik kültürler, apseleri olan yenidoğanlarda, bağırsak tutulumu olan durumlarda, masif hemolizde veya refrakter pnömonide özellikle önemlidir. Bakteri kültürü sonuçları genelde 36-48 saat içinde enfeksiyonun organizmasını ortaya çıkarmalıdır. Organizmanın müteakip ilk belirlenmesi, büyümenin 12-24 saatleri içerisinde gerçekleşir. Tek taraflı kan kültürleri, sepsisli yenidoğanlarda bakteriyi izole etmek için etkilidir (186,200). İdrar kültürleri, geç başlangıçlı sepsisin araştırılması için en uygundur (186).

b) Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) incelenmesi ve kültürü

Yenidoğan sepsisli bebeklerin % 20-25'inde menenjit vardır. Ancak yenidoğan bebeklerde kanıtlanmış menenjitin en sık görülen bulguları merkezi sinir sistemi için özgün olmayan bulgular olup, olguların üçte birinde kan kültüründe etken üretilmez (201,202). Bu nedenle, erken, geç ya da çok geç sepsis olasılığıyla değerlendirilen her yenidoğanda lomber ponksiyon yapılmalı, BOS örneğinin Gram yayması ve kültürü çalışılmalıdır (45,201). Patojen mikroorganizma beyin omurilik sıvısı kültüründe izole edilebileceği gibi gram boyalı BOS yaymalarında etkenin gram negatif mi yoksa gram pozitif mi olduğu saptanabilir (143). Anneye doğum öncesinde antibiyotik uygulandığında ya da bebek antibiyotik almaktaysa BOS kültüründe üreme olmayabilir.

c) İdrar Kültürü

Erken sepsiste idrar kültüründe üreme olması gerçek üriner enfeksiyondan çok bakteriyemi gösterdiğinden ve pozitif idrar kültürü oranı düşük olduğundan erken sepsisin rutin araştırılmasında, özellikle yaşamın ilk üç gününde idrar kültürü alınması önerilmez. Geç sepsisli bebeklerde sepsisin primer odağı üriner sistem olabileceğinden ve idrar kültürünün pozitif bulunma olasılığı erken sepsise göre daha fazla olduğundan geç sepsis açısından araştırılan bebeklerde üretral kateterizasyon veya suprapubik mesane aspirasyonu ile idrar kültürü alınması önerilir (45,143).

d) Diğer kültürler:

Yaşamın ilk 12 saati içerisinde alınan trakeal aspirasyon kültürlerinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Sepsisten şüphelenilen, pnömoni veya solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon ve ventilasyon gereken bebeklerde trakeal aspirasyon kültürleri tanı koydurucu olabilir. Ancak mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde trakeal aspirasyon kültürlerinde üreme olduğunda kolonizasyon ve kontaminasyon olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır (143).

2.8.2.2. Çeşitli sıvıların Gram boyaması

Kültür örneklerinin yanında gram boyası, organizmanın gram-negatif veya gram-pozitif olmasının saptanması ön tanı için erken tanı koyma imkanı sağlar. Bununla birlikte, neonatal menenjitte BOS değerlendirmesinde gram boyama erken tanıda ayrıca önem kazanmaktadır.

Ek laboratuvar testleri:

Hiçbir tarama testi enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip değildir. Tarama testleri antibiyotik tedavisinin başlanmasına ve kesilmesine karar vermede yardımcıdır. Bu nedenle sepsis tanısını koymak ve ampirik tedaviye başlamak için klinik değerlendirme yapılmalıdır. Mutlak tanı için tek başına laboratuvar testi yeterli değildir, ancak serum inflamatuvar biyobelirteçler yararlı olabilir.

Tam kan sayımında, beyaz küre göstergeleri (total beyaz küre sayısı, periferik yayma incelemesinde absolü nötrofil sayısı, immatür/total nötrofil oranı (I/T) ve immatür nötrofil sayısı) en sık başvuru testleridir. Akut faz reaktanları enfeksiyon veya doku hasarına karşı hızlı cevabın bir parçası olarak esas olarak karaciğerde yapılan endojen peptidlerdir. Bu proteinler hepatositlerin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden serum düzeylerinin yükselmesi en az bir kaç saat almaktadır (143,194). Bebeklerde C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, seruloplazmin, fibronektin, prealbumin, haptoglobin, serum amiloid A (SAA), prokalsitonin (PCT), orosomukoid, lipopolisakkarid bağlayıcı protein, α -1-antitripsin, laktoferrin, neopterin, inter-a inhibitör proteinler, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), antitrombinin de aralarında olduğu çok sayıda akut faz reaktanı ile çalışmalar yapılmıştır (25,143,194).

Sepsis, enfeksiyon ile ilişkili inflamatuvar mediatörlerin üretimi ve salınımıyla birlikte sistemik inflamatuvar yanıtın bir sonucudur. Sitokinler etkili inflamatuvar mediatörlerdir ve enfeksiyonlar sırasında serum seviyeleri artar. Enflamatuvar mediyatörlerin ölçümü, yenidoğan sepsisinin teşhis ve takibinde erken tedavi imkanı verirler. Sonuç olarak yenidoğanın sağkalımında artışa neden olurlar. Bu nedenle, neonatal

sepsisin biyobelirteçleri olarak sitokinlerin kullanılması, makul ve gerekli görünmektedir. Çünkü neonatal sepsisin erken teşhisi tedavi ve prognozu doğrudan etkiler (18).

2.8.2.3. Tam kan sayımı

Yenidoğan sepsisinin tanısında tam kan sayımı, diferansiyel sayım ve toplam lökosit oranını [immatür/total nötrofil oranı:(I/T) ve immatür nötrofil sayısı] değerlendirmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır (13,43). Tam kan sayımının prediktif değeri zayıf olmasına rağmen, seri normal değerler bakteri sepsisinin bulunmadığının tahmini için de kullanılabilir. (43).

Rodwell ve arkadaşları, yedi kritere dayanarak gerçekleştirilmesi kolay ve uygun maliyetli bir hematolojik puanlama sistemi oluşturmuştur: toplam lökosit sayısının yüksek değerleri; yüksek polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısı; immatür PMNL sayısının yükselmesi, immatür / total PMNL oranının yükselmesi; immatür-matür PMNL oranı ≥ 0.3 ; trombosit sayısı $\leq 150.000/mm^3$; ve PMNL'lerde dejeneratif değişiklikler değerlendirilmiştir. Skorun > 2 olması sepsis olasılığı demektir, ≤ 2 ise % 99 sepsis olmaması olasılığıyla ilişkilidir.(45,339) Ayrıca bazı yeni lökosit parametreleri (nötrofil ve monosit hacmi, iletkenlik, saçılma ve dağılım hacmi genişliği) yenidoğan sepsisinin ayırıcı tanısında yararlı olabilir (8,203).

a) Lökosit sayısı ve periferik yayma:

Yenidoğan beyaz küre sayısının yorumlanması, normal değerlerin belirlenmesinde gestasyonel yaş, postnatal yaş, doğum şekli ve maternal ve neonatal non-enfeksiyöz klinik durumlarda farklı nicel veriler gösterir (44). Özellikle total beyaz küre sayısının normal değerlerinin alt ve üst sınırları oldukça geniştir. Beyaz küre sayısı bebeğin gebelik yaşı, kan örneğinin alınma zamanı ve yeri (venöz, kapiller veya arteriyel) ve enfeksiyöz diğer nedenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (44,48).

Tablo 9. Yaş Dönemlerine Göre Normal Lökosit Değerleri (204)

YAŞ	Total Lökosit			Nötrofil			Lenfosit			Monosit		Eozinofil	
	Ort.	Normal Aralık		Ort.	Normal Aralık	%	Ort.	Normal Aralık	%	Ort.	%	Ort.	%
Doğum	18.1	(9.0-30.0)		11.0	(6.0-26.0)	61	5.5	(2.0-11.0)	31	1.1	6	0.4	2
12 saat	22.8	(13.0-38.0)		15.5	(6.0-28.0)	68	5.5	(2.0-11.0)	24	1.2	5	0.5	2
24 saat	18.9	(9.4-34.0)		11.5	(5.0-21.0)	61	5.8	(2.0-11.5)	31	1.1	6	0.5	2
1 hafta	12.2	(5.0-21.0)		5.5	(1.5-10.0)	45	5.0	(2.0-17.0)	41	1.1	9	0.5	4
2 hafta	11.4	(5.0-20.0)		4.5	(1.0-9.5)	40	5.5	(2.0-17.0)	48	1.0	9	0.4	3
1 ay	10.8	(5.0-19.5)		3.8	(1.0-9.0)	35	6.0	(2.5-16.5)	56	0.7	7	0.3	3
6 ay	11.9	(6.0-17.5)		3.8	(1.5-8.5)	32	7.3	(4.0-13.5)	61	0.6	5	0.3	3
1 yaş	11.4	(6.0-17.5)		3.5	(1.5-8.5)	31	7.0	(4.0-11.0)	61	0.6	5	0.3	3
2 yaş	10.6	(6.0-17.0)		3.5	(1.5-8.5)	33	6.3	(3.0-9.5)	59	0.5	5	0.3	3
4 yaş	9.1	(5.5-15.5)		3.8	(1.5-8.5)	42	4.5	(2.0-8.0)	50	0.5	5	0.3	3

6 yaş	8.5	(5.0-14.5)	4.3	(1.5-8.0)	51	3.5	(1.5-7.0)	42	0.4	5	0.2	3
8 yaş	8.3	(4.5-13.5)	4.4	(1.5-8.0)	53	3.3	(1.5-6.8)	39	0.4	4	0.2	2
10 yaş	8.1	(4.5-13.5)	4.4	(1.8-8.0)	54	3.1	(1.5-6.5)	38	0.4	4	0.2	2
16 yaş	7.8	(4.5-13.0)	4.4	(1.8-8.0)	57	2.8	(1.2-5.2)	35	0.4	5	0.2	3
21 yaş	7.4	(4.5-11.0)	4.4	(1.8-7.7)	59	2.5	(1.0-4.8)	34	0.3	4	0.2	3

Lökosit sayıları $\times 10^9/L$, aralıklar % 95 güven sınırları tahminleri ve yüzdeler farklı sayımlara işaret etmektedir. Nötrofiller, her yaşta bant hücreleri içerir ve doğumdan sonraki ilk günlerde az sayıda metamiyelosit ve miyelosit bulunur.

Doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinde tam kan sayımı komponentlerinin enfekte bebeğin belirlenmesi açısından sensitivitesi düşüktür (44,48). Bu nedenle değerlendirilmek için ilk örneklerin doğumdan birkaç saat sonra alınması, doğumdan hemen sonra kan alınmış bebeklerde ise yaşamın 12-24. saatinde ikinci kez kan alınarak testlerin tekrarlanması önerilmektedir (44,48).

8-12 saat ara ile gerçekleştirilen iki seri normal tam kan sayımı ve 24 saatte bir negatif kan kültürü doğumdan sonraki ilk 24 saatte erken başlangıçlı sepsisi ekarte etme tahmin gücünü artırır. Bu strateji, %100 gibi yüksek bir negatif prediktif değer ile ilişkilendirilmiştir, ancak spesifite ve pozitif prediktif değerler, tedavi kararlarını yönlendirmek için çok düşük olabilir (43,205).

Mutlak nötrofil sayısı (MNS) ve immatür / toplam nötrofil oranını (I: T) içeren beyaz küre sayısının bileşenleri, enfekte yenidoğanların tanımlanması yerine, enfeksiyonsuz bebeklerin dışlanması için daha kullanışlıdır (43,206). Enfekte olmayan yenidoğanlarda maksimum (I: T) oranı, ilk 24 saatte 0.16'dır ve 120 saat boyunca > 0.12 ye düşer. I: T oranının > 0.2 olması sepsisi düşündürür (43,207). Bununla birlikte, I: T oranı, doğum sancısı, oksitosin ile uzun süren indüksiyon ve hatta uzun süre ağlama gibi çeşitli non-infeksiyöz süreçlerden etkilenebilir (43).

Toplam lökosit sayısı $< 5000-7500 / mm^3$ olması neonatal sepsisin tanısını dışlamak için kullanılabilir. Enfekte yenidoğanda daha yüksek değerler olabilir. Bununla birlikte, özgülüğü % 91 gibi yüksek olsa da, düşük lökosit sayısının duyarlılığı % 29'dur (43).

Yenidoğan döneminde lökosit sayısı üzerinde gestasyonel yaşın önemli etkileri bulunmaktadır. > 36 haftalık gestasyon yaşı olan yenidoğanlarda doğumda MNS için normal alt sınır $3500 / mm^3$ 'tür. Gestasyon yaşı, 28-36 hafta arasında olan bebeklerin normal alt sınırı $1000 / mm^3$ ve < 28 hafta olan bebeklerde $500 / mm^3$ 'tür (43).

Toplam nötrofil sayısı doğumdan sonra yükselir ve yaşamın 6-8. saatlerinde pik düzeylerine ulaşır. O zamanlardaki normalin alt limitleri > 36 hafta, 28-36 hafta ve 28 haftanın altında doğan bebekler için $7500 / mm^3$, $3500 / mm^3$ ve $1500 / mm^3$ 'tür. Bu nedenle, güvenilir olma olasılığı daha yüksek olduğu için doğumdan 6-12 saat sonra total

lökosit sayılarının elde edilmesi daha etkilidir. Maternal hipertansiyon veya perinatal asfiksi gibi faktörler, nötropeniye veya I / T oranının yükselmesine neden olabilir. Ayrıca, neonatal sepsisin erken seyrinde lökosit sayıları normal olabilir (43).

Normal nötrofil değerleri yaşa bağlıdır, yaşamın ilk 12 ila 14 saatinde pik (7,800 hücre/mm³ - 14,500 hücre/mm³) yapar (43,207). Mutlak(absolü) immatür nötrofil sayısı da yaşamın 12 saatinde pik yapar, maksimum değer 12 saatte 1100 hücre / mm³ den 1,500 hücre / mm³ olur (13,207). Ful-term bebeklerde 72-240 saat boyunca, değerler 2.700 hücre / mm³ (5 persentil)- 13.000 hücre / mm³ (95 persentil) arasında değişir (13,208).

Toplam beyaz kan hücre sayısı sepsis için kötü bir pozitif prediktif değere sahiptir (13). Neonatal sepsis için nötropeni daha büyük spesifiteye sahiptir, ancak nötropeninin belirlenmesi gestasyonel yaş, doğum şekli ve rakıma bağlı olarak değişkenlik gösterir (13,207,209).

b) Trombosit sayısı:

Trombosit sayısı neonatal sepsis tanısı için çok hassas ya da spesifik değildir ve tedaviye yanıtın izlenmesinde çok faydalıdır (13). Sağlıklı yenidoğanlardaki trombosit sayısı, yaşamın ilk 10 gününde nadiren 100,000 / μ L'den düşüktür (normal, \geq 150,000 / μ L) (210,211). Trombositopeni (trombosit sayısı $<$ 100.000 / μ L) yenidoğan sepsisinin bir göstergesi olabilir ve 3 haftaya kadar sürebilir; sepsisli bebeklerin % 10-60'ı trombositopeniye sahiptir (210,211). Yeni oluşan trombositlerin görünümü nedeniyle ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW) yenidoğan sepsisinde yaşamın 2-3 gününden sonra belirgin olarak daha yüksektir. Bununla birlikte, sayısız trombositopeni nedeni ve yenidoğan sepsisinde geç ortaya çıkmasından ötürü, tek başına trombositopeninin varlığı neonatal sepsis tanısına yardımcı olmaz (186).

2.8.2.3. Akut faz reaktanları

a) C reaktif protein (CRP)

C reaktif protein (CRP), yenidoğan sepsisinin tanısı için en kapsamlı olarak incelenen ve en sık kullanılan laboratuvar testlerinden biridir. CRP ilk 1930 yılında tanımlanmıştır ve o zamandan beri çok sayıda birçok çalışmada farklı enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz etyolojilerde CRP yükselmeleri gösterilmiştir. Ortak olan ise zemininde inflamasyon yada doku hasarının bulunmasıdır (1,212).

CRP, enfeksiyöz veya inflamatuvar süreçlere yanıt olarak karaciğer tarafından sentezlenen bir peptiddir ve inflamasyonun nonspesifik bir işaretidir (8,47). C-reaktif

protein enfeksiyon sırasında hem anti-enflamatuar hem de proenflamatuar etki gösterir, çünkü patojenlerin ortadan kaldırılmasına aracılık etmekle birlikte endotel hücreleri ile lökositler arasındaki etkileşimi de inhibe eder. Sekresyonu stimülasyondan 4-6 saat sonra başlar ve enfeksiyondan 36 saat sonra pik düzeye ulaşır (18,213). Bu nedenle enfeksiyon teşhisinde sık kullanılır.

CRP, bir akut faz reaktanıdır ve 24-48 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir. CRP'nin enfeksiyondan sonra önemli ölçüde değişmesi 10-12 saat sürer. Semptomların başlangıcından 24-48 saat sonra CRP'nin seri ölçümleri duyarlılığını artırır (43,59). Seri CRP ölçümleri, enfekte yenidoğanlarda tedaviye yanıtın izlenmesinde de yardımcı olabilir. Bu da klinisyenlerin antibiyotik tedavisinin süresine rehberlik etmesine yardımcı olabilir.(8,43,214). CRP'nin özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri %93-100 arasında değişmektedir (43,70). Bu nedenle CRP, yenidoğan enfeksiyonunun "spesifik" fakat "geç" işareti olarak düşünülebilir. CRP seviyeleri persistan olarak normal kalırsa, enfeksiyon yokluğu ile kuvvetli bir korelasyon gösterir ve böylece antibiyotik tedavisinin güvenli bir şekilde kesilmesini sağlar (43).

Gestasyonel yaş CRP kinetiğini etkiler, preterm bebeklerin sağlıklı term bebeklere kıyasla CRP yanıtı daha düşüktür ve enfeksiyona yanıt olarak daha düşük bir yükselme görülmektedir (1,43,215). Mekonyum aspirasyon sendromu, travmatik veya iskemik doku hasarları, hemoliz veya histolojik koryoamniyonit gibi non-enfeksiyöz çeşitli durumlar CRP düzeylerinde yükselmeye neden olabilir (43). Artmış CRP seviyelerinin özellikle erken başlangıçlı sepsis tanısı için daha zor olabileceği düşünülmektedir, çünkü erken membran rüptürü, maternal ateş, gebeliğe bağlı hipertansiyon, doğum öncesi steroid kullanımı ve fetal distres gibi faktörler CRP'nin yükselmesine neden olabilir (1,216).

CRP ayrıca insan endotel hücrelerinde önemli E-selektin ekspresyonunu indükler (37,217). Benzer şekilde, E-selektin'in endotelial ekspresyonu, insan nötrofil elastazı ile artırılmıştır (37). Patojenlerin belirli bir şekilde fibrinolitik yolların bileşenleri ve CRP ile etkileşime girdiği bilinmektedir (37).

b) PROKALSİTONİN

Prokalsitonin (PCT), normalde tiroid bezinin C hücreleri tarafından üretilen hormonal kalsitonindir. Sepsis şiddetine bağlı olarak PCT kan dolaşımına massif bir şekilde salınır (18). Prokalsitonin (PCT), monosit ve hepatositlerden sistemik inflamasyona yanıt olarak üretilir, bakteriyel enfeksiyonlarda CRP'den daha spesifik görünmektedir (8).

Prokalsitonin, CRP'den daha hızlı artar ve bu da onu daha çekici bir biyobelirteç yapar (5). PCT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %83-100 ve %70-100 arasında değişmektedir (43,219). Erken başlangıçlı sepsiste duyarlılığı %70-77 civarındadır, ancak doğumdan kısa süre sonra alınan değerler sadece %49'luk bir hassasiyete sahiptir (5). Erken başlangıçlı sepsiste prokalsitonin, CRP'den daha duyarlı olduğundan % 82-90 hassasiyet elde edilir (5).

Sağlıklı yenidoğanlarda, plazma PCT değerleri doğumdan sonra kademeli olarak artar, 24 saatten sonra zirve değerlerine ulaşır (ortalama 1.5-2.5 ng / ml, aralık 0.1-20 ng / ml) ve daha sonra 48-72. saatlerde 0.5 ng / ml'nin altındaki normal değerlere düşer (220).

PCT dolaşım seviyeleri, enfeksiyon yeterince tedavi edildiğinde yaklaşık 24 saat içinde azalır (18). PCT düzeylerinin azalması, sağ kalımın ilerlemesiyle ilişkilidir; artmış veya persistan olarak artan PCT düzeyleri ise olumsuz sonuçların öngörüsüdür (18) PCT için enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz koşullar arasındaki ayrımın yapılması ve düzgün tedavi edilen hastalarda PCT düzeylerinin azalması, PCT düzeylerinin antimikrobiyal tedavinin belirlenmesinde yardımcı olabileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır (18). PCT serum konsantrasyonları, bakteriyel enfeksiyonların olmadığı tiroid medüller karsinomunda ve ciddi travma, cerrahi veya postkardiyak arrest, sıcak çarpması, zor doğum, çeşitli immünoterapi tipleri ve bazı otoimmün hastalıklar gibi diğer bazı durumlarda da artabilir. PCT sepsis tanısı ve antimikrobiyal tedavinin yönetimi konusunda yol gösterici olabilir. Bununla birlikte, diğer biyolojik belirteçler gibi, PCT düzeyleri de hastanın klinik bağlamında değerlendirilmelidir (18). Yenidoğan sepsisinde bakteriyel endotoksinlerin proinflatuvar etkisinden 4 saat sonra konsantrasyonları artar ve 6-8 saat sonra tepe noktasına ulaşır ve en az 24 saat yükselmiş olarak kalır (8,43). Yarılanma ömrü yaklaşık 25-30 saattir ve serum konsantrasyonu gebelik haftasından etkilenmez. Bu nedenle PCT değerinin yükselmesi CRP'ye kıyasla daha erken gelişir (8). Bununla birlikte, enfekte olmayan yenidoğanlarda, serum PCT konsantrasyonları çok çeşitlidir. Doğumdan hemen sonra düşüktür, 24 saatte zirve düzeye yükselir ve 48 saat sonunda normale döner (43). Serum PCT konsantrasyonları, erken ve geç başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonu sırasında sistemik bakteriyel enfeksiyon ve nekrotizan enterokoit varlığında kayda değer bir şekilde yükselir (43,221,222).

Normal doğum ağırlıklı yenidoğanlarda, PCT sınır değeri $>0,5$ ng/mL, nozokomiyal sepsiste iki kat fazla artış gösterebilir. Buna karşın, çok düşük doğum ağırlıklı enfekte bebeklerde sınır değer $>2,4$ ng/mL'dir. Bu sınır değerlerin üstü ampirik

antibiyotik tedavisi ihtiyacı olduğunu düşündürür (8,223). Çoğu çalışmada, 0.3 - 2 ng/ml aralığı kullanılmıştır (5).

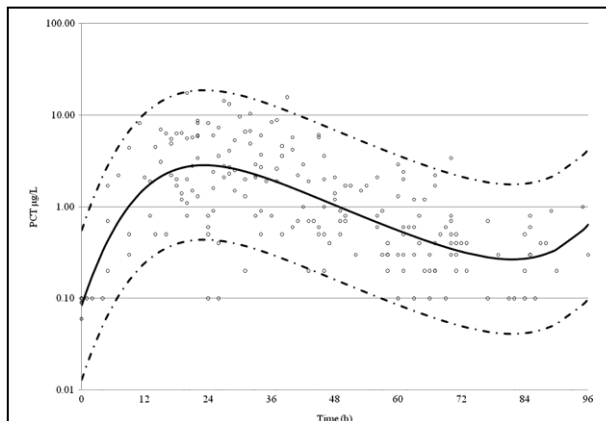
PCT düzeyleri, TNF- α ve IL-6'ya kıyasla yüksek kaldığı gibi, enfeksiyonun şiddetini, tedaviye yanıtı ve sonuçların öngörülmesinin tahmininde de yararlıdır (43,222).

PCT'de CRP'nin aksine, travma, viral enfeksiyonlar, mekonyum aspirasyonu ve hipoksemili bebeklerde normal veya minimal yükselme görülmektedir.

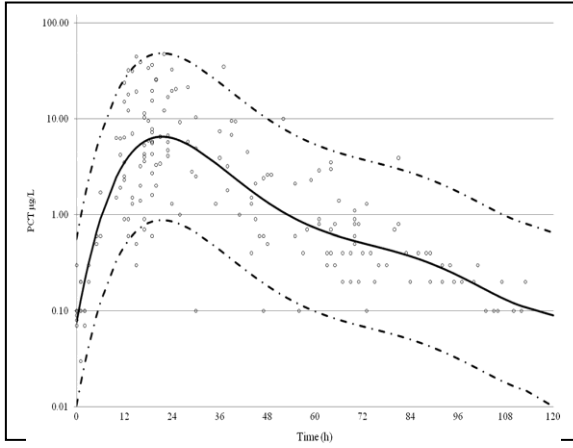
PCT'nin sensitivitesi ve özgüllüğü doğumda ve yaşamın 24 saat ve 48 saatinde farklı sınır noktaları kullanıldığında CRP veya interlökin-6'dan daha büyüktür (43,219,224). Bununla birlikte, PCT, neonatal resüsitasyon gerektiren yenidoğanlarda ve koryoamniyonitli annelerden doğan neonatal enfeksiyonu olmayan bebeklerde artmış olması gibi kendine ait sınır değerleri vardır (43,219).

Sağlıklı yenidoğanlarda, PCT konsantrasyonlarının maternal GBS kolonizasyonundan ve membranlarda ≥ 18 saatlik uzun süre devam eden rüptürden etkilendiği gösterilmiştir (43,225).

Roma Sapienza Üniversitesi, Poliklinik Umberto I ° Hastanesi Yenidoğan Birimi'nde prospektif olarak ele alınan bir çalışmada prokalsitonin için referans aralıkları değerlendirilmiştir. 0-18 aya kadar değişen yaşlardaki sağlıklı preterm ve term bebeklerden oluşan 421 yenidoğanın dahil edildiği çalışmada, tekil gebeliklerden, gestasyon yaşına uygun doğum ağırlıklarıyla doğan ve doğumda fizik muayene ile ampirik tedaviye gerek duyulmayacak şekilde normal sonuç veren yenidoğanlar kaydedilmiştir. Popülasyonun 221'i term (37.0-39.0 hafta) doğarken, 200'ü preterm (30.0-36.0 hafta) idi. Çalışmada kaydedilen prokalsitonin için referans aralıkları aşağıda gösterilmiştir (226).



Doğumdan 96 saate kadar sağlıklı term yenidoğanlarda prokalsitonin (PCT) için yaşa özgü % 95 referans aralıkları. Daireler tek değerleri temsil etmektedir; noktalı çizgiler alt ve üst sınırları temsil etmektedir; kalın çizgi, öngörülen geometrik ortalamayı temsil etmektedir (226).



Doğumdan 120 saate kadar sağlıklı preterm yenidoğanlarda prokalsitonin (PCT) için yaşa özgü % 95 referans aralıkları. Daireler tek değerleri temsil etmektedir; noktalı çizgiler alt ve üst sınırları temsil etmektedir; kalın çizgi, öngörülen geometrik ortalamayı temsil etmektedir (226).

2.8.2.4. Sitokinler

Sitokinler potent inflamatuvar mediatörlerdir ve enfeksiyonlar sırasında serum seviyeleri artar (18). Sepsisli yenidoğanlarda bağışıklık yanıtında merkezi bir rol oynarlar.

Belli bir sitokin çeşitli hücreler tarafından farklı dokularda salgılanır fakat aynı biyolojik etkiyi gösterir. Sitokinlerin etkileri sistemik veya lokaldir. Sitokinler hücre bölünmesi ve farklılaşmasının kontrolü, hematopoez ve bağışıklık sisteminin regulasyonu, yaraların iyileşmesi, kemik formasyonu ve hücrel metabolizmanın değiştirilmesi gibi birçok biyolojik olayda rol oynamaktadırlar.

Sitokinler nispeten küçük moleküllerdendir. Kısa yarılanma ömrü (dakika ila birkaç saat) bulunur. Neonatal sepsiste sitokinlerin kandaki düzeyi hızla değişir hatta akut faz reaktanlarından bile önce gerçekleşir (43). Sitokinler, kanda erken dönemde tespit edilebilirler, ancak yaklaşık yarı ömürleri 12-24 saattir. Bu da klinik uygulamalardaki kullanımlarını sınırlar (8).

Sitokinler başlıca şu ana gruplara ayrılmaktadır (227):

1) Büyüme faktörleri (Epidermal büyüme faktörü, EGF; Platelet orjinli büyüme faktörü, PDGF; İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, IGF-1; İnsülin benzeri büyüme faktörü-2, IGF-2; Nöron büyüme faktörü, NGF; Asidik fibroblast büyüme faktörü, aFGF; Bazik fibroblast büyüme faktörü, bFGF; Neurolökin; Amfiregulin; Hepatosit büyüme faktörü, HGF vb.)

2) Lenfokinler (interlökin-1 α , IL-1 α ; IL-1 β ; IL-2; IL-3; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-9; IL-10; IL-11; IL-12; IL-13; IL-14; IL-15; IL-17; IL-18; IL-22; IL-33 vb.)

3) Koloni stimüle eden faktörler (Granülosit/makrofaj koloni stimüle eden faktör, GM-CSF; Granülosit-CSF; Multi-CSF; Eritropoietin, EPO; Lösemi inhibitör faktör, LIF)

4) Transforme edici büyüme faktörleri (TGF- α ; TGF- β)

5) Tümör nekroz faktörleri (TNF- α ; TNF- β)

6) İnterferonlar (IFN- α ; IFN- β ; IFN- γ).

Makrofaj sitokinleri, mikroorganizma antijenlerine yanıt olarak üretilirler, akut faz reaktanlarının salınmasını ve dolayısıyla konakçı inflamatuvar immün reaksiyonunu uyarırlar. Klinik uygulamada genellikle hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı sepsis indikatörleri olarak kullanılırlar (8). Ayrıca, serum belirteçleri hematolojik parametrelerden daha erken artarak sepsisin ve sepsis şiddetinin tespit edilmesine, bakteriyel ajanların fungal ve viral ajanlardan ayırt edilemesine ve tedaviye yanıtın izlenmesine olanak tanırırlar. Böylece tanılarda önemli rol oynarlar ve sonuçta yenidoğanın sağkalımında artışa neden olurlar (8).

Tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) gibi immün hücrelerin göç ve aktivasyonunu destekleyen sitokinler proinflamatuvar sitokinler iken, interlökin-10 (IL-10) ve transforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β) antiinflamatuvar sitokinler olarak bilinir. Her iki grup da yenidoğan sepsisinde hızla üretilirler (18).

Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler, yenidoğan enfeksiyonunun muhtemel belirteçleri olarak tanımlanmış olsalar da, sepsis sırasında inflamatuvar yanıtı karakterize etmek için, sadece bir sitokin ölçümü değil, bir dizi sitokin analizi gereklidir (1,18). 1990'lı yıllarda, sepsisin, esas olarak tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin (IL-1, IL-6 ve IL-12), interferon (IFN) ve makrofaj migrasyon inhibe edici faktör (MIF) gibi proinflamatuvar sitokinlerin şiddetli salınımı ile ilişkili olduğuna inanılmaktaydı. Böylece "sitokin fırtınası" ifadesi ortaya çıkmıştır (18).

İnterlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-2 çözünür reseptör (SIL2R) ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) gibi birçok sitokinin yenidoğanda bakteri enfeksiyonuna yanıt olarak erken yükseldiği gösterilmiştir. Artış, yenidoğan sepsis belirti ve bulguları gelişmeden önce ortaya çıkar, hatta tanımlanmış laboratuvar testleri pozitifleşmeden bile önce görülür (43).

Erken başlangıçlı sepsisli preterm yenidoğanlarda prenatal bir immün yanıt olarak sitokinlerin (TNF-a, CRP, IL-1b, IL-6, IL-8, p55, p75 ve IL-1 reseptör antagonisti) umbilikal plazma düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir.(45,416) IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF alfa gibi birçok sitokin neonatal sepsis tanısı için incelenmiştir (1). İnterlökin 6 ve 8 en çok çalışılanlardır (18). Sitokinler plasental bariyerden geçemezler ve göbek kordonu kanlarındaki yükselmeler, yaşamlarının ilk birkaç saatinde sepsis gelişecek olan bebeklerin öngörülme olasılığını düşündürmektedir (43). Sitokin analizi ayrıca geç başlangıçlı enfeksiyonu da tahmin etmede yararlı olabilir (43).

I) Tümör Nekroz Faktör α (TNF- α)

Makrofajlar ve monositler, tümör nekroz faktörün en önemli hücrel kaynağıdır (18.) TNF- α konsantrasyonlarının, çok sayıda çalışmada, enfekte yenidoğanlarda olmayanlara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (43).

TNF- α , IL-6'ya benzer kinetiklere sahiptir. Silveira ve arkadaşları TNF- α 'nın tanısal doğruluğunun PCT'e eşdeğer olduğu gözlemlemiştir (43,228).

Neonatal sepsis tanısı için TNF- α ve IL-6 düzeyleri kombine edildiğinde duyarlılık % 60, özgüllük % 100'e yükselmektedir (43).

TNF- α 'nın salınımı, lipopolisakkarid enjeksiyonundan yaklaşık 30 dakika sonra ortaya çıkabilir ve dolaşımdaki düzeyler yaklaşık bir buçuk saatte zirve düzeye ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 70 dakikadır (18,229). Tümör nekroz faktörü α (TNF- α) yaygın doku hasarının ve yenidoğanlarda septik şokun ana medyatörüdür ve IL-1 salınımını düzenler (18,228). TNF- α 'nın tepe plazma konsantrasyonuna, deneysel endotoksemiden bir saat sonra ulaşılır, üç saatte sifıra yakın seviyelere erişilir (18,230,231). Bakteriye enfeksiyon belirtisi ve bulgularının görülmesiyle birlikte TNF- α 'nın plazmada serbest olarak bulunduğu yönünde kanıtlar vardır (18).

TNF- α 'nın sistemik olarak salınması, vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabiliteye neden olur. Bu da azalmış kan hacmiyle birlikte sistemik ödem ve hipoproteinemiye yol açar. Bu tablo şoka kadar ilerleyebilir. Lökosit ve trombosit adezyonunu uyarır. Küçük damarlarda pıhtı oluşumuyla birlikte ve dissemine intravasküler koagülasyona yol açabilen koagülasyon proteinlerinin tüketimine yol açar. Bu durum, çoklu organ yetmezliğine ve erken neonatal dönemde ölüme kadar ilerleyebilir (13,18,232). TNF- α , nötrofillerin ve integrinlerin endotel dokularına yapışmasına ve prokoagülan proteinlerin endotelial ekspresyonunu arttırmaya neden olur. IL-1 ile birlikte TNF- α inflamasyon bölgelerinde tanımlanan ilk araçlardan biridir (18). Sinerjik olarak, TNF- α ve IL-1, makrofajları aktive ederek IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra sepsisin sebep olduğu organ işlev bozukluğuna yol açan lipid mediatörleri ve reaktif oksijen türlerini aktive ederek inflamatuvar sinyalleri güçlendirir (18). Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinin öngörülmesi için bir belirteç olarak TNF- α 'nın rolü önerilmiştir (18).

II) İnterlökin-1 (IL-1)

IL-1, TNF- α 'ya benzer şekilde, aktive makrofajlar tarafından salınan proinflamatuvar bir sitokindir. IL-1 reseptör tip I (IL-1R1) ve IL-1R2 olarak adlandırılan iki farklı reseptör aracılığıyla sinyalleri iletir ve bağışıklık hücreleri üzerinde birçok etkiye

sahiptir (18). T hücrelerinin aktivasyonunu uyarır. Enflamasyon, şok ve ölümle ilgili süreçlerde işlevleri vardır (233).

Hem IL-1 hem de IL-18, en az 11 üyeli, hızla genişleyen IL-1 benzeri sitokin ailesinin alt ailelerine aittir.

Enflamatuvar yanıt kaskadında, IL-1 β ve TNF- α endotel hücrelerinden IL-6 salınımını uyarır. TNF- α gibi diğer sitokinler de IL-1 β üretimine aracılık edebilir (18). IL-1 β , merkezi sinir sistemi tarafından, özellikle hipotalamusta, üretilebilir ve enfeksiyöz ajanlar (bakteriyel endotoksinler, virüsler, mantarlar ve parazit antijenleri) ve C5a kompleman tarafından genellikle bir saat içinde uyarılır ve tepe düzeylerine 5-10 saat içinde ulaşır (18).

Sepsis sırasında, IL-1, ateş, koagülasyon ve hematopoez oluşturarak inflamatuvar hücrelerin ekstrasvazasyonunu uyarır. Bu nedenle, sepsisli hastaların çoğunda IL-1'in önemli ölçüde arttığı ve sepsis şiddeti ile ilişkili olduğu dikkati çekmektedir (18). İnterlökin-1 yenidoğan sepsisinin bir belirteci olarak tanımlanmasına rağmen, tanısal etkinliği IL-6 ve TNF- α 'nınkinden daha düşüktür (234). Neonatal sepsis şüphesi varsa IL-6, TNF- α ve IL-1'in çok kısa yarılanma ömrü olduğu için tanısal değerleri sınırlıdır ve mümkün olduğunca erken değerlendirilmelidir (234,235).

IL-1, leptin'den en az 1000 kat daha etkili olan güçlü bir anorektik sitokindir (236). İnfluenza virüsü bulaştırılmış farelerde, IL-1'in IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) ile bloke edilmesi, gıdaların alımını azaltır ve sağkalımı artırır (236). İnsanlarda, ortalama vücut kütlesi kaybı romatoid artrit gibi otoimmün hastalığı olan hastalarda sıklıkla bildirilir ve romatoid artritli hastaların periferik kan mononükleer hücreleri, sağlıklı kontrol hücrelerinden daha fazla IL-1 üretir (237). IL-1Ra, IL-1 ailesinin bir üyesidir ve IL-1 reseptör tip I'e bağlanır, IL-1 α ve IL-1 β için spesifik bir reseptör antagonistidir. IL-1Ra, romatoid artrit tedavisinde onaylanmıştır (236). Kronik sistemik inflamatuvar iki genetik hastalık olan PAPA (piyojenik artrit, pyoderma gangrenosum akne) ve Ailevi Akdeniz Ateşi, IL-1 β salınımının artması ve IL-1Ra tedavisine yanıt ile ilişkilidirler (236). IL-1Ra eksikliği en fazla yenidoğan dönemi enfeksiyonlarıyla karıştırılır (238). Anakinra (rekombinant IL-1 reseptör antagonisti) tedavide etkilidir. Tedavi edilmeyen hastalar multi organ yetmezliğine bağlı olarak ölürlür (238).

Bu sistemik, multisistem sendromlar yaygın hastalıklar olmamasına rağmen, neden ne olursa olsun sistemik inflamasyonda IL-1 temel bir rol oynamaktadır (236). IL-1, sistemik hastalığın belirtilerini açıklayan çeşitli etkiler ortaya koyar. Bunlar tekrarlayan ateş, nötrofili, trombositoz, artmış serum amiloid A ve C-reaktif protein ve anemidir (236).

Deri döküntüleri ve ürtiker de gözlenir. erken çocukluk döneminde işitme kaybı, gelişme geriliği ve aseptik menenjit görülebilir. Endotel, IL-1 aracılı inflamasyon için primer hedefdir. Çünkü endotel üzerindeki IL-1 reseptörleri, sistemik IL-1 ile tetiklenebilir ve prostaglandin E üretimi, nötrofillerin kemik iliğinden salınımı ve IL-6 üretimiyle sonuçlanır. IL-1'in IL-6'yı uyarması, hepatik akut faz protein sentezi ve trombositoya sebep olmaktadır. Sistemik enflamasyona aracılık eden IL-1'in dominant rolü, IL-1Ra tedavisini durdurup yeniden başlattığında ortaya çıkar. IL-1Ra tedavisinin kesilmesiyle hastalığın klinik belirti ve bulgularının yanı sıra biyokimyasal ve hematolojik anormallikler gün içinde tekrar ortaya çıkmakta ve IL-1 reseptör blokajının yeniden başlamasıyla düzelmektedir (236,239).

III) İnterlökin-2 (IL-2)

Th1 lenfositler aktive olduğunda IL-2 ve IFN- γ oluşturur. Böylece Th1 lenfositler sitotoksik T hücresi ve gecikmiş aşırı duyarlılık tipi yanıtları güçlendirici işlev yaparlar. T, B ve NK hücreleri için büyüme faktörüdür (233).

Miadında ve preterm yenidoğanların kord kanında interlökin-2 aktivitesi erişkinlerden daha yüksektir. Ancak pretermelerde interlökin-2 reseptörleri için mRNA bulunmaz. Miadında yenidoğanlarda ise IL-2 için mRNA düzeyi erişkininkine benzerdir (240).

IV) İnterlökin-4 (IL-4)

IL-4, Th2 lenfositleri tarafından üretilen başlıca sitokindir. IL-4, kendisinin ve diğer anti-enflamatuar sitokinlerin üretilmesine neden olur ve monosit kökenli proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu baskılar (18). T ve B hücreleri için büyüme faktörüdür. IgE yapımını uyarır. Mast hücre gelişimi üzerine etkilidir. TNF ve IL-1 oluşumunu baskılar.

Deneysel çalışmalarda, letal dozda LPS enjekte edilene farelerde IL-4 artışının sağkalım oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (18).

IL-4'ün sepsis patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündüren birkaç çalışma olmasına rağmen, hastalığın seyirindeki gerçek rolü hala bilinmemektedir (18).

V) İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6 (IL-6) yenidoğan popülasyonunda en fazla çalışılan sitokindir. Enflamatuar yanıtların aracısı ve düzenleyicisidir. B lenfositler için büyüme faktörüdür. TNF yapımını baskılar.

IL-6, C-reaktif proteindeki artıştan önce, TNF- α salınımını takiben enfeksiyona erken cevabı gösteren bir sitokindir (18,43). Mikrobiyal ürünler tarafından uyarıldıktan kısa süre sonra mononükleer fagositler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve desidua, koryon,

amniyon ve trofoblast hücreleri tarafından sentezlenir (18). Neonatal sepsiste ve nekrotizan enterokolitte düzeyleri artar. Bu yenidoğandaki en tutarlı sitokin yanıtı olarak görülmektedir.

IL-6, hepatik protein sentezinin ana uyarıcısı olarak düşünülür. C-reaktif proteinin üretimine müdahale edebildiğinden bakteri enfeksiyonu sırasında C-reaktif proteinden daha erken tespit edilebilir (18).

IL-6, T hücrelerinin aktivasyonunda bir sinyal görevi görür ve B hücreleri tarafından antikoların salgılanmasına ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasına neden olur. Diğer sitokinlerin, özellikle TNF- α ve IL-1 β , salımını uyarır (18).

Göbek bağı zamanında kesilen yeni doğanlarda, risk faktörleri olmaksızın, IL-6'nın enfekte ve sağlıklı yenidoğanların ayırt edilmesinde önemli klinik yararı yoktur (18). Ancak IL-6, maternal koryoamniyonit ile korelasyon göstermekte ve umbilikal kord kanlarında yüksek düzeyde tespit edildiğinde erken başlangıçlı neonatal sepsisin tanısında kullanılmaktadır (18). Erken başlangıçlı sepsisli yenidoğanlarda umbilikal kordda IL-6 düzeyi sürekli olarak artmaktadır (43). Bazı kohort çalışmalarında yenidoğan sepsisini öngörmeye kord kanındaki IL-6 düzeyinin duyarlılığı % 87-100 bulunurken, negatif prediktif değeri % 93-100 olarak bulunmuştur (43,241,242).

IL-6, çok kısa yarılanma ömrüne sahip olduğundan "altın standart" biyolojik belirteç olarak düşünülemez. Bu süre meningokok enfeksiyonlu hastalarda yaklaşık 100 dakikadır.(336,507) Ayrıca, dolaşımdaki düzeyler geç başlangıçlı neonatal sepsiste uygun tedaviden 24 saat sonra azalır veya bazal seviyelere geri döner (18). IL-6 seviyesi tedavi ile, hızlıca saptanamayan değerlere düşer; böylece duyarlılık 24-48 saatte düşer (sırasıyla % 67 ve % 58).(36,500) Birçok çalışmada, enfeksiyonun ilk 24 saatinde dolaşımdaki IL-6 serum düzeyinin sensitivitesini % 75-90 olarak rapor edilmiştir. Sepsis şüphesi ve semptomların başlamasından 48 saat sonra tanı etkinliğinde belirgin bir azalma bildirilmiştir (18). Klinik sepsisin ilk 48 saatinde IL-6 (erken ve hassas) ile CRP'yi (geç ve spesifik) kombine etmek tanı doğruluğunu daha da güçlendirir (43).

VI) İnterlökin-7 (IL-7)

IL-7 lenfoid dokularda stromal hücreler tarafından üretilir.(336,519) Hematopoetik bir büyüme faktörü olan IL-7'nin lenfosit yaşaması ve büyümesi için gerekli antiapoptotik rollere sahip olduğu bildirilmiştir (43). B ve T prekürsör hücreleri için büyüme faktörüdür. Antiapoptotik özelliklerine ilaveten, CD4 ve CD8 T hücrelerinin proliferasyonunu uyarır.

Sepsisin karakteristik özelliklerinden biri, çeşitli lenfoid organlarda T hücrelerinin kaybedilmesidir. Deneysel sepsis sırasında IL-7, antiapoptotik Bcl-2 gen ekspresyonu ile

hücre apoptozunu azaltır (18,243). Bir başka çalışmada, **rekombinant IL-7 (rhIL-7)** ile tedavi edilen septik farelerde, nötrofillerin ve IL-17'nin lokal ve sistemik üretimini arttırdığı ve böylece enfeksiyon bölgesine daha fazla nötrofil topladığı gösterilmiştir (18,244). Bununla birlikte, neonatal sepsis patogenezinde IL-7'nin gerçek rolünü anlamak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir (18).

VII) İnterlökin-8 (İL-8)

IL-8, proinflamatuvar kemokinler sınıfındadır. Nötrofillerin aktivasyonu ve kemotaksisine yardımcı olur (18,43). Plasental hücreler, fetal monosit/makrofajlar tarafından üretilmektedir. Genellikle uterusun kaynaklanan enfeksiyöz bir süreçten sonra üretilir (18). IL-8 yalnızca sepsis için bir belirteç değildir, aynı zamanda enfeksiyonun şiddeti ile ilişkilidir. IL-6'ya benzer kinetiklere sahiptir. Endotel hücrelerinin enfeksiyonu sonucu üretilir. IL-8'in sensitivitesi % 80-91 ve spesifitesi % 76-100 arasında değişir (245). Bu nedenle CRP ve IL-8 kombinasyonu, antibiyotiklerin aşırı kullanımını azaltabilir.

IL-8 düzeyleri enfeksiyondan sonra yaklaşık 90 dakika artmakta ve septik yenidoğanlarda yaklaşık 120 dakikaya kadar yükselmektedir (18). Dolaşımdaki konsantrasyonu IL-6'nın kinetiğinde olduğu gibi, doğumdan 48 saat sonra önemli ölçüde azalmaktadır (18). IL-6 ve IL-8, bakteri invazyonuyla birlikte çok hızlı bir şekilde artsa da, serum seviyeleri derhal normale döner (ilk 24 saat içinde). Bu durum ideal belirteçler olarak kullanılabilme özelliklerini sınırlar (43).

IL-8 ölçümünün IL-6 ile karşılaştırıldığında dezavantajı, tespitin sınırındadır. IL-6 serum algılama sınırı >0.7pg/mL iken IL-8'in serum algılama sınırı >10pg/mL'dir (18).

Gestasyon yaşının umbilikal kordon kanındaki IL-8 konsantrasyonları üzerinde çok az etkisi vardır. Sadece 32 haftanın altındaki preterm bebeklerde, gestasyon yaşına bağlı olarak artmış IL-8 seviyeleri olabilir (18).

VIII)İnterlökin-10 (IL-10) ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (TGF-β)

IL-10 ve TGF-β gibi anti-inflamatuvar sitokinler, sepsis sırasında aşırı proinflamatur yanıtın önlenmesinde önemli rol oynarlar (18)

IL-10 monosit, makrofaj, T ve B lenfositleri ve NK hücreleri gibi farklı bağışıklık sistemi hücreleri tarafından üretilir (18). B lenfositleri için büyüme ve farklılaşma faktörüdür. Th1 hücrelerinin aktivitesini baskılar. Lenfosit işlevlerini ve proinflamatuvar sitokinlerin yapımını baskılar. TNF-α, IL-1, IL-6, IFN-γ ve GM-CSF gibi proinflamatuvar mediatörlerin yapımını baskılar (18).

IL-10 hem yetişkinlerde hem de çocuklarda septik şok ile ilişkilidir (18). Yüksek düzeydeki IL-10, yetişkinlerde sepsisin kötü prognozuyla ilişkilendirilmiş olup, ölüm ve septik şokun şiddetinin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (18). Bununla birlikte, uygun IL-10 yanıtının SIRS'den koruyucu etkisinin olabileceği ve kötü prognozlu hastalarda yüksek IL-6/IL-10 oranının bulunduğu gösterilmiştir (18). Benzer şekilde, yüksek IL-10/TNF oranı da ciddi geç başlangıçlı neonatal sepsisle ilişkilendirilmiştir (18,246).

Deneysel bir modelde, rekombinant fare IL-10 uygulanmasının letal endotoksemiden koruduğu gösterilmiştir. Hatta LPS uygulanmasından 30 dakika sonra IL-10 enjekte edildiğinde bile koruduğu gösterilmiştir (18).

TGF- β , doku onarımı ve fibrozisinde rol oynadığı gibi sepsis ile indüklenen immünsüpresyonda da rol almaktadır (18). İn vitro olarak, TGF- β monosit ve makrofajlardan IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar mediatörlerin salınımını baskılar (18). Ayrıca, regülatör T hücrelerinin gelişimini desteklemesinin yanı sıra, IL-2 gibi T-lenfosit fonksiyonlarını ve T hücre proliferasyonunu inhibe eder (18).

Son yıllardaki veriler, TGF- β 'nin, TNF- α ve IL-1 gibi sitokinler ve septik şoklu hastaların serumuyla indüklenen kardiyak miyosit kontraksiyonunun depresyonunu tersine çevirdiğini göstermiştir (18). Bu nedenle, TGF- β 'nin sepsis ile indüklenen kardiyak hasarda kardiyoprotektif etkileri olabileceği öne sürülmüştür (18).

IX) İnterlökin-12 (IL-12)

IL-12'nin etkisi, kısmen, T lenfositleri, timositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler üzerindeki IL-18 reseptörlerinin ekspresyonunu arttırmaktır (236) T ve NK hücreleri tarafından IFN- γ yapımını uyarır. IL-18 ve IL-12'nin kombinasyonu IFN- γ üretimi, inflamasyon modellerinde IL-1 ve TNF- α 'nın sinerjizmine benzer şekilde, sitokin biyolojisinde gerçek sinerjizm örneğidir (236).

X) İnterlökin-13 (IL-13)

B lenfositleri için büyüme ve farklılaşma faktörüdür. Makrofajların işlevlerini ve proinflamatuvar sitokin yapımını baskılar. Th2 hücreler IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13'ü oluştururlar. Bu sitokinler de B hücre yanıtını ve allerjik duyarlılaşmayı güçlendirirler. Sağlıklı yenidoğan bebeklerde antijene özgü T hücre yanıtı gelişmiştir (233).

XI) İnterlökin-17A (IL-17A)

IL-17 familyası sitokinleri, immün yanıtın önemli mediatörleridir.[431,552] Proinflamatuvar sitokin IL-17A esasen Th17 hücreleri tarafından üretilir ve proinflamatuvar cevaplara aracılık eder. Dolayısıyla IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimini tetikleyici etkisi vardır (18).

Son zamanlarda, artmış IL-17A düzeylerinin, çekal ligasyon ve ponksiyon ile uyarılan sepsis modellerinde deneysel sepsis sırasında zıt etkileri olduğu gösterilmiştir. Oysaki geçmişte, IL-17A'nın bloke edilmesi bakteriyemi, proinflamatuvar sitokin seviyelerinin azalması ve hayvanların hayatta kalma oranları ile ilişkilendirilmiştir (18,247).

XII) İnterlökin-1F7 (IL-1F7)

IL-1 ailesinin bir başka üyesi, IL-1F7 (248), doğal olarak oluşan IL-18 reseptör antagonisti olabilir (236). IL-1F7, yüksek afinite ile IL-18Ra zincirine bağlanır, ancak bu bağlanma IL-18R β zincirini kuvvetlendirmez. IL-1F7, IL-18'in aktivitesini etkilemez (236). Bununla birlikte, düşük konsantrasyonlarda IL-18BP varlığında IL-1F7, IL-18'in aktivitesini azaltır (236).

XIII) İnterlökin-18 (IL-18)

IL-18, IL-1 sitokin süper ailesinin proinflamatuvar bir üyesidir. IL-18 yükselmesi, geçmişte yenidoğan sepsisinde tanımlanmamışsa da, yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda diğer hastalıkların morbiditesiyle de ilişkili bulunmuştur (37).

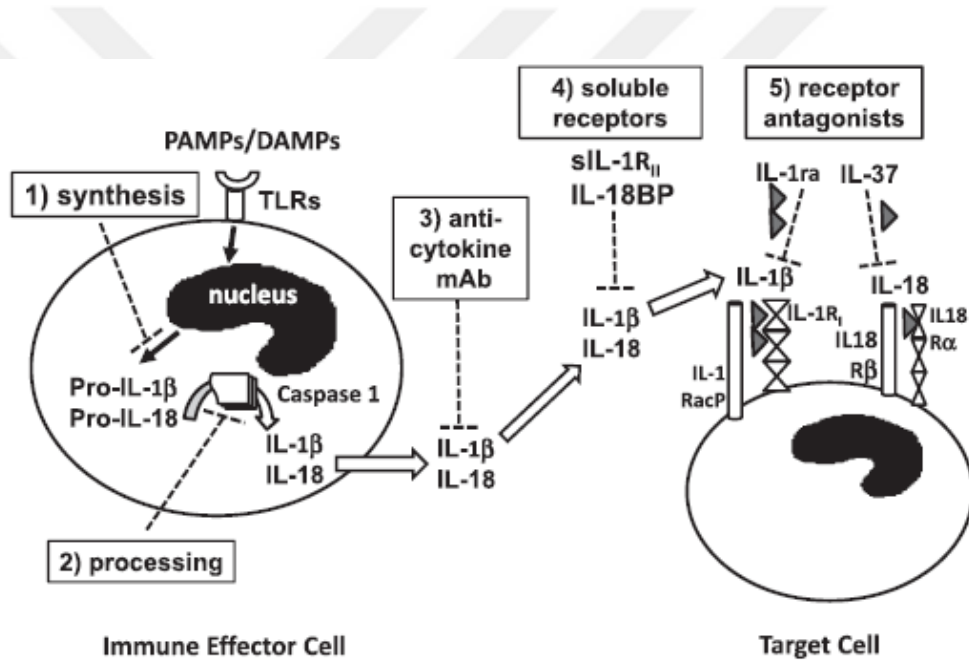
Daha önce interferon- γ (IFN- γ) indükleyici faktör olarak bilinen IL-18, farelerde splenositler tarafından IFN- γ üretimini uyaran, endotoksinle indüklenen bir serum faktörü olarak tanımlanmıştır (249). 1995'te IFN- γ -indükleyici faktörün moleküler klonlanması (250) ile ismi IL-18 olarak değiştirildi.

IL-18, doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtların önemli bir düzenleyicisi olarak görev yapar (251). Vücutta yapısal olarak makrofajlar, Kupffer hücreleri, keratinositler, osteoblastlar, adrenal korteks hücreleri, bağırsak epitel hücreleri, mikroglial hücreler ve sinovyal fibroblastlar olmak üzere çeşitli hücreler tarafından eksprese edilir.(Garcie ve ark., 2003)(251). Aktif immün hücreleri, dendritik hücreler, monosit ve makrofajlar, T ve B lenfositleri ve doğal öldürücü hücreler (NK) ve nötrofiller tarafından üretilir (251). IFN- γ üretimi ve lenfosit proliferasyonu için polarize Th1 yardımcı (Th1) hücrelerinin güçlü bir aktivatörüdür.(Lebel-Binay ve ark., 2000) (251).

IL-18, inaktif bir prekürsör olarak (pro IL-18), 24 kDa, sekresyonu için gerekli bir sinyal peptidi olmadan üretilir.(Okamura et al., 1995) (251). Aktivasyonu için, prekürsörü 17 200 Da'lık bir aktif matür moleküle bölen, hücre içi sistein proteaz kaspaz-1 tarafından işleme alınmalıdır.(Dinarello ve ark., 2013; Wei ve ark., 2014) (251). Kaspaz 1, hem IL-1 β hem de IL-18'in son aşamasının merkezi olan sistein bağımlı aspartat ilişkili bir proteazdır (252). Kaspaz (CASP) 1'in proteolitik aktivitesi, pro-IL-1 β 'nin olgunlaştırılması için

önemlidir (253). Kaspaz 1, öncü parçaları eksize ederek, fonksiyonel aktivite ile matür holoprotein sitokini oluşturmak üzere IL-1 β veya IL-18 gen ürününe ayrıştırır (252).

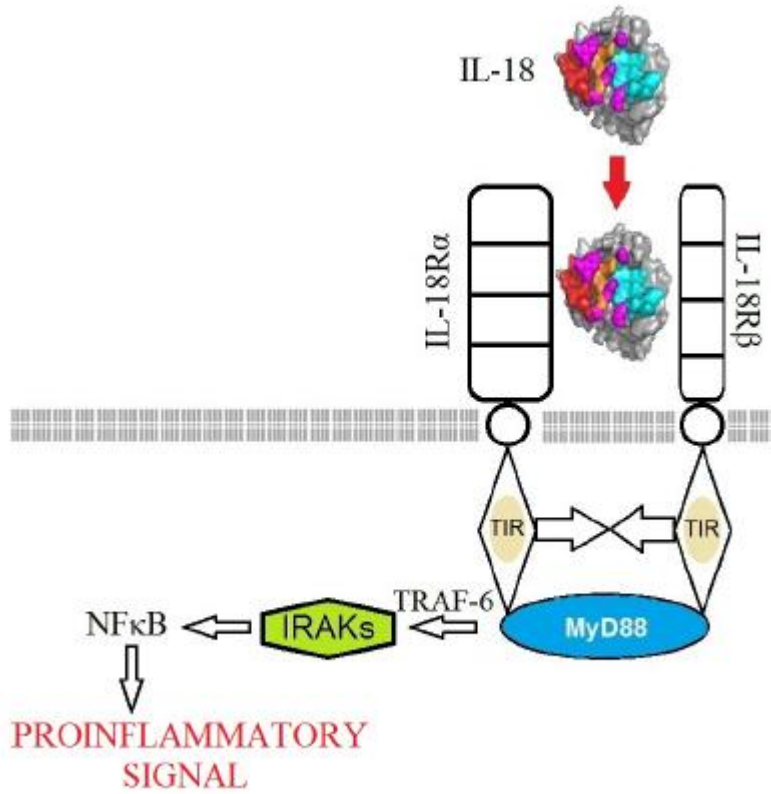
Pro IL-18'in matür IL-18'e bölünmesi, bu molekülün hücreden salınmasına izin verir, ancak önemli miktarda IL-18 öncüsü hücre içinde işlenmemiş halde kalır. IL-18 tarafından hücre içine iletilen bir sinyal, matür sitokinin ligandı olan IL-18 reseptör alfa zincirine (IL-18R α) bağlanmayı gerektirir. Bununla birlikte, IL-18 ve IL-18R α arasındaki bağlanmanın düşük afinitesi, sinyal iletim yolunun başlatılmasını ve immün hücre aktivasyonunu önler (Schneider ve ark., 2010) (251). Hücrelerin IL-18 ile tam aktivasyonu interlökin IL-18R α reseptörü ve IL-18 beta zincir koreseptörü (IL-18 β R) arasındaki etkileşimi gerektirir. Bu kompleks, fonksiyonel ve yapısal olarak IL-1 ailesinin diğer üyeleriyle, IL-1R α C β koreseptör (IL-1 reseptör yardımcı proteini) ile benzerdir (251).



Şekil 1. Hem IL-1 β hem de IL-18'in inhibisyonu için potansiyel hedefler ve muhtemel müdahaleler. BP = bağlayıcı protein; DAMP'ler = hasara bağlı moleküler paternler; MAb = monoklonal antikor; PAMP'ler = patojenle ilişkili moleküler paternler; R = reseptör; Ra = reseptör antagonisti; RacP = reseptör yardımcı proteini; TLR'ler = Toll benzeri reseptörler. (252)

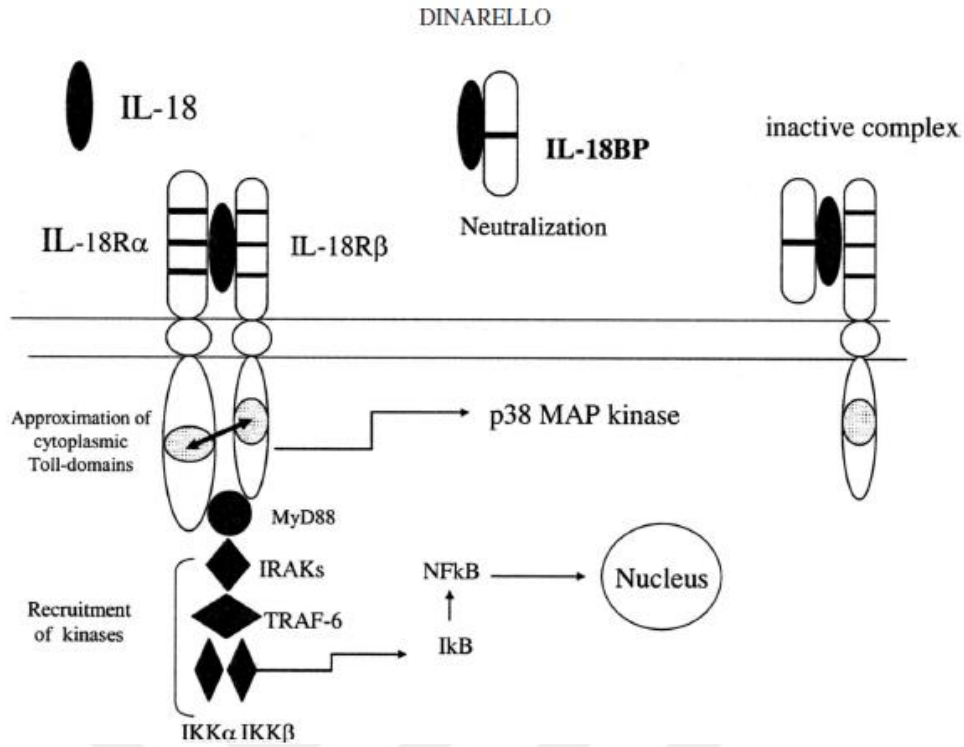
IL-18 reseptörünün sitoplazmik parçası ve IL-1 ailesinin diğer reseptörleri, Toll benzeri (TLR) reseptörlere ait bir TIR alanına (Toll IL-1 reseptörü) sahiptir. IL-18'in aktivasyonu, Toll-IL-1 reseptörünün (TIR) katkı sağladığı reaksiyonlar kaskadıyla sonuçlanır. TNF reseptör ilişkili faktör 6'ya (TRAF6) ve IL-1 reseptör ilişkili kinazlara (IRAK'lara) sinyal iletimine aracılık eden miyeloid farklılaşma faktörü 88'e (MyD88)

bağlanır. Bu reaksiyon, gen transkripsiyonunu uyararak NF- κ B (Nuclear Factor kappa B) transkripsiyon faktörünün aktivasyonuna neden olur ve pro-inflamatuar sitokinlerin üretilmesine yol açar.(Dinarello ve ark., 2013; Kalina ve ark., 2000; Wei ve ark., 2014) (251). IL-18, çoğunlukla IFN- γ üretimini uyararak sayısız immün reaksiyonları modüle eder ve modülatör etkileri, mikro ortamdaki IL-18'in IL-12 veya IL-15 ile birlikteliğine bağlı olarak değişir.(Robinson ve ark., 2012) Bu sitokinler IL-18 sinyal iletiminde çok önemli olan IL-18R β reseptörünün ekspresyonunu artırabilir (251). Artmış konsantrasyonlarda IFN- γ , IL-18 aracılı IFN- γ üretimini azaltmak için daha fazla IL-18BP'yi uyarmaktadır (236).



Şekil 2. IL-18 sinyal iletim yolu (Dinarello ve diğerleri, 2003)

IL-18R, IL-18 reseptörü; TIR, Toll-IL1 reseptör alanı; MyD88, miyeloid farklılaşma faktörü 88; TRAF-6, tümör nekroz faktör reseptörü ile bağlantılı faktör-6; IRAK'ler, IL-1 reseptör-ilişkili kinazlar; NF κ B, nükleer faktör κ B. (251)



Şekil 3. İnterlökin (IL) -18 hücre sinyalizasyon aktivasyonu. (236)

Bu, inhibitör kB'nin (IkB) fosforilasyonuna ve çekirdekteki nükleer faktör kB'nin (NF-kB) nükleusa translokasyonuna neden olur.

Buna ek olarak, IL-18 ile aktive olmuş hücreler, mitojen aktive edici protein (MAP) kinaz p38'i fosforile eder.

IL-18 bağlayıcı protein (IL-18BP), IL-18'i bağlayıp nötrleştirdiği yer olan hücre dışı ortamda yapısal olarak eksprese edilen protein olarak bulunur. Böylece hücre yüzeyi reseptörlerinin aktivasyonunu önler.

İlaveten, IL-18BP'nin IL-18 ve IL-18Rβ ile birlikte inaktif komplekslerinin oluşumu, hücrenin aktive edilmesinde IL-18Rα zincirinin katılımından mahrum kalmaktadır (236).

IL-18'in aktivitesi, **IL-18 bağlayıcı protein (IL-18BP)** tarafından düzenlenir. IL-18BP, 40.000 daltonluk bir glikoproteindir ve IL-18 aktivitesinin doğal inhibitörü gibi gözükmektedir. IL-18'in çözünür reseptörlerinin aksine, IL-18BP bir transmembran alanına sahip değildir. IL-18BP, yüksek afiniteli bağlanma ve IL-18'i nötralize etme yeteneğine sahip sekretuar bir proteindir. IL-18BP insan idrarında keşfedilmiştir ve glomerüler filtrasyon ile atılır. Normal renal fonksiyonlu olanlarla karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonlarında azalma olanlarda, dolaşımdaki IL-18BP konsantrasyonları yükselmiştir. Bu seviyeler IL-18 aktivitesinde azalmaya sonuçlanabilir (251).

İnsanlarda, IL-18BP, immünolojik açıdan aktif dokular olan dalak ve bağırsak kanallarında yüksek oranda eksprese edilir (236). IL-18BP'nin alternatif mRNA eklenmesi, 4 izoform ile sonuçlanır (236). Önde gelen 'a' izoformu, sağlıklı insan serumunda IL-18'e kıyasla 20 kat molar fazlalıkta bulunur (254).

IL-18, hücre adhezyon moleküllerinde artış, nitrik oksit sentezi ve kemokin üretimi gibi diğer proenflamatuar sitokinlerin özelliklerini gösterir. IL-18'in bir özelliği de Fas ligandını uyarmasıdır (236). Fas sinyalleme apoptozu tetiklemesine rağmen, IL-18 de dahil enflamatuar sitokin üretimini uyarır. IL-18'in uyarılmasına ilaveten, Fas sinyalleme, makrofajlar ve dendritik hücrelerde kaspaz-8'i aktive eder; bu da matür IL-1 β ve IL-18 işlenip serbest bırakılmasıyla sonuçlanır. Ayrıca, IL-1 β ve IL-18'in işlenmesinin NLRP3 (Nod benzeri reseptör proteini 3) (NALP3 yada kriyoprin olarak da bilinir) veya RIP3 (Reseptör etkileşimli protein) 'ten bağımsız olarak gerçekleştiği bildirilmiştir (255). Kaspaz-1 inhibitörleri, aktif IL-1 β ve IL-18'in serbest bırakılmasını önler. Böylece her iki sitokinin aktivitesini azaltarak klinik yarar sağlayabilirler (236). Kaspaz-1 aktivitesini kontrol eden NLRP3 geninde mutasyonu olan hastalar, daha fazla IL-1 β ve IL-18 salgılar ve sistemik inflammatuar hastalıklara maruz kalırlar. Bu genin kusurlu olduğu hastalarda dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda IL-6, serum amiloid A ve C-reaktif protein bulunur. Bunların her biri IL-1 reseptörünün blokajıyla hızla azalır. Bu da IL-1 β 'nin yaşlanmanın inflammatuar mekanizmalarında bu belirteçlerin yükselmesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (236).

Sağlıklı bireylerde serumda IL-18 seviyesi 80-120 pg/mL iken IL-18BP serum seviyeleri 2.000-3.000 pg/mL aralığındadır (254).

Şekil 4. Bazı hastalıklarda ölçülen IL-18 ve IL-18BP düzeyleri

Table 1 | Levels of IL-18 and IL-18BP in human disease.

Disease	IL-18 ^a	IL-18BP ^b	Free IL-18 ^a	Reference
Sepsis	500–2,000	ND	ND	Emmanuilidis et al. (100)
Sepsis	250–10,000	22.5	250–3,000	Novick et al. (73)
Trauma	300–600	ND	ND	Mommsen et al. (101)
Schizophrenia	518	10	253	Palladino et al. (102)
Ulcerative colitis	274	ND	ND	Haas et al. (103)
Ulcerative colitis	393	4.7	250	Ludwiczek et al. (104)
Crohn's disease	387	ND	ND	Haas et al. (103)
Crohn's disease	546	5	340	Ludwiczek et al. (104)
Wegener's disease	240	14.5	84	Novick et al. (74)
Rheumatoid arthritis	230–400	ND	ND	Bokarewa and Hultgren (105)
SLE ^c	700	7.5	408	Favilli et al. (99)
SLE ^c	400	15	167	Novick et al. (75)
MAS ^d	2,200	35	660	Mazodier et al. (32)
Systemic JIA ^e	1,600–78,000	ND	ND	Jelusic et al. (106)
Adult Still's disease	1,000–6,000	ND	ND	Kawashima et al. (107)
Myocardial infarction	238	ND	ND	Blankenberg et al. (108)
Myocardial infarction	355	ND	ND	Narins et al. (109)
Coronary artery disease	356	13.7	125	Thompson et al. (110)
Metabolic syndrome	380	ND	ND	Trosetid et al. (111)
Acute kidney injury ^f	500	ND	ND	Parikh et al. (112)
Acute kidney injury ^f	2,000	ND	ND	Vaidya et al. (113)
Acute kidney injury ^f	>360	ND	ND	Parikh et al. (114)
Acute kidney injury ^f	884	ND	ND	Sirota et al. (115)

^aLevels in picograms per milliliter, range, or mean.

^bLevels in nanograms per milliliter, range, or mean.

^cSystemic lupus erythematosus.

^dMacrophage activation syndrome.

^eSystemic juvenile idiopathic arthritis.

^fUrine levels (mean in picograms per milliliter).

(255)

a) IL-18'in pro-inflamatuar özellikleri

İnterlökin-18, hücre adezyon molekülleri, nitrik oksit sentezi ve kemokin üretimindeki artış gibi diğer pro-İnflamatuar sitokinlerin özelliklerini gösterir (255).

IL-1 α ve IL-1 β 'nin yanı sıra akut faz proteinleri, TNF α ve IL-6 için oldukça incelenmiş bir özellik olan ateşin indüksiyonu IL-18'in önemli bir özelliği değildir. IL-1 ve TNF- α 'nın aksine, IL-18 siklooksijenaz-2'yi indüklemeyebilir ve dolayısıyla prostaglandin E2'nin üretimi yoktur (255). IL-18'in farelere, tavşanlara veya insanlara enjekte edilmesi ateş oluşturmaz (255). Kanserli hastalarda intravenöz IL-18 dozunda yapılan klinik bir çalışmada, titreme ve ateşler yaygın değildi ve Grade 1 (düşük ateş) idi. IL-1 ve TNF α 'nın aksine, insanlarda ateş, tüm hastalarda 10 ng/kg dozlarında görülürken, 21 hastanın 3'ünde ve sadece 100 ve 200 mg/kg dozlarında IL-18 ateşleri gözlenmiştir (255,256).

Sitotoksik T hücrelerinin aktivitesini ve gelişimini arttırmak için kanser tedavisinde insanlara IL-18 verilmiştir. Beklenmedik bir şekilde ve birkaç sitokine benzemekle birlikte, IL-18'in terapötik odağı, immün uyarı olmasından aktivitesinin inhibisyonuna kaymıştır (255).

b) Mikroorganizmalar ve immün mekanizmalarda IL-18

IL-18 geniş ve güçlü bağışıklık düzenleyici özelliklere sahiptir. Bu nedenle, çeşitli enfeksiyonlara karşı konağı savunması şaşırtıcı değildir (249). IL-18, hücre içi bakterilerin, mantarların ve protozoonların temizlenmesinde özellikle etkili olup, konakçı IFN- γ 'nın uyarılmasını gerektirir. Bu da, nitrik oksit gibi molekülleri içeren efektör yolları uyarır. IL-18, virüslerin temizlenmesinde kısmen sitotoksik T hücrelerinin uyarılması yoluyla rol oynar. IL-18 eksik farelerde viral klirens bozulmuştur (249).

İnsan IL-18BP ile Pox virüslerde bulunan bir gen arasında yakın bir amino asit benzerliği bulunur. En büyük homoloji, *Molluscum contagiosum*'dadır (236). *Molluscum contagiosum* viral proteinleri MC53 ve MC54, IL-18 ile uyarılan IFN- γ üretimini ve doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesini IL-18BP'ye benzer şekilde inhibe etmektedir (249,257).

Çoğu araştırma, başlangıçta IFN- γ 'nın belirgin rol oynadığı Th1'in aracılı hastalıklarda IL-18'e odaklanmıştır. Bununla birlikte, IL-18'in engellenmesinin, IFN- γ 'nın önemli bir rolü olmayan hastalıkların da şiddetinde bir azalmaya neden olduğu ortaya çıkmıştır. Örneğin, artritte IL-18 aracılı kıkırdak sentezi kaybı, IFN- γ 'dan bağımsızdır (236).

Neonatal nekrotizan enterokolit (258) ve respiratuar sinsityal virus (259) enfeksiyonu, IL-18'de genetik polimorfizmlerle ilişkilendirilmiştir (37). Hücre içi patojen *Mycobacterium avium*, IL-18 ve IL-18R eksik fareleri de içeren çeşitli fare türleri kullanılarak geniş bir şekilde incelenmiştir. Bu çalışmalar, patojenin dışarı atılmasında güçlü bir Th1 yanıtı gerektiğini ve IL-18'in kritik bir rolünün olduğunu göstermektedir (249). Koruyucu bir Th1 yanıtı sırasında IL-18'in katkısı, *M. tuberculosis* enfeksiyonlu hastalar üzerinde yapılan insan çalışmalarında da gösterilmiştir. Bu hastalarda antijene yanıtta, sağlıklı PPD'ye duyarlı kontrollere kıyaslandığında, IL-18 ve IFN- γ üretme kabiliyetinin azalmış olduğu gösterilmiştir (249). Leprada, Th1 / Th2 dengesi hastalık sonucu için anahtar rol oynarken IL-18 ile ilgili veriler çelişkilidir. Dirençli tüberküloid leprada, koruyucu IFN- γ üretimi, lezyonlardaki artmış IL-18 mRNA ekspresyonu ile ilişkilidir. Tüberküloid lepralı hastalardaki monositler, bakteriyel antijen ile in vitro mücadelede IL-18 mRNA ekspresyonunda artış göstermektedirler (249). Dahası, tüberküloid lepralı hastaların T ve NK hücrelerinin bu tür in vitro mücadelesi duyarlı lepromatöz lepra hastalarındaki hücrelere kıyasla artmış IFN- γ üretimi ile sonuçlanmıştır. Ancak Yoshimoto ve ark. bir lepromatöz lepra kohortunda serum IL-18 düzeylerinin çok daha yüksek olduğunu göstermiştir (249). IL-18, IFN- γ uyarısına ilaveten, viral klirens için kritik olan CD8 + T hücrelerini de aktive eder. IL-18, herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonunun fare modelinde koruyucudur (249). İn vivo bir aşı enfeksiyonu modelinde, IL-18 uygulaması kabarcık oluşumunu azaltır (249). IL-18 eksik farelerin beyinlerinde, nörovirulan influenza A ile enfekte nöronların mikroglial/makrofaj hücreleri tarafından temizlenmesi bozulmuştur (249). Aşı çalışmalarında, IL-18'i kodlayan DNA'nın ko-enjeksiyonu, spesifik bağışıklığı koruyucu bir Th1 yanıtı yönünde modüle eder (249).

IL-18 ile uyarılmış immün yanıtların Human papilloma virüs (HPV) onkoproteinleri ile aşağı yönlü modülasyonu, viral patogeneze veya karsinogeneze katkıda bulunabilir. Bu durum, IL-18R'ye HPV'nin bağlanmasıyla ortaya çıkabilir. Dolayısıyla IL-18'in IFN- γ 'yı uyarmasını engeller (249).

İlk rapor IL-18'in kronik olarak enfekte monositik hücrelerde HIV -1 (İnsan İmmün yetmezlik virüsü) üretimini artırdığını ileri sürmekle birlikte (260), yeni çalışmalar IL-18'in periferik kan hücrelerinde HIV-1 üretimini engelleyen koruyucu bir rolü olduğunu öngörmektedir (249,261).

İmmünomikroarray analizi, HHV-6 ile enfekte T hücrelerinin tip 1 immün yanıtı uyararak cevap verdiğini göstermiştir. Bu nedenle, IL-18 üretimi, HHV-6 ile ilişkili

pediyatrik, hematolojik, transplant ve nörolojik bozuklukları içeren hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynayabilir (249).

Viral miyokarditin fare modelinde, IL-18 ile tedavi edilen farelerde kalp ağırlığı / vücut ağırlığı oranında bir azalma olduğu ve miyokarddaki TNF- α mRNA ekspresyonunda azalma saptanmıştır. (574,777) IL-18, IFN- γ 'nın kardiyak ekspresyonunu uyararak ve NK aktivitesini arttırarak viral miyokardit şiddetini azaltmıştır (249). Bir Coxsackie miyokardit modelinde, IL-18'i içeren proinflamatuvar yanıt, kronik hastalık evrelerinde bağ dokuda görülen patolojiye katkıda bulunur (249).

IL-18, IL-12 ile sinerjik olarak, NK hücrelerinden IFN- γ ve makrofajlardan NO'yu uyararak *C. neoformans*'a antifungal cevabı arttırmaktadır.[780,781] Bu nedenle, *C. neoformans* enfeksiyonu sırasında IL-18 uygulaması, IL-4 üretiminin aşağı yönlü regülasyonu ile NK ve T hücreleri aracılığıyla IFN- γ 'nın artışına neden olur (249). IL-18, IL-12 yokluğunda bile etkili gözükmektedir (249).

Kaspaz-1 eksik farelerde, IL-18, *Candida albicans* enfeksiyonu sırasında defektif Th1 yanıtlarını onarıp eski haline getirir (249).

IL-18 eksik fareler kronik nematod enfeksiyonuna dirençlidir ve normal olarak dirençli suşlara eksojen IL-18 verilmesi kronik hastalığa neden olur. IL-18, IFN- γ üretiminden bağımsız olarak, antijen spesifik IL-13 ve IL-4 koruyucu cevabını doğrudan baskılar (249).

Ağır kombine immün yetmezlik olan farelerde, IL-18, *Toxoplasma gondii*'ye karşı NK hücre aracılı bağışıklığı arttırır (249).

T. cruzi'ye karşı direnç, IL-12 ve IL-18'in artmış ekspresyonu ile korele olan başarılı bir IFN- γ cevabının geliştirilmesini gerektirir (249).

P. berghei ile enfekte edilen farelerde yüksek düzeyde IL-18 tespit edilmiştir ve nötralize edici anti-IL-18 antikoları hayatta kalma sürelerini kısaltır (249). IL-18 aynı zamanda, hastalığın kan yoluyla bulaşan evrelerinde IFN- γ üretimini uyararak konakçı savunmasında rol oynamaktadır (249). Etkin bir Th1 cevabı taşıyan, komplike olmayan *Plasmodium falciparum* sıtması olan hastalarda serum IL-18 düzeyi yükselir (249).

IL-18, IFN γ üretimini arttırabildiğinden, otoimmün hastalıklarda IL-18 aktivitesini bloke etmek cazip bir terapötik hedeftir (255). Bununla birlikte, IL-18'in IFN γ 'den bağımsız birkaç etkinliği vardır. Örneğin IL-18, kondrositlerdeki proteoglikan sentezini inhibe eder ve proteoglikan sentezi, sağlıklı kıkırdığı korumak için şarttır (255). Ayrıca, IL-18 endotel hücrelerinde IFN γ 'den bağımsız olarak vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonunu arttırır. VCAM-1, multipl skleroz ve diğer otoimmün

hastalıklarda metastatik süreçte önemli bir rol oynamaktadır (255). IL-18 aktivitesini bloke etmek, bir fare melanom modelinde metastazı azaltmıştır. Çünkü IL-18'in uyardığı vasküler adezyon molekülü-1'in ekspresyonu azalmaktadır (255).

c) Kardiyovasküler sistem ve IL-18

Hayvan çalışmaları, IL-1 β ve IL-18'in ateroskleroz patogenezine katıldığı görüşünü desteklemektedir. Örneğin, doğal olarak oluşan, IL-18'in spesifik bir inhibitörü olan IL-18 bağlayıcı proteinin aşırı ekspresyonu, apolipoprotein E eksikliği olan farelerde spontan ateroskleroz gelişimini engellemektedir (236). Düz kas hücrelerinde IL-18 ve IL-12'nin kombinasyonu ile IFN- γ indüksiyonu, ateroskleroz patogenezini için beklenmedik fakat önemli bir bulgudur (236).

Endojen IL-18, insan miyokard dokusunda iskemik koşullarda, kaspaz-1 aracılığıyla IL-1 β tarafından uyarılır. Kaspaz-1'in inhibisyonu, IL-18 ve IL-1 β 'nin endojen öncüllerinin işlenmesini azaltır. Böylece iskemiye bağlı miyokard disfonksiyonunu önler (255). IL-18 aktivitesinin, IL-18BP ya da bir kaspaz-1 inhibitörü ile azaltılmasıyla, iskemi reperfüzyon hasarının disfonksiyonu azalır (236). IL-18'i nötralize eden bir antikor, farelerde endotoksin tarafından indüklenen miyokard süpresyonunu önler ve miyokardiyal IL-1 β konsantrasyonlarını azaltır (236).

IL-18, otoimmün hastalıklardaki rolüne ilaveten, ateroskleroz sürecine ve böylece de yaşlanmaya katkıda bulunur. IL-1 ve IL-18 aktivitelerini azaltmak, yaşlanmayı yavaşlatmak için olası tedavi stratejileri olarak görülebilir. IL-1 ve IL-18'in doğal olarak oluşan inhibitörleri, inflamasyonu azaltmak için kullanılabilir. Ayrıca, n-3 yağ asitleri ile beslenme takviyesi veya bu yağ asitleri bakımından zengin gıdaların tüketiminin artması IL-1 ve TNF- α üretimini azaltır (236). Bir çalışmada, son dönem kalp yetmezliği olan hastalarda miyokardiyal doku kararlı durum konsantrasyonları IL-18, IL-18R α ve IL-18BP mRNA ve ilgili proteinleri ölçülmüştür. IL-18'in dolaşımdaki plazma ve miyokard dokusu konsantrasyonları, kalp yetmezliği hastalarında, yaşa uygun sağlıklı kontrollerden daha yüksekti (262). Plazma IL-18 konsantrasyonları hayatta kalanlara kıyasla ölen hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (236,262).

d) Hemofagositik sendromlarda IL-18

Hemofagositik lenfositosis enfeksiyonlara ve lenfomaya sekonder olabilir. Buna sekonder makrofaj aktivasyon sendromu denir. Familial hemofagositik lenfositosis veya makrofaj aktivasyon sendromu durumlarında IL-18 gen ekspresyonu periferik mononükleer hücrelerde yukarı yönlü regüle edilir ve serum IL-18 düzeyi olağandışı şekilde yükselir (255). Sirkülasyondaki IL-18 seviyeleri, ağır sepsis gibi

inflatuar hastalıklarda, famiyal hemofagositik lenfohistiyositoz veya EBV ilişkili hemofagositik lenfohistiyositozun aktif fazında 1 ng/mL'nin altında olmasına rağmen, serum IL-18 genellikle 5-7 ng / mL aralığındadır. Famiyal hemofagositik lenfohistiyositozda komplike XIAP gen mutasyonlarının yanı sıra sistemik juvenile idiyatik artriti komplike eden makrofaj aktivasyon sendromunda dolaşımdaki IL-18 seviyeleri 20-30 ng/mL aralığında olabilir (255).

e) Hematolojik ve malign hastalıklarda IL-18

Akraba dışı donör kemik iliği transplantasyonu yapılan ve graft versus host hastalığı gelişen 157 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında, IL-18 promotöründe (G137C, C607A ve G656T) mutasyonlar saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı azalmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (236). İnsanlarda allojenik kemik iliği transplantasyonundan sonra oluşan hastalıktan T hücreleri sorumludur. Alıcı farelere IL-18 verilmesi, CD4 + T hücre aracılı hastalığın sağkalımını artırır. Ancak CD8 + T hücre aracılı hastalığın kötüleşmesine neden olur (236). IL-18'e karşı nötralizan antikolar, CD8+ T hücre aracılı mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır (236). IL-18'in verilmesi Th2 sitokinlerinin üretilmesine neden olarak hastalığın şiddetini azaltır.

IL-18 bir Th1 sitokin olarak kalmasına rağmen, artan sayıda rapor, Th2 aracılı hastalıkların geçirilmesinde IL-18'in rolü olduğunu göstermektedir (236).

Melanom metastazlarının önlenmesi IL-18'e bağımlıdır ancak IFN- γ 'dan bağımsızdır ve kalp, böbrek ve karaciğerde iskemik-reperfüzyon hasarına benzer bulgular vardır (236).

f) Romatizmal hastalıklarda IL-18

Bazı otoimmün hastalıklar IFN γ ve IL-18 üretiminin artması ile ilişkilidir. Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Tip-1 diyabet, Crohn hastalığı, sedef hastalığı ve graft versus host hastalığı gibi hastalıkların kısmen IL-18 aracılı olduğu düşünülmektedir (255). Romatoid artrit (RA) sinovyal membrandan kaynaklanan makrofajlar, IL-18'e TNF- α üretimi ile cevap vermektedir. Benzer şekilde, IL-18 nötrofil aktivasyonunu, reaktif oksijen sentezini, sitokin salınımı ve degranülasyonu da desteklemektedir (249). Düşük doz IL-18BP uygulanan bir romatoid artrit modelinde inflamasyonun azaldığı görülmekle birlikte IL-18BP'nin yapımı arttıkça IL-18BP'nin anti-inflatuar özellikleri kaybolur (255). IL-18, eklem kıkırdağında prodegradatif etkilere sahiptir. IL-18, kondrosit çoğalmasını azaltır, indüklenebilir NO sentez, stromelin ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu yukarı yönlü regüle eder ve in vitro glikozaminoglikan salınımını artırır (249). IL-18 ayrıca sinovyal kemokin sentezi ve anjiyogeneze katkıda bulunur (249). Wegener'in

granülomatozis ve sistemik lupus eritematozus gibi IFN γ 'nın patolojik rol oynadığı immün hastalıklarda, IL-18BP'ye bağlı IL-18'e kıyasla serbest IL-18 seviyesini dikkate almak gerekir. Bu hastalıklarda hem IL-18BP hem de IL-18 yüksektir (263,264). Ancak IL-18BP seviyesi IL-18'i nötralize edecek kadar yeterince yüksek değildir. Bu nedenle serbest IL-18 seviyesi sağlıklı kişilerden daha yüksektir (255).

g) Endokrin sistem ve IL-18

Diyabet indükleyici ajan siklofosamid ile tedavi edilen obez olmayan diyabetik farelerde IL-18 mRNA yukarı yönlü regüle edilir ve fare IL-18 geni Idd2 lokusuna eşlenir. Bu da insulin bağımlı diabetes mellitusa yatkınlıkta potansiyel bir rol oynar. Diyabete duyarlı farelere eksojen IL-18'in verilmesi, muhtemelen pankreastaki Th1 / Th2 bağışıklık dengesine müdahale ederek hastalığın başlamasını geciktirdiği gözlenmiştir (249).

h) Merkezi sinir sistemi ve IL-18

Multipl Skleroz, demiyelinizasyon ve sinir fonksiyonlarında bozulma ile karakterizedir (249). Deneysel otoimmün ensefalomyelit , multipl sklerozun fare modelidir. Miyelin bazik protein-spesifik CD4 + T hücrelerini uyararak özellikle IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımına neden olur. Ekstremitte paralizisiyle sonuçlanır. IL-18'in hastalık sürecine karıştığına dair kanıtlar vardır. Yüksek düzeyde IL-18 mRNA, hastalığın başlangıcında ve devamında otoimmün ensefalomyelitli farelerin beyinleri ve spinal kordlarında bulunur (249). Nötrleştirici bir anti-IL-18 antikorunun uygulanması, kısmen hayvanları hastalıktan korur ve Th1-dominant anti-MBP T hücre yanıtını azaltır (249).

Kaspaz-1 eksik farelerde hastalık şiddetinde azalma gözlenirken, MS hastalarından alınan hücrelerde kaspaz-1 seviyeleri yükselmiştir (249).

i) Gastrointestinal sistem ve mukozalarda IL-18

Enflamatuvar bağırsak hastalığında ve romatoid artritte efektör mekanizmalar arasında paralellik vardır. Artmış IL-18 ekspresyonu enflamatuvar bağırsak hastalığında, özellikle Crohn'da bildirilmiştir. Böylece, Crohn hastalarının serumunda IL-18 bulunur ve mukoza biyopsilerinde biyoaktif IL-18 tespit edilir (249). IL-18BP izoformları benzer şekilde Crohn hastalığında mukozada makrofajlar ve epitel hücrelerinde yukarı yönlü regüle edilir ve IL-18 / IL-18BP kompleksleri dokuda serbest, olgun IL-18 ile birlikte tespit edilir (249). Birkaç gen hedefli murin suşu kullanan çalışmalar, IL-18'in IFN- γ 'ye bağımlı fakat NO, Fas-L ve TNF- α 'dan bağımsız yollarla kolonik inflamasyonu tetiklediğini öne sürmüştür (255). IL-18'in IL-18 bağlayıcı protein (IL-18BP) ile bloke edilmesi, antijen sensitizasyonu ile indüklenen koliti azaltmaktadır (255).

IL-18, VCAM-1'i indüklediğinden, IL-18'i bloke etmek, hücrelerin endotele doğru bağırsak içine geçmesini de azaltacaktır. Bu beklenmedik ve eşsiz mekanizma, IL-18 eksikliği olan hayvanlarda yüksek miktarda gıda alımının merkezi sinir sisteminin iştah kontrolünü kaybetmesine nedeniyle ortaya çıkmasından sorumludur (255).

j) Solunum sisteminde IL-18

IL-18 primer olarak Th2 aracılı hava yolu hiper-reaktivitesinin negatif bir düzenleyicisi olarak gözükmektedir. Ancak pulmoner granülom oluşumunu ve akciğer parankim hasarını ilerletebilir. Bu nedenle, sarkoidoz hastalarında pulmoner infiltratlarda IL-18 ekspresyonu artarken, astımlılarda azalmış düzeylerde bulunur (249). IL-18, akciğer vasküler permeabilitesinde immün kompleks aracılı değişiklikleri baskılamakta, IL-18'in nötralizasyonu inflamatuvar parametreleri artırır (249). IL-18 ve IL-12 kombinasyonu, IFN- γ üretimi yoluyla immünoglobülin (Ig) E sentezini baskılar ve Th2 polarizasyonunda IL-18'in rolünü akla getirir (236). Örneğin, allerjik astım modellerinde hem IL-12 hem de IL-18 enjekte edilmesi IgE sentezi, eozinofili ve hava yolu aşırı duyarlılığını baskılar (236). Buna karşılık, IL-18'in tek başına uygulanması, IL-4 ve histaminin bazofil üretimini artırır ve vahşi tip ve IL-4 eksik farelerde serum IgE konsantrasyonları artar (236).

k) Cilt ve IL-18

Ciltte matür IL-18'in aşırı ekspresyonu Th2 sitokinler yoluyla allerjik ve alerjik olmayan kutanöz inflamasyonun kötüleşmesine neden olur (236). Farelerde IL-18'in yada kaspaz-1'in aşırı ekspresyonu mastositoz ve Th2 sitokinlerinin varlığı ile atopik dermatit benzeri tablo geliştirir. Bu farelerde serum IgE seviyesi de yükselmiştir (236). Melanom metastazlarının önlenmesi IL-18'e bağımlıdır ancak IFN- γ 'dan bağımsızdır ve kalp, böbrek ve karaciğerde iskemi-reperfüzyon hasarına benzer bulgular vardır (236).

IL-18'İN DİĞER SİTOKİNLERLE İLİŞKİSİ :

IL-12 ile birlikte IL-18, Th1 paradigmasına katılır. IL-18'in bu özelliği, IFN γ 'yi IL-12 ya da IL-15 ile uyarabilme yeteneğine bağlıdır. IL-12 veya IL-15 olmadan, IL-18, IFN γ 'yi uyarmaz. IL-12 veya IL-15, IL-18 sinyal iletiminde temel rolü olan IL-18R β 'nin ekspresyonunu artırır. IL-12 veya IL-15 olmaksızın ise IL-18, Th2 hastalıklarında rol oynar (255). Lenfoid serilerde, özellikle IL-12 ile kombine Th1 hücrelerde kalıcı etkiler ortaya çıkmıştır (249). Böylece IL-18, T ve NK hücre matürasyonunu, sitokin üretimini ve sitotoksisiteyi artırır (249).

IL-18 aynı zamanda NK hücrelerinde FasL'yi ve dolayısıyla Fas-FasL aracılı sitotoksisiteyi artırır (249). IL-18 eksikliği olan farelerde NK hücre sitolitik yeteneği

azalmıştır ve eksojen IL-18 ile eski haline getirilebilmektedir (249). Bununla birlikte, IL-2 ile birlikte, IL-18, murin T ve NK hücrelerinde IL-13'ü koordine eder ve T hücre reseptör (TCR) aktivasyonu varlığında, T hücresi IL-4, IL-10, IL-13 ve IFN- γ üretimini uyarır (255). İzole edildiğinde, IL-18, B hücreleri aracılığıyla yüksek immünoglobülin E ekspresyonunu uyarır ve IL-2, anti-CD3 ve anti-CD28 ile kombine olduğunda CD4 + T hücreleri aracılığıyla IL-4 üretimini belirgin şekilde artırır (249). Tek başına veya IL-4 ile kombine olarak kültürlendiğinde, IL-18 fare T hücresi Th2 farklılaşmasına neden olduğu bilinmektedir.(574) T hücre dışı popülasyonlarda, IL-18, IL-3 ile birlikte, kemik iliği kaynaklı bazofiller aracılığıyla IL-4 ve IL-13 üretimini uyarır (249).

Genin inaktive edildiği deney fareleri (knockout) incelendiğinde, peritoneal makrofajların IL-18 ile uyarılması, tümör nekroz faktörü α (TNF- α) veya IL-1 β gibi endojen sitokinlerin uyarısından bağımsız olarak, IL-6 üretimini uyarmaktadır (249).

Yakın tarihli çalışmalar, IL-18'in endotel hücreleri ve sinovyal fibroblastlarda hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonunu yukarı yönlü regüle ettiğini göstermektedir (249). IL-18 vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlarda IL-6, IL-8, ICAM-1 ve matriks metalloproteinaz ekspresyonunu uyarmaktadır. IL-18 IL-12 ile birlikte düz kas hücrelerinde IFN- γ ekspresyonunu da yükseltmiştir (249).

IL-18'in ayrıca, T hücre GM-CSF üretimi yoluyla osteoklast oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (249).

Kaspaz-1bağımlı IL-1 β 'ye benzer şekilde, IL-18, T hücrelerinin IL-17 üretimini uyarır ve spesifik antijenlere otoimmün yanıtları düzenler (255).

IL-32, IL-1 ailesinin bir üyesi değildir, ancak IL-1 β ve TNF α gibi sitokinlerin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır ve IL-32, IL-18 ile uyarılabilir bir gendir (255).

XIV) İnterlökin 22 (IL-22)

İncelenen ve sepsis patogeneğinde gerçekten rol aldığı düşünülen bir diğer sitokin IL-22'dir (18). Sepsis sırasında üretilen IL-22, konakçı savunmasında ve sistemik enfeksiyon koşullarında mukozal bariyer fonksiyonlarını stabilize etmede payı olduğuna inanılmaktadır (18).

IL-22'nin biyolojik aktivitesi, antagonisti IL-22 pb ile ayarlanır. Sepsis öncesi IL-22 pb ile farelerin tedavisi, nötrofillerin ve mononükleer fagositlerin toplanmasında artışın yanı sıra enfeksiyon bölgesinde bakteri yükünde azalmaya yol açar (18).

XV) İnterlökin 33 (IL-33)

IL-33, IL-1 sitokin ailesine ait en yeni üyedir. IL-33, T yardımcı hücreler, mast hücreler, eozinofiller ve bazofilleri T h2 sitokinleri üretmek üzere uyarabilir (18). IL-33 biyolojik etkilerini reseptörleri ile ve Th2 hücrelerinin ve mast hücrelerinin yüzeyinde bol miktarda eksprese edilen ilgili proteinlerle etkileşim yoluyla göstermektedir. IL-33, aynı zamanda Th2 hücreleri için kemotaktik bir medyatör olarak işlev görür (18). Mast hücrelerinde, IL-33, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve salımını tetikler, matürasyonu düzenler ve degranülasyonu uyarır. Ayrıca IL-33, alternatif olarak aktive olan makrofajların polarizasyonunu güçlendirir ve makrofajlar tarafından TLR4 aracılı sitokin üretimini artırır (18).

XVI) İnterferon gama (IFN- γ)

IFN- γ , doğal öldürücü (NK) hücrelerin yanı sıra CD4 + ve CD8 + T hücrelerinin "imza" sitokinidir (236). Yenidoğan enfeksiyonlarında IFN- γ sentezi azalmıştır. IFN- γ makrofajları ve NK hücreleri uyarır. IL-4'ü ya da IL-13 ile tetiklenen IgE yapımını baskılar.

IL-18, çoğunlukla IFN- γ üretimini uyararak sayısız immün reaksiyonları düzenler ve modülatör etkileri, mikro ortamdaki IL-18'in IL-12 veya IL-15 ile birlikteliğine bağlı olarak değişir.(Robinson ve ark., 2012)

2.8.2.5. Nötrofil yüzey antijenleri

Akım sitometrik analiz yöntemi ile enfeksiyona yanıt olarak aktive olan lökositlerin yüzeylerinde ekspresyonu artan CD11b, CD64 ve CD69 gibi hücre yüzey antijenleri tespit edilebilir (265). Enfeksiyona yanıt olarak dakikalar içinde artış gözlenir. Ancak duyarlılıklarının düşük olması, normal sınırlarının tam olarak belirlenememiş olması ve ileri teknoloji ihtiyacı nedeni ile rutin olarak kullanılamamaktadırlar (265).

Nötrofil farklılaşma kümesi (CD) CD11 β ve CD64'ün sırasıyla erken ve geç başlangıçlı yenidoğan sepsisini yüksek duyarlılık ve özgüllük ile saptamada güvenilir belirteçler olduğu bulunmuştur. Ekspresyonları, bakteri ürünlerine maruz kaldıktan sonra birkaç dakika içinde artar. Ayrıca, sitokinlerin biyolojik aktiviteleri dolaşımdaki konsantrasyonları ile ortaya çıkmadığı için, sitokinlere verilen hücresel cevabı ölçmek, enfeksiyona erken immünolojik yanıtı tanımanın daha iyi bir yolu olabilir (43).

Prematüre ve matür bebeklerde bakteriyel enfeksiyona cevap olarak ekspresyonunda belirgin artış olan CD64'ün erken ve geç yenidoğan sepsisi tanısı için sensitivitesinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (44). Hücre yüzey belirteçleri için alınan

kan örnekleri laboratuara buz içinde iletilmeli ve apoptozisi ve antijenlerin azalmasını önlemek için derhal çalışılmalıdır (44).

Bakteriyel enfeksiyonlara sekonder inflamasyon ile indüklenen lökosit farklılaşma antijenleri, CD33, CD66b ve CD19, preterm yenidoğanlarda sepsis ile birlikte artış gösterir. Buna ek olarak, akut bakteriyel enfeksiyonun erken döneminde yenidoğanlarda artmış polimorfonükleer Fc-gama-reseptörü I (CD64) ekspresyonu gösterilmiştir (8).

i) CD11 ve CD11 β

CD11 β , nötrofil yapışması, diapedezisi ve fagositozu içeren β 2-integrin adhezyon molekülünün α -altbirimidir. Bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak 5 dakika içinde saptanabilir (43).

Duyarlılık ve özgüllük iki çalışmada sırasıyla % 96-100 ve % 100 olarak yüksek bulunmuştur (43).

Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinden daha erken tanı koymada doğruluğu daha iyidir (43). Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisinde CD11 β 'nin değişken tanısal doğruluğu, değerlendirilen farklı bebek popülasyonu, flebotomi ile numune işleme arasındaki zaman aralığı ve enfeksiyon kanının hangi evrede elde edildiği ile ilişkili olabilir.(43)

ii) CD64

Yüksek afiniteli antikor reseptörü CD64, bir enfeksiyon yokluğunda nötrofillerin yüzeyinde çok düşük düzeyde eksprese edilir (43). Aktif nötrofiller üzerinde CD64 ekspresyonu, bakteri enfeksiyonu atağından sonra belirgin şekilde artar (43). CD64, % 95-97 duyarlılığa ve % 97-99 negatif prediktif değere sahiptir. (43). CD64'e IL-6 veya C-reaktif proteinin eklenmesi, duyarlılığını ve negatif prediktif değeri % 100'e çıkarmaktadır ve özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri sırasıyla % 88 ve % 80'i aşmaktadır (43). CD64 kullanımı ile, klinisyenler, enfekte olmayan yenidoğanlarda 24 saat içinde antibiyotik tedavisini bırakabilirler (43).

iii)PRESEPSİN (sCD14-ST)

Presepsin, sCD14-ST olarak da adlandırılır. CD14, monositler ve makrofajların membran yüzeyinde (mCD14) eksprese edilen bir glikoproteindir. CD14, lipopolisakkarit kompleksler ve LPS bağlayıcı proteinler için yüksek afiniteli bir reseptör görevi görür. CD14, mikroorganizmalara karşı inflamatuvar reaksiyonu başlatmak için TLR4'e spesifik proinflamatuvar sinyalizasyon kaskadını harekete geçirir (266). CD14'ün çözümlü formu (sCD14), hepatositler tarafından direk salgılanmaktadır. İnflamasyon sırasında, plazma proteazları, presepsin olarak iyi bilinen sCD14 alt tipi (sCD14-ST) olarak adlandırılan

budanmış bir form oluşturmak için sCD14'ün bölünmesini aktive eder. Presepin normalde sağlıklı bireylerin serumunda çok düşük konsantrasyonlarda bulunur ve hastalığın ciddiyetine göre bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak arttığı gösterilmiştir (266). Çalışmalar, presepsin'i sepsis tanısında ümit vaat eden biyolojik belirteç olmasının yanı sıra septik hastalarda şiddeti değerlendirmek ve sonuçlarını öngörmek için de kullanmıştır (266).

Presepsin, sepsis için yüksek sensitivite ve iyi spesifisiteye sahip yeni bir biyobelirteçtir. Ciddi sepsis ve septik şok hastalarının hastane içi mortalitesi ile anlamlı derecede korelasyona sahiptir.

Preterm bebeklerde geç başlangıçlı sepsis tanısı ve tedavi cevabı için güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (8).

2.8.2.6. Diğer testler

Bu çalışmaların kısıtlılıkları arasında, antibiyotik direnci hakkında bilgi sağlanamaması, kan örnekleme sırasında veya gerçek pozitif vakalardan işleme maruz kalma olasılığı ve yüksek maliyet nedeniyle sahte pozitif sonuçları ayırt etmede yetersizlik bulunmaktadır. Bu heyecan verici yeni yaklaşımların doğruluğunu ve güvenilirliğini belirlemek için ileriye yönelik değerlendirme gerekmektedir. Hematolojik indeksler, akut faz reaktanları, sitokinler ve hücre yüzeyi belirteçleri de dahil olmak üzere hiçbir belirteç, neonatal sepsisin klinik yönetimine kılavuzluk edecek kadar güçlü hassasiyet, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değer göstermemiştir (43).

-SERUM AMİLOİD A (SAA):

Serum amiloid A, sekonder amiloidozda gözlenen amiloid fibrillerin serumdaki prekürsörü olarak kabul edilir (267). Büyük kısmı karaciğerde, geri kalanı da ekstrahepatik olarak makrofaj, endotel hücresi, adiposit, düz kas hücresi ve aterosklerotik lezyonlarda sentezlenen, polimorfik apolipoprotein ailesinden, 12-14 kilodalton (kd) ağırlığında bir proteindir (267). Sentez sonrası serumda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) izoform 3'e bağlanarak bir kompleks oluşturur.

İL-1 ve TNF alfa tarafından enfeksiyona yanıt olarak karaciğerden yapımı uyarılır, bakteriyel ve viral enfeksiyonların yanı sıra enflamatuar hastalıklarda da yükselebilir.67,68

Bir kez kana karıştığında SAA proteinleri, ApoA I'in yerine HDL3 fraksiyonuna bağlanırlar. Pekçok inflammatuar hastalıkta SAA seviyesi artar. Enfeksiyonlarda bazal seviyesi olan 1-5 g/ml'nin en az 1000 kat üstüne çıkar (268). SAA'nın etkisi genellikle immünmodülasyondur (269). Patojenlere yanıt açısından değerlendirildiğinde yenidoğanda

da erişkine benzer bir yanıt vardır. SAA seviyesi aniden artar, pik yapar ve sonra normale döner.

-PROADRENOMEDÜLLİN:

Metabolik ve vasküler düzenleyici rolü olan adrenomedüllinin öncü molekülüdür. Antimikrobiyal özellikleri ile sepsiste organ zedelenmesini önleyici etkisi vardır. Enfeksiyona yanıt olarak düzeyi artar. Neonatal sepsis tanısında yüksek duyarlılık, özgünlük, pozitif ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.

-GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR :

Kemik iliğinde salınır ve nötrofil çoğalması ve farklılaşmasını sağlar. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonların erken tanısında yararlı olduğu gösterilmiştir.

Granülosit koloni uyarıcı faktörün, tüm gestasyon yaşındaki yenidoğanlarda enfeksiyon tespitinde %95 duyarlılığa ve %99 negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (sınır düzeyi 200 pg / mL kullanıldı) (8).

-İNER A İNHİBİTÖR PROTEİNLER (IAIP) :

İner alfa inhibitör ailesi (IAIP), sepsis ve inflamasyona eşlik eden sistemik bağışıklık sistemi aktivasyonu ile ilişkili artmış proteaz aktivitesinden koruma sağlayan serin proteaz inhibitörleridir. Ekstraselüler matriks stabilizasyonu, inflamasyon, yara iyileşmesi ile ilgilidirler ve enfeksiyonda önemli anti-inflamatuar ve düzenleyici rol oynarlar (43).

IAIP, karaciğer salgılanır. IAIP, iki ağır zincirden ve bir hafif zincirden oluşan, glikozaminoglikan bağlarıyla birleştirilmiş heterotrimerik, 250 kd'lık bir protein kompleksidir. Hafif zincir olan Bikunin aktif, anti-proteaz bileşenidir. Serin proteazların varlığında Bikunin salınır ve koruyucu etkiler sağlar. Bikuninin yarı ömrü çok kısadır ve böbrekler tarafından hızla atılır (43). Septik yenidoğanlarda IAIP düzeyleri, kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşüktür. IAIP düzeyleri şiddetli sepsis ile birlikte düştüğü için ve düşük düzeylerin olumsuz sonuçlarla ilişkili olması nedeniyle prognozu yönlendirmede yardımcı olabilir (43). Chaaban ve ark. Nekrotizan enterokoliti olan hastalarda IAIP düzeylerinin de önemli derecede azaldığını göstermiştir (NEK, evre II / III, Bell kriterlerini modifiye etmiştir) ve bu nedenle başlangıç aşamasında NEK'li hastalarda diagnostik yararı olabilir (43). Singh ve ark. septik yenidoğan farelerde IAIP uygulamasının immünomodülatör ve koruyucu bir rolü olduğunu göstermiştir (43).

-MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN:

Mannoz bağlayan lektin (MBL) öncelikle doğal bağışıklıkta önemli bir role sahip olup karaciğer tarafından üretilen bir plazma proteinidir. MBL kompleman sisteminin

lektin yolunu aktive eder, opsonizasyonu ve fagositozu artırır (1). MBL geninde genetik polimorfizm artmış sepsis riski ile ilişkili bulunmuştur (1). MBL düzeylerinin 93 yenidoğanda ölçüldüğü, yakın zamanda yapılan bir çalışmada sepsis gelişimi düşük MBL düzeyi ve MBL geninin ekson 1 BB genotipi varlığıyla ilişkili bulunmuştur (1).

-MOLEKÜLER TEKNİKLER:

Moleküler genetik teknikler, hedef DNA / RNA fragmanlarının çoğaltılması yoluyla yenidoğan kanındaki spesifik mantar, bakteri ve viral genleri tanımlayarak klinisyenlere yenidoğan sepsisi teşhisinde yardımcı olabilir. Bakteri genomlarının ölçümünde, son yıllarda erken ve geç sepsis tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile bakteriyel 16S ribozomal ribonükleik asit (rRNA) gen tayininin yararlı olabileceği bildirilmektedir. Bakterilere özgü ribozomal RNA, 16 s RNA tarafından tespit edilir. Yüksek duyarlılığa sahip olmakla birlikte kontaminasyon sıklığı yüksektir ve bakteri antibiyotik duyarlılığını belirleyemez (5).

PCR ile 16S rRNA geninin amplifikasyonu, kan kültürüyle karşılaştırıldığında %100.0 duyarlılık, %95.4 özgüllük,% 77.2 pozitif prediktif değer ve % 100.0 negatif prediktif değere sahip bulunmuştur. Yakın tarihli bir çalışmada, 16S rDNA PCR testinin erken başlangıçlı sepsis tanısında kan kültüründen daha duyarlı olduğu vurgulanmıştır (8). Dissemine HSV enfeksiyonu tanısında kandan HSV PCR çalışılabilir (1).

Bu tetkikler, pek çok hastane ortamında mevcut olmayan ileri moleküler biyoloji laboratuvarları ve özel ekipman gerektirir (5).

-GENOMİK ve PROTEOMİK :

Neonatal sepsis tespitinde konak yanıtı biyomarkerlerinin belirlenmesi için genomik ve proteomik kullanımı heyecan verici alternatif tetkiklerdir. Genomik, enfeksiyonla yükselmiş genleri hedefler ve proteomik, belirli bir gen tarafından üretilen proteinlerin yapısını, fonksiyonunu ve etkileşimlerini analiz eder.

Kütle spektrometrisi ile, izoelektrik odaklanma gibi yüksek teknoloji ürünü yöntemler kullanılarak enflamasyon sonucu ortaya çıkan proteinler prenatal veya postnatal dönemde tespit edilebilir.⁸³ Bu teknoloji sepsis dışında nekrotizan enterokolit gibi hastalıklarda da kullanılabilir.⁸⁴ Nötrofil defensin 1-2, S100A12, S100A8, proapolipoprotein C2 ve des-arginin bu belirteçler arasındadır.

Yenidoğanlarda sepsis ve nekrotizan enterokolitin erken belirlenmesi için bu teknikler potansiyel yarar sağlayabilir. Proapolipoprotein CII (Pro-apoC2) ve serum amiloidin varyantı des-arginine dayanan bir skorlama, enfeksiyon şüphesi olan hastaların

% 45'inde antibiyotik vermemek ve % 16'sında antibiyotik tedavisini kesmek için kullanılmıştır (1).

2.8.2.7. Radyolojik tetkikler

Sepsis şüphesi taşıyan her bebekte akciğer grafisi çekilmelidir. İntrauterin pnömonili yenidoğanlar doğumda kritik derecede hasta olabilirler ve yüksek düzeyde ventilasyon desteği gerektirebilirler. Göğüs radyografisinde bilateral konsolidasyon veya plevral efüzyonlar gösterilebilir. Radyolojik inceleme, RDS'de gözlenene benzer şekilde segmental veya lobar atelektazi veya diffüz retikülogranüler bir görünüm gösterebilir. İlerlemiş hastalıkta plevral efüzyonlar görülebilir. Pnömoni teşhisini koymak için mutlaka göğüs filmi incelenmelidir.

Abdominal bulguların varlığında veya üriner enfeksiyon şüphesinde karın grafisi ve abdominal ultrasonografi düşünülmelidir. Ayakta direk batın grafisinde ise batın gaz dağılımı, hava-sıvı seviyesi ve batında serbest hava bulguları aranarak nekrotizan enterokolit şüphesi giderilmeye çalışılır.

Ekokardiyografi ve periferik damarların ultrason değerlendirmeleri erken veya geç başlangıçlı sepsisin erken teşhisinde klinisyenlere yardımcı değildir. Kardiyovasküler sistemin tutulumu, aslında, septik durumun ileri evrelerinin geç ve geri döndürülemez bir tezahürünü temsil eder ve ultrason değerlendirmesi yalnızca bu durumu onaylayabilir (8).

2.9. TEDAVİ

Sepsis tanısında, yardımcı testlerin tek başına kullanılmaları için yeterli duyarlılık ve özgüllükleri yoktur. Yenidoğan sepsisinin tedavisini değerlendiren klinik çalışmalar yetersizdir ve optimal bir antibiyotik rejimi bulmada başarısız kalmıştır (5). Tedavinin düzenlenmesinde temel amaç, yenidoğan sepsisinin doğru şekilde önlenmesidir. Tüm gebe kadınlar, gebeliğin 35 - 37 haftalarında Grup B Streptokok kolonizasyonu açısından taramalıdır (8).

a. Başlangıç tedavisi :

Bebekteki klinik bulgu ve semptomlar ile yenidoğan sepsisinden şüphelenildiğinde tanıya yönelik tetkikler yapıldıktan ve kan kültürü ve diğer kültürler alındıktan sonra hemen tedaviye başlanmalıdır (44). Yenidoğan sepsisi tedavisinde ilk kullanılacak antimikrobiyal ajanlar bebeğin semptom ve bulgularının başladığı zaman, enfeksiyon ajanının kazanıldığı yer-ortam (doğum kanalı, hastane veya toplum) ve varsa enfeksiyon

odağı gözönünde bulundurularak olası patojenler ve onların tahmin edilen veya bilinen antibiyotik duyarlılıklarına göre seçilmelidir (44).

Preterm bebeklerde sepsisin hızla ilerlemesi ve yüksek mortalitesi göz önüne alındığında, geniş spektrumlu antimikrobiyal kemoterapi ilk klinik enfeksiyon şüphesinde sıklıkla uygulanmaktadır (37).

Prematüre bebeklerin hepatik ve renal organ immatüritesi nedeniyle ilaç toksisitesi riski daha yüksektir ve antimikrobiyal direnç yenidoğan yoğun bakım ortamlarında artan bir sorundur. Bu nedenle, yenidoğanlarda enfeksiyonun erken tanısı ve tedavisi için güvenilir ve hızlı in vitro bir test gerekmektedir (37). Yenidoğan enfeksiyonunda etyolojik ajana yönelik erken tedavi başlanması, uygun antibiyoterapi etkinliği ve sağkalımda artışa neden olur.

-Erken sepsis tedavisi :

Yenidoğan sepsisini düşündüren belirti ve bulguların varlığında, etken ajanın belirlenmesine kadar ampirik tedavi yapılmalıdır. Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinin ampirik antibiyotik tedavisine yaklaşımda kombine intravenöz aminoglikozid ve geniş spektrumlu penisilin tedavisi bulunmaktadır. Etken patojene yönelik spesifik tedavi en kısa sürede hücre kültürü sonuçlarına göre düzenlenmelidir (8).

Erken başlangıçlı sepsis kliniği ile uyumlu risk faktörleri olan yenidoğanlar, hızlı ampirik antibiyotik tedavisi almalıdır. GBS ve E. coli, gelişmekte olan ülkelerde erken başlangıçlı sepsis epizodlarının çoğundan sorumludur (5). Son 10 yılda ampisilin ve aminoglikozid kombinasyonuna karşı bildirilen antibiyotik direnci % 10'dan az kaldığından, erken başlangıçlı sepsis şüphesi için başlangıç tedavisi olmalıdır (5). Bu rejimin GBS ve *Listeria monocytogenes*'e karşı sinerjik etkinliğe sahip olması da yine ek bir avantaj sağlar (5).

Ampisilin GBS'ler, *L. monocytogenes*, proteus suşlarına, enterokokların çoğuna ve E. coli suşlarının yaklaşık yarısına, aminoglikozitler ise bazı Enterobacteriaceae türlerine (E. coli, klebsiella, enterobakter ve proteus suşlarının çoğuna) ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)'ya karşı etkilidir (44). Sefotaksim kullanıldığı kombinasyon ile aminoglikozitlerin kullanıldığı kombinasyonlara göre serum ve BOS'da daha yüksek bakterisidal konsantrasyonlar sağlandığı için bakteriyel menenjit varlığında ampisilin ve aminoglikozit kombinasyonu yerine ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir (44). Sefotaksim aminoglikozitlere dirençli Gram negatif bakteriler için de uygun bir alternatiftir. Ancak sefalosporinlerin hiçbiri enterokoklara ve *L.monocytogenes*'e karşı etkili değildir ve hiçbir sefalosporin yenidoğan sepsisinin

ampirik tedavisinde kesinlikle tek başına (ampirik monoterapi ajanı olarak) kullanılmamalıdır (44). *L. monocytogenes* için tek başına ampisilin ve GBS için penisilin veya ampisilin uygun ilaçlardır (44). Gram negatif enterik bakterilerle gelişen sepsiste ampisilin ile birlikte bir aminoglikozit veya üçüncü kuşak bir sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) kullanılmalıdır (44).

-Geç sepsis tedavisi :

Geç başlangıçlı sepsis bulguları olan her yenidoğana ampirik antibiyotik tedavisi verilmelidir (5). Geç başlangıçlı toplum kaynaklı sepsisli yenidoğan bebeklere ampisilin ve aminoglikozid (genellikle gentamisin) kombine tedavisi önerilir. Tedavi süresi erken başlangıçlı sepsiste olduğu gibi 7-10 gündür (44). Hastanede yatan bebeklerde gelişen nozokomiyal enfeksiyonların etkenleri genellikle stafilokoklar, bazı “Enterobacteriaceae” türleri, *Pseudomonas* türleri, enterokoklar ve kandida türleri özellikle de *Candida albicans*’tır (44). Bu nedenle hastanede yatan bebeklerde gelişen geç sepsiste vankomisin ile birlikte gentamisin (veya amikasin) veya vankomisin ile birlikte seftazidim başlanmalıdır. Tedavi süresi 10-14 gün olmalıdır. (44). Vankomisin metisiline dirençli olanlar da dahil koagülaz negatif stafilokoklar ve *S. aureus*’a ve bunun yanı sıra GBS’ler, enterokoklar ve *S. viridans*’a etkilidir (44). Bir enfeksiyon nozokomiyal (geç başlangıçlı sepsis) görünüyorsa, antibiyotik kapsama alanı *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *Pseudomonas* türleri de dahil olmak üzere hastane kökenli enfeksiyonlarda rol oynayan organizmalara yönelik olmalıdır (186). Çoğu *S. aureus* suşu, penisilin G, ampisilin, karbenisilin ve tikarsiline dirençli hale getiren beta-laktamaz üretir. Vankomisin bu kapsama girdiği için tercih edilmiştir; Bununla birlikte, bu ilacın aşırı kullanılması vankomisin dirençli organizmalara yol açabileceği ve böylece penisilin dirençli organizmalara en iyi cevabı ortadan kaldıracığına dair endişeler mevcuttur. Bu nedenle bazı klinisyenler bu konuda oksasilin tedavisini tercih etmektedirler (186).

Gelişmekte olan ülkelerde, koagülaz negatif stafilokok izole edilen vakaların neredeyse dörtte üçü metisiline dirençlidir.(5) Ayrıca, gram-negatif patojenlerin dörtte biri üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençlidir, ancak sadece %10'u aminoglikozidlere dirençlidir (5). Bazı uzmanlar, metisiline karşı yüksek direnç göz önüne alındığında, geç başlangıçlı sepsis için ampirik terapi olarak vankomisin ve aminoglikozid kullanılmasını önermektedir (5). Bununla birlikte, koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonları nadiren fulminandır ve anti-stafilokokal penisilin ile birlikte aminoglikozid kombinasyonu başlangıç tedavisi için güvenli bir seçenektir (5). Vankomisin, doğrulanmış metisiline dirençli patojenler için saklanmalıdır (5). Kandida sepsisi için risk altındaki yenidoğanlar

(santral damar yolu, endotrakeal entübasyon, trombositopeni, geniş spektrumlu sefalosporinler veya karbapenemlere maruz kalma ve aşırı prematürite) ampirik fungal tedavi almalıdırlar (5).

Pseudomonas sepsisinde piperasilin, tikarsilin, karbenisilin veya seftazidimden biri bir aminoglikozid ile birlikte kullanılmalıdır (44,48).

Anaerob enfeksiyonlarda klindamisin, piperasilin veya metronidazol tedavi ilaçları arasında yer almalıdır (44).

Yenidoğanda sistemik fungal enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç amfoterisin B'dir (44).

b. İdame tedavisi :

Antibiyotikler, klinik olarak stabil ve kan kültürleri negatif olan yenidoğanlarda 48-72 saatte güvenle durdurulabilir (5). Pozitif kan kültürlerinin yaklaşık % 90'ı 48 saatte, % 97'si yaklaşık 72 saatte ürer. 72 saatten sonra pozitive dönen kültürlerin çoğu kontaminasyondur (5). 48 saatte negatif olarak raporlanan kan kültüründen sonra klinik olarak stabil hastalarda antibiyotiklerin durdurulması tedavi başarısızlığını artırmaz (5). Aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 g) ve kan kültürleri negatif olan yenidoğanlarda antibiyotik tedavisini 3 gün sonra durdurmak yerine 7 günden uzun süre sürdürmek hastanede yatış süresini uzatmıştır, ancak sağkalımı etkilememiştir (5).

Etken patojen için spesifik tedavi en kısa sürede hücre kültürü sonuçlarına dayanarak düzenlenmelidir. Tedavi süresi, patojen türüne ve enfeksiyon yerine (menenjit, serebrit, osteomyelit ve endokardit) bağlı olarak 7 gün ile 21 gün arasında değişir. Patojen saptanmadığında ve enfeksiyon belirti ve bulguları gözlenmediğinde farmakolojik tedavi durdurulur (8).

Erken başlangıçlı sepsiste tedavi süresi 7-10 gündür. Tedaviye yanıt bebeğin semptom ve bulgularına ek olarak laboratuvar tetkikleri ile de takip edilmelidir. Tedaviye başlandıktan sonraki 24-48 saat içerisinde bebeğin semptom ve bulgularında düzelme olması, beyaz küre sayısı, I/T nötrofil oranı ve CRP düzeylerinin tedavinin 48-72. saatine kadar normalleşmeye başlaması tedaviye uygun yanıt alındığını gösterir (44,45).

Geç sepsiste de tedavi süresi erken başlangıçlı sepsiste olduğu gibi 7-10 gündür (45). Tedaviye yanıt klinik bulgular ve tarama testleri (beyaz küre göstergeleri ve CRP düzeyleri) ile takip edilmelidir. Antimikrobiyal tedaviye başlandıktan 24-48 saat sonra kan kültürü alınarak bakteriyeminin düzeliş düzelmediği kontrol edilmelidir (44).

Kültür kanıtlanmış sepsisli yenidoğanların tedavisinde optimum sürenin uzunluğu patojene bağlı olabilir. S. aureus enfeksiyonunda kısa süreli antibiyotik tedavisi (7-14 gün

arasında) yüksek tedavi başarısızlıklarıyla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (5). Tersine, koagülaz negatif Stafilokok sepsisinde sadece 3 günlük tedaviler etkili olmuştur (5).

Kültürden kanıtlanmış sepsisli yenidoğanlar 10-14 gün boyunca tam bir antibiyotik tedavisi almalıdır (5). Seçilmiş vakalarda (> 32 haftalık gestasyonel yaş, > 1500 g doğum ağırlığı ve S. aureus enfeksiyonu olmaması) 7-10 günlük bir tedavi süresi yeterli olabilir (5).

Yaşamın ilk 7-10 gününde gelişen pnömoni için ampisilin ve bir aminoglikozid kombinasyonu veya ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu uygulanmalıdır (44). Nozokomiyal pnömonide ampirik olarak vankomisin ve üçüncü kuşak bir sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) kullanılmalıdır (44). Kemik ve eklem enfeksiyonlarında 3-6 hafta süreyle vankomisin ve gentamisin veya vankomisin ve sefotaksim ile kombine tedavi önerilir (44). Çoklu ilaç direncine sahip Gram negatif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda meropenem, imipenem, sefepim veya siprofloksasinin kullanılması gerekli olabilir (44).

Nekrotizan enterokolit düşünülüyorsa anaerob bakterilere etkili klindamisin, metranidazol veya piperasilin ampirik tedaviye eklenmelidir. Tedavi süresi 10-14 gündür (143). Nekrotik deri lezyonları varlığında Pseudomonas enfeksiyonu düşünülmeli, ilk tedavide piperasilin, tikarsilin, karbenisilin veya seftazidim ile birlikte bir aminoglikozid tedavisi verilmelidir (143). Çoklu ilaç direncine sahip Gram negatif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda meropenem, imipenem, sefepim veya siprofloksasinin kullanılması gerekli olabilir.

Bebeğin durumu stabilleşene kadar hastalığın akut evresinde kardiyopulmoner destek ve intravenöz (IV) beslenme gerekebilir (186). Kan basıncı, vital bulguların izlenmesi, hematokrit, trombositler ve koagülasyon tetkiklerinin yakın takibi hayati önem taşır. Nadir de olsa, eritrosit süspansiyonu, trombositler ve taze dondurulmuş plazma dahil olmak üzere kan ürünü transfüzyonu endikedir (186). Sıcaklık instabilitesi olan bir bebek, radyant bir ısıtıcı veya inkübatör ile termoregülasyon desteğine ihtiyaç duyar. Periferik damar yolu sağlanamıyorsa, sepsis için uzun süreli intravenöz antimikrobiyal tedavi gerektiren bebeklerde, santral kateter yerleşimi için cerrahi konsültasyon gerekebilir. Apse varsa cerrahi drenaj gerekebilir; intravenöz antibiyotik tedavisi abseye yeterince nüfuz edemez ve tek başına antibiyotik tedavisi etkisizdir. Yenidoğanın durumu aşırı derecede tehlikeye girerse, daha büyük merkezlerde multidisipliner hizmetler gerekebilir (186).

c. Destek tedaviler :

Neonatal sepsis oranlarını azaltmak için için çeşitli müdahaleler araştırılmıştır. Postnatal laktoferrin kullanımı, anti-stafilokokal monoklonal antikorlar, intravenöz

immünoglobülin (IVIg), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörler, probiyotikler, glutamin ve invazif Candida enfeksiyonu için flukonazol profilaksisi incelenenler arasındadır (1).

- İntervenöz İmmünoglobulin (IVIg) :

İmmünoglobülin sentezindeki gecikme ve yenidoğanlarda transplental antikor geçişinin azalması, İVIg'nin yenidoğan sepsisini önlemede muhtemel bir strateji olabileceğini düşündürmektedir.

Uluslararası Yenidoğan İmmunoterapi Çalışması'nın (INIS) yaptığı randomize bir çalışmada, şüphelenilen veya kanıtlanmış sepsisli 3493 bebekte 48 saat arayla iki doz polivalan IgG immün globulini veya plasebo verildi. Primer sonuç ölüm veya majör sakatlık oranı 2 yaş civarında idi. İki grup arasında primer sonuçlarda fark yoktu (RR, 1.00; % 95 güven aralığında, 0.92–1.08) (1).

-Antistafilokokal monoklonal antikorlar :

Yenidoğan sepsisinde stafilokok enfeksiyonlarının önemli bir yer tutması nedeniyle, farklı anti-stafilokokal monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. Bunlar kapsüler polisakkarit antijenine karşı antikorlar, adeziv matris moleküllerini tanıyan mikrobik yüzey bileşenlerine karşı antikorlar, topaklanma faktörü A antikorları ve anti-lipoteikoik asit (LTA) antikorlarını içerir.108-110 (1) Weisman ve ark., çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 60 ve 90 mg / kg dozlarında pagibaximab'ın (anti-LTA antikor) güvenlik ve toleransını gösteren bir çalışma yaptılar ve doz başına 90 mg/kg alan bebeklerde, stafilokokal sepsis görülmediği belirtildi.110 Bu heyecan verici sonuçlara rağmen, randomize kontrollü çalışmalarla, bu bulguların doğrulanmasına ihtiyaç vardır (1).

Granülosit/Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörler:

Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), T-helper 1 bağışıklık yanıtlarını artırır. Nötrofiller ve monositleri uyararak bakterisidal aktiviteyi artırır.

Hayvan çalışmaları, bakteriyel inokülasyondan önce verilen hem GM-CSF hem de granülosit koloni uyarıcı faktörün (G-CSF) mortaliteyi azalttığını göstermiştir. GM-CSF kullanımı ve sepsis gelişimine bakılan tek kör çok merkezli bir çalışmada, tedavide mutlak nötrofil sayısı anlamlı olarak daha hızlı arttıysa ($p = 0.002$) da çalışmanın başlangıcından 14 güne kadar sepsissiz sağkalım açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir (risk farkı –8%; 95% CI –18% to 3%) (1). 4 küçük çalışmayı içeren bir meta-analiz çalışması da benzer sonuçlara sahip bulunmuştur (RR]: 0.89; 95% güven aralığı (CI), 0.43 - 1.86) (1).

-Glutamin :

Yetişkin çalışmalarına dayanarak, glutamin takviyesi yenidoğan sepsisini azaltmak için de öne sürülmüştür. NICHD NRN'den randomize çift kör bir çalışmada, 433 ileri derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite ve geç başlangıçlı sepsis sonuçlarında herhangi bir fark olmadığı gösterildi (RR: 1.07; 95% CI 0.97, 1.17; P=0.18).(1) Yenidoğan sepsisini azaltmak veya önlemek için şu anda glutamin takviyesi önerilmemektedir (1).

-Probiyotikler :

Nekrotizan enterokoliti önlemek için probiyotik kullanımı ile ilgili kanıtlar büyükmektedir, ancak neonatal sepsisin önlenmesi için probiyotik kullanımı ile ilgili veriler sınırlı ve çelişkilidir (1).

Probiyotik kullanımı sonrası enteral mikrobiyal floranın iyileştirilmesi barsak immün fonksiyonlarını yeniden kazandırabilir (270).

Probiyotikler gıda katkı maddeleri olarak kabul edilirse, hiçbir resmi bir değerlendirme gerekmemektedir ve ürün çeşitliliği çok geniştir. Probiyotiklerin kullanımı ile ilgili standardizasyon ve ortak bir düzenlemenin olmaması büyük bir sorundur (1).

-Laktoferrin :

Laktoferrin, insan sütünde bir glikoproteindir. Bağırsakta ve ilişkili lenfoid dokuda sitokin üretimini arttırarak immün modülatör özellikler gösterir. Hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilere karşı antibiyotik benzeri etkiler gösterir (1).

İtalyan bir araştırmada, sığırlar laktoferrininin oral yoldan verilmesi ile, ve Türkiye'de yapılan ikinci bir araştırmada geç başlangıçlı sepsis insidansını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (5). Sığırlar laktoferrininin çok ucuz olma avantajı vardır. Farklı dozlar ve popülasyonlar kullanılarak neonatal sepsisin önlenmesinde laktoferrin değerini test etmek için çok sayıda deneme yapılmaktadır (5).

-Flukonazol profilaksisi :

Çalışmalar yüksek riskli çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde flukonazol profilaksisinin şiddetli enfeksiyonların sayısını azaltmada etkili olduğunu belgelemiştir. Kaufman ve arkadaşları, flukonazol profilaksisinde 1000 gramdan daha küçük bebeklerde mantar kolonizasyonu riskinin % 22 oranında azaldığını bulmuşlardır. Ayrıca, flukonazol alanlarda invaziv fungal enfeksiyon saptamamışlar, ancak plasebo grubunda % 20 oranında saptamışlardır (1). Yenidoğan ünitelerinde mantar enfeksiyonlarının insidasında azalma konusundaki başarı henüz azalmış mortaliteyle birlikte anılmamaktadır. Ancak, flukonazol profilaksisi ile ilgili tüm prospektif çalışmalar, sürekli olarak azalan mortalite eğilimlerini ortaya koymuştur (1). İnvazif kandidiyazis oranlarının yüksek olduğu yenidoğan

ünitelerinde doğum ağırlığı 1000 gramdan daha düşük olan bebeklerde flukonazol profilaksisinin kullanılması önerilmektedir (1).

Kaufman ve meslektaşları, flukonazol profilaksisinin uzun vadeli ve nörogelişimsel sonuçlarını değerlendiren 8-10 yıllık bir takip çalışması raporladılar. Plaseboya kıyasla profilaksi uygulanan hastalarda ciddi bir nörogelişimsel bozulma veya baş çevresinde büyüme ve kolestaz açısından fark bulamamışlardır (1).

d. NEONATAL MENENJİT TEDAVİSİ :

Yenidoğan döneminde GBS'ler ve E. coli bakteriyel menenjitin en sık görülen etkenleridir. Bu iki bakteri yenidoğan menenjitlerinin yaklaşık olarak %70'inin nedenidir (44). Gram negatif enterik basiller, L. monocytogenes ve enterokoklar da önemli menenjit etkenleridir. H. İnfluenzae, S. pneumoniae ve S. epidermidis de yenidoğanda menenjitin nedeni olabilir (44).

Erken başlangıçlı menenjitli bir yenidoğanda (<72 saat) ampisilin ile birlikte sefotaksim veya ampisilin ile birlikte aminoglikozid önerilir (5). Geç başlangıçlı menenjitte ise vankomisin ile birlikte üçüncü kuşak bir sefalosporin kullanılmalıdır (5).

Sefotaksimin kullanıldığı kombinasyonun, aminoglikozitlerin kullanıldığı kombinasyonlara göre serum ve BOS'da daha yüksek bakterisidal konsantrasyonlar sağladığı dikkate alınarak bakteriyel menenjit varlığında ampisilin ve aminoglikozid kombinasyonu yerine ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir (143).

Önerilen tedavi süresi gram pozitif menenjit için 14 gün, gram negatif menenjit için 21 gün ve L. monocitogenes menenjit için > 21 gün sürmektedir (5).

Spesifik patojen saptandığında ve antibiyotik duyarlılık sonuçları öğrenildiğinde antimikrobiyal tedavi uygun şekilde düzenlenmelidir. GBS ve L. monocytogenes menenjitlerinde ampisilinin tek başına veya gentamisin ile birlikte kullanılması, E. coli ve diğer "Enterobacteriaceae" türleri ile gelişen menenjitlerde sefotaksimin tek başına veya bir aminoglikozitle birlikte kullanılması önerilir (44). P. aeruginosa menenjiti seftazidim ve aminoglikozit ile tedavi edilmelidir (44). Enterokok menenjiti için ampisilin ve bir aminoglikozit, enterokok ampisiline dirençli ise vankomisin ve gentamisin kullanılmalıdır (44). Sistemik fungal enfeksiyon sepsisi için prematürel, çok düşük doğum ağırlığı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, invazif işlemler ve parenteral hiperalimentasyon başlıca risk faktörleridir (143). Kandida sepsisi düşünüldüğünde flukonazol ya da amfoterisin B tedavisi verilmelidir. Herpes ensefalitinde asiklovir tedavisi verilmelidir (143).

Menenjitli tüm yenidoğanlarda komplikasyonları dışlamak için merkezi sinir sistemi görüntülemesi (ultrason veya bilgisayarlı tomografi) yapılmalıdır. Bazı patojenlerin beyin apsesi (Serratia, Citrobacter, Enterobacter) ile ilişkili olma ihtimali daha yüksektir. Komplike menenjitli olan yenidoğanlarda uzun süreli antibiyotik tedavisi gerekir (5). Yakın tarihli bir araştırma, deksametazonun mortaliteyi ve işitme kaybını azalttığını bulmuştur (5). Yüksek kalitede kanıt bulunmaması ve steroidin gelişmekte olan beyin üzerindeki etkilerinin yeterince anlaşılmadığı göz önüne alındığında, yenidoğan menenjitinde adjuvan deksametazon önerilmemektedir (5).

e. Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan sepsis tedavisinde özel hususlar varmı?

Gelişmekte olan ülkelerde toplum kökenli enfeksiyonların antibiyotik direnci son 20 yılda belirgin bir şekilde artmıştır (5). Klebsiella sp. gentamisine % 60-72, amikasinine % 43, üçüncü kuşak sefalosporinlere ise % 57-66 oranında dirençlidir. Escherichia coli direnci gentamisine % 13-48, amikasinine % 15 ve üçüncü kuşak sefalosporinlere % 19-64 oranındadır. S. aureus vakalarının ise % 4'ü metisiline dirençlidir (5). Bu direnç seviyelerine rağmen, güncel önerilere göre, sepsis şüphesi olan bir yenidoğanın hastanede yatırılması ve ampisilin ile birlikte gentamisin kombinasyonu ile tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, klinisyenler ampirik tedaviye karar verirken yerel direnç paternlerini akılda tutmalıdır (5).

Gelişmekte olan ülkelerde hastane kökenli enfeksiyonlara karşı direnç çok yüksektir (5). Hastane koşullarında izole edilen Klebsiella sp yaklaşık % 30-90'ı gram-negatif bakterilere karşı yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere dirençlidir ve Güneydoğu Asya'da direnç oranları endişe verici derecede yüksektir. Escherichia coli direnç oranları biraz daha düşük ancak yine de çok yüksektir. S. aureus'un metisiline karşı toplam direnci gelişmekte olan ülkelerde % 38 iken Güney Asya'da % 56'ya yükselmektedir (5). Yüksek direnç seviyeleri, klinisyenleri karbapenemler ve vankomisin gibi geniş spektrumlu antibiyotikleri birinci basamak rejimleri olarak kullanmaya zorlamaktadır. Düşük gelirli toplumlarda ise birçok aile bu ilaçların maliyetini karşılayamamaktadır. Temin edildiğinde ise sağlık çalışanları, diğer hastalardan kalanları kullanarak kullanımlarını uzatmaya çalışabilirler, bu da dirençli bakterilerin kontaminasyonuna ve salgınlara yol açar (5).

f. Hastaneye kaldırılamayan enfekte yenidoğanlara nasıl tedavi edilir?

Bazı anneler çocuklarını hastaneye yatırmayı reddetmektedir ya da gelişmekte olan ülkelerde hastaneler kullanılamaz. Bu vakalarda, evde antibiyotik tedavisi de dahil olmak üzere yenidoğan sepsisinin toplum yönetimi, mortaliteyi önemli ölçüde

azaltmaktadır (5). Toplum yönetimi çeşitli müdahaleleri içermekle birlikte, bir çalışmada evde kullanılan antibiyotiklerin tek başına vakaların ölüm sayısını % 35 azalttığı tespit edilmiştir. Evde yönetimi mümkün kılmak için basitleştirilmiş antibiyotik rejimleri geliştirilmektedir (5). İntamüsküler gentamisin, prokain penisilin ve seftriakson geniş bir kapsama alanı sunar ve günde bir kez kolaylıkla uygulanabilir. Kotrimoksazol, sefuroksim ve amoksisilin gibi oral antibiyotikler de toplum ortamında potansiyel seçeneklerdir (5). İntamüsküler prokain penisilin ile birlikte intramüsküler gentamisin, tek başına intramüsküler seftriakson ve oral kotrimoksazol ile birlikte intramüsküler gentamisin ile evde tedavi, kırsal toplumlarda yenidoğan ölüm oranını önemli ölçüde azaltmıştır. Bununla birlikte, kotrimoksazol ile birlikte gentamisin diğer iki rejimden daha az etkili gibi gözükmektedir (5).

g. Gelecekteki gelişmeler ve aşırı antibiyotik kullanımının sonuçları nedir?

Uygun olmayan antibiyotik kullanımı, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde dirençli patojenlerin gelişmesi ve yayılımı ile ilişkilidir (5). Şüpheli erken başlangıçlı sepsiste amoksisilin ve sefotaksim ile penisilin ve tobramisin kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada, amoksisilin ve sefotaksimin, dirençli patojenlerle kolonizasyon riskini 18 kat arttırdığı bulunmuştur. Sefotaksim ile tobramisini karşılaştıran hastane kaynaklı enfeksiyonlar üzerine yapılan bir araştırmada ise, önceki 30 günde sefotaksim alan yenidoğanlarda geniş spektrumlu beta-laktamaz enfeksiyonu gelişme olasılığının 33 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (5).

Antibiyotikler de yan etki ile ilişkilidir. Üçüncü kuaşk sefalosporinlerin kullanımı, artmış candida invaziv hastalık riski ve ölüm ile ilişkilidir. Uzun süreli antibiyotik tedavisi, geç başlangıçlı sepsis, nekrotizan enterokolit ve ölüm riskini artırır (5).

2.10. Prognoz ve Profilaksi

Yenidoğanlarda sepsis oranlarının düşürülmesi için birçok önleyici müdahale yapılmaktadır. Bununla birlikte neonatal sepsiste erken tanı ve tedavi prognozu etkileyen önemli bir kriterdir.

Doğum sırasında ve sonrasında el yıkama ve temizlik uygulamaları, yenidoğan sepsisini önemli ölçüde azaltmaktadır (5). Anne sütü, term ve preterm bebeklerde bilişsel ve davranışsal becerileri geliştiren ve enfeksiyon oranlarını düşüren etkili bir stratejidir [87, 88]. Anne sütünün teşvik edilmesi yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyonların önlenmesi için anahtar role sahiptir. İnsan sütünün koruyucu etkileri

öncelikli olarak, süt yoluyla bulaşan çoklu anti-enfektif, anti-inflamatuar ve immüno-modulator faktörlerden kaynaklanmaktadır (5).

Klorheksidinin, doğum sırasında vajinal yıkamalarda (göbek bağının temizlenmesi için) veya yenidoğanda cilt antiseptisi olarak kullanılması gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan sepsis insidansını azaltmıştır (5).

Santral kateter ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde birincil yol kateter kullanımının kısıtlanması olsa da kateter takılması ve kullanılması sırasında azami dikkat, antiseptik ve antimikrobik maddeler içeren kateterlerin kullanılması gibi unsurlar kateter ilişkili enfeksiyonu önlemede önemli role sahiptir.

Antibiyotikler, steroidler ve H2 reseptör blokörlerinin gelişigüzel kullanımı nozokomiyal sepsis riskinde artışla sonuçlanır.

Kemoprofilaksi, GBS taraması ve intrapartum anti-biyotik profilaksisi, gelişmiş ülkelerde erken başlangıçlı yenidoğan sepsisini önemli ölçüde azaltmıştır.

Grup B Streptokok profilaksisi:

Erken başlangıçlı yenidoğan GBS sepsis insidansını azaltmak için kanıtlanmış tek müdahale intrapartum intravenöz antibiyotiklerle maternal tedavidir. Yeterli profilaksi, doğumdan en az 4 saat önce penisilin, ampisilin, sefazolin ve klindamisin (kanıtlanmış penisilin alerjisi durumunda) ile gerçekleştirilir (8,43). Eritromisin yüksek direnç oranları nedeniyle profilaksi için artık önerilmemektedir. Ciddi bir penisilin alerjisi olmayan kadınlarda sefazolin tercih edilmektedir. Hayatı tehdit eden penisilin alerjisi (anafilaksi, döküntü, anjiyoödem, solunum semptomları) öyküsü olan bir anneye penisilin yerine klindamisin verilir, ancak yalnızca rektovajinal GBS izolatu test edildiğinde kullanılmalıdır. Eğer klindamisin duyarlılığı bilinmiyorsa veya GBS izolatu klindamisine dirençli ise, profilaksi için vankomisin verilir (43).

Son klavuzlar, tüm gebe kadınların 35-37 gestasyon haftalarında, vajinal veya rektal GBS kolonizasyonu açısından taramalarını önermektedir. İntrapartum antibiyotikler aşağıdaki durumlarda endikedir : (8,43)

- 1) Başvuruda GBS için antenatal kültürler veya moleküler testlerin pozitif olması (membran rüptürü yada doğum sancısı olmadan sezaryen doğum yapanlar hariç),
- 2) <37 hafta gestasyon ile birlikte açıklanamayan maternal kolonizasyon durumu, membran rupture süresi > 18 saat veya ateşi > 100.4 ° F (> 38 ° C) olması,
- 3) Mevcut gebeliği sırasında GBS bakteriürisi,
- 4) Daha önceki gebeliğinde invaziv GBS hastalığı öyküsü

Gebeliğinde idrarında GBS izole edilen gebeler (> 10,000 CFU/ml) genellikle GBS ile yoğun kolonizedirler ve intrapartum kemoprofilaksi almalıdırlar. Çünkü, bu gebelerin erken başlangıçlı GBS hastalığı olan bebek doğurma riski yüksektir. (Lange neonatoloji say 870)

Erken başlangıçlı GBS sepsis riski, evrensel tarama yapılan kadınların bebeklerinde, risk altındaki gruba göre belirgin olarak daha düşüktür (43). Doğum öncesi antibiyotik profilaksisi, erken başlangıçlı GBS hastalığını önlemede yaklaşık % 90 etkilidir.37 CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) verilerine göre, insidansı 1000 doğumda 0.3-0.4 olguya düşmüştür (43).

Koryoamniyonitin erken tanısıyla birlikte anne için uygun antimikrobiyal tedavinin başlanması maternal fetal geçişi azaltır (1). Ayrıca, sepsis belirtileri olan tüm gestasyon hafatsındaki bebeklere ve koryoamniyonitli annelerden doğan asemptomatik bebeklere de erken başlangıçlı sepsis riski açısından ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (47).

Ayrıca, son 5 hafta içinde GBS için kültür alınmamışsa, preterm doğum tehdidi ve preterm prematüre yırtılması olan gebeler başvuru sırasında GBS kolonizasyonu için taranmalıdır. Her iki durumda da tarama testleri negatif değilse, bu annelere GBS profilaksisi (tipik olarak 48 saat süreyle) verilmelidir.

Son CDC, GBS önlemeye yönelik, rehber kaynakları gebeliğin 35-37 gestasyon haftalarında evrensel anne GBS taraması gerekliliğinin önemini vurgulamıştır ve GBS'un tanımlanmasını arttırmak için kromojenik agar ve nükleik amplifikasyon testlerini (NAAT) içeren yeni tanı teknikleri kullanılabilir (1). NAAT değerlendirmesi pozitif saptanır yada NAAT sonuçlarından bağımsız olarak antepartum bir risk faktörü gelişirse antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır (1).

Akılcı Antibiyotik Kullanımı :

Son zamanlarda ampirik yenidoğan antibiyotik tedavisinin güvenliği sorgulanmaktadır. Enfekte olmayan prematüre bebeklerde yapılan çalışmalar, yaşamın ilk haftasında antibiyotik tedavisinin, mantar enfeksiyonu, bakteriyel geç başlangıçlı sepsis, nekrotizan enterokolit ve ölüm riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (47). İsveç'te yapılan prospektif bir doğum kohort araştırmasında ≥ 37 hafta doğan bebekler ile sınırlandırılmış olsa da, yaşamın ilk haftasında antibiyotiklere maruz kalmanın, 12 aylıkken tekrarlayan hırıltılı solunum (wheezing) bozukluğu riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve riskin 4.5 yaşına kadar devam ettiği belirtilmiştir (47).

Antibiyotiklerin uygun kullanımı hayat kurtarmak ve komplikasyonları azaltmak için önemlidir. Gelişigüzel kullanımı yaygın candida enfeksiyonları ve nekrotizan

enterokolit dahil çoklu ilaca dirençli organizmalar ve diğer komplikasyonların riskini artırır (1). Vankomisine dirençli enterokok, beta laktamaz üreten organizmalar (E.coli, klebsiella, enterobacter) ve yüksek dirençli olan acinetobacter, burkholderia, chryseobacterium, meningosepticum ve serratiya raporları yenidoğan popülasyonunda artmaktadır ve antibiyotiklerin akılcı kullanımının önemini hatırlatmaktadır (1). Uygunsuz antibiyotik kullanımının en sık nedeni, antibiyotiklerin uygunsuz başlanmasından ziyade spesifik patojenin izole edilmesindeki yetersizliklerden dolayı antibiyotiklere aşırı şekilde devam edilmesidir (1).

Antibiyotik kullanımı ile ilgili genel prensiplerin yanı sıra etkili antibiyotik yönetimi programları, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde antibiyotiklerin yanlış kullanımını azaltabilir. Bu tür programlar reçete öncesi onay ve reçete sonrası inceleme (ampirik antibiyotik rejiminin modifikasyonu, doz optimizasyonu, terapötik izlem, oral antimikrobiyal dönüşüm ve ilaç-ilaç etkileşimleri) eşliğinde gelişmiş antibiyotik rehber kaynaklarını ve eğitim girişimlerini gerektirir (1).

Son zamanlarda, CDC, yatarak / ayaktan tedavi uygulayan sağlık tesislerinde antibiyotik kullanımının iyileştirilmesine odaklanan Get Smart for Healthcare kampanyasını başlatmıştır (<http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare>). Ampisilin ve Gentamisin erken başlangıçlı neonatal sepsis şüphesinde ampirik tedavide tercih edilen antibiyotikler olmaya devam etmektedir. Ampisilin dirençli E.coli'nin artması nedeniyle bazı merkezlerde ampirik tedavinin bir parçası olarak üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı artmıştır. Ancak, çalışmalar bu uygulamanın mortalitede artış ve bir çok ilaca dirençli organizmaların gelişimi arasında olası bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca, sefalosporinler listeria ve Enterococcus türlerine karşı etkili değildir. Özellikle hastanede yatan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, geç başlangıçlı sepsis kapsamında vankomisin göz önünde bulundurulmalıdır (1). Kesin tedavi antibiyotik duyarlılıklarına dayalı seçilmelidir. Gram negatif organizmalar için kombinasyon tedavisine, menenjitiz hastalarda gerek yoktur ve uyarılabilir B-laktamaz üreten organizmalar (serratia, indol pozitif proteus, citrobacter ve enterobacter) ile enfekte olan hastalarda karbapenem kullanımı düşünülmelidir. Amfoterisin ve flukonazol yenidoğan kandidiyazis tedavisinde tercih edilen antifungal ilaçlar olmaya devam etmektedir. C. glabrata, C. krusei veya C. lusitaniae izole edildiyse, bu türlerin hem flukonazol hem de amfoterisine duyarlılığı düşürülebileceğinden, bölgesel duyarlılık paternleri izlenmelidir. Yenidoğanlarda ekinokandinlerin (micafungin, caspofungin, anidulafungin) kullanımıyla ilgili deneyim artmaya devam etmekle birlikte, bu popülasyonda kullanımları henüz onaylanmamıştır ve

kötü merkezi sinir sistemi penetrasyonu da bir endişe kaynağıdır.138 Micafungin, yenidoğan popülasyonunda en çok incelenen ekinokandindir ve çalışmalar, özellikle daha iyi merkezi sinir sistemi penetrasyonu için daha yüksek dozların gerekli olabileceğini göstermektedir (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Amaç ve Plan

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Temmuz 2014 – Haziran 2017 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmamızda yenidoğanlarda sepsis tanısı ve tedavisinde klinik ve laboratuvar bulgularının önemine dikkat çekmek ve hastaların hayatta kalmasını artırmak ve gelecekte yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmak hedeflenmiştir. CRP, prokalsitonin ve IL-18 düzeyi çalışılarak sepsisin erken tanısı, tedaviye yön vermesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde akut faz reaktanlarının cevabının gösterilmesi, bu inflamatuvar belirteçlerin birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması hedeflenmiştir. Yenidoğan servisinde izlenen zamanında doğmuş veya prematüre olan yenidoğan bebekler çalışmaya alındı. Sepsis düşünülen bebekler vaka grubunu oluştururken, enfeksiyon şüphesi olmayan yada enfeksiyon tanısı almayan sağlıklı bebekler kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya alınmadan önce tüm hastaların anne ve babaları bilgilendirildi, aydınlatılmış onam formu okutuldu ve bebeklerinin çalışmaya katılmasını kabul eden anne ve babaların yazılı izni alındı. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı alındı ve ailelere çalışmalara katılmaları için gönüllü onam formu imzalatıldı.

3.2. Çalışma Grubu

Hastalar sepsis vakaları ve kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Sepsis grubunu sepsis kliniği yada şüphesi olan hastalar oluştururken, kontrol grubunu enfeksiyon bulguları olmayan diğer bebekler oluşturdu. Çalışmaya hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalardan sepsis kliniği yada şüphesi olan yenidoğanlardan 0., 12., 24. ve 48. saatlerde hemogram, CRP, prokalsitonin ve IL-18 düzeyi çalışılarak

sepsisin erken tanısı, tedaviye yön vermesi ve tedaviye yanıtın değerlendirmesinde akut faz reaktanlarının cevabının gösterilmesi ve kontrol grubuyla karşılaştırılması hedeflenmiştir.

3.3. Örneklerin Toplanması Ve Analizi

Vaka ve kontrol grubundan klinik olarak sepsis düşünüldüğü anda hemogram, kan kültürü, CPR, PCT ve IL-18 için kan alındı. Klinik olarak sepsis düşünülen hastalardan 0.saat (klinik sepsis düşünüldüğü an) ve sonraki 12., 24. ve 48. saatlerde kan tetkikleri alınarak hemogram, CRP, PCT çalışıldı ve IL-18 çalışılması için serum numuneleri toplandı. Kontrol grubu olguları ise vaka grubuyla benzer gestasyon haftası olan bebeklerden, sepsis kliniği saptanan postnatal yaş gününe uyumlu günlerde, rutin kontrol tetkikleri alınırken 0.saat ve 24. saat olarak iki örnek alındı. Hemogram, CRP ve PCT analizi için 1 cc kadar alınan kan örnekleri anında çalışıldı. IL-18 düzeyi için alınan 1-2cc kadar kan örnekleri 2500 devirde 15 dakika santrifüj edilerek, serum numunesi çalışılincaya kadar ependorf tüpünde, -80°C' de dolapta muhafaza edildi. Ayrıca, hastanın kliniğine göre ilk tetkikleriyle beraber kan, idrar, BOS ve diğer kültürleri (göbek ve diğer santral yollardaki kateterler, cilt yara sürüntüsü, vb.) alındı. Menenjit bulguları ve kliniği olan hastalara lomber ponksiyon yapılarak BOS kültürü alındı. Tüm tetkikleri alındıktan sonra sepsis düşünülen hastalara ampirik antibiyoterapi başlandı ve gereken hastalarda kültür sonuçlarına göre daha sonra tekrar düzenlendi. Sepsis düşünülen ve solunum sistemi semptomları olan hastalarda akciğer grafisi çekildi. Sonuçların vaka ve kontrol grupları arasında ve birbiri arasında kıyaslanması planlandı.

Hastaların yatışında demografik özellikleri (anne yaşı, gebelik haftası, doğum şekli, 1. ve 5. dk Apgar skoru, cinsiyet, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi) kaydedildi. Hastaların prenatal ve maternal özellikleri (annede preeklampsi, diyabet, erken membran rüptürü, erken doğum eylemi, koryoamniyonit, idrar yolu enfeksiyonu, çoğul gebelik olması, gravida, parite) kaydedildi. Tüm olguların anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve diğer görüntüleme tetkikleri (direk grafiler, ultrasonografi, ekokardiyografi) kaydedildi. Ayrıca kateter varlığı, nekrotizan enterokolit ve diğer risk faktörlerinin varlığı, oksijen ihtiyacı ve süresi, mekanik ventilasyon desteği, kolestaz, prematüre retinopatisi, tiroid fonksiyon testleri ve eşlik eden diğer hastalıklar açısından mevcut bulgular kaydedildi.

Klinik neonatal sepsis tanısı; annede ürogenital enfeksiyon, peripartum ateş, EMR varlığı, erken doğum, düşük doğum tartısı gibi risk faktörleriyle birlikte, yenidoğanda, emmenin azalması, yenidoğan reflekslerinin azalması veya kaybolması, apne, siyanoz,

inlemeli solunum, takipne, taşikardi, kusma, ishal, abdominal distansiyon, hipotermi veya hipertermi, letarji, hipotoni, iritabilite, sarılık, konvulsiyon, fontanel kabarıklığı, kutis marmoratus ve ciltte döküntü gibi bulguları olan yenidoğanlarda ayırıcı tanıya giren olasılıklar ekarte edilerek konuldu.

İlk 7 gün içinde sepsis şüphesi yada tanısı tespit edilen olgular erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi, 7. günden sonra tespit edilen olgular ise geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi olarak tanımlandı. Postnatal 30.günden sonra sepsis şüphesi yada tanısı tespit edilen olgular ise çok geç başlangıçlı sepsis olarak değerlendirildi.

Hem sepsis grubu, hem de kontrol grubundaki yenidoğanlar SEGA dijital tartı aleti veya küvöz içi yatak tartısı ile tartılarak ağırlıkları belirlendi. Gebelik yaşına bakılmaksızın, doğum ağırlığı 2500 gr'dan düşük olan bebekler düşük doğum ağırlıklı bebek, 1500 gr'dan düşük doğan bebekler çok düşük doğum ağırlıklı bebek ve 1000 gr'dan düşük doğan bebekler oldukça düşük doğum ağırlıklı bebek olarak tanımlandı.

Rektal ısının 38°C ve üzerinde ölçüldüğü tüm yenidoğanlar ateşli olarak kabul edildi.

Laboratuvar İncelemeleri

Hemogram : Lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi gibi hematolojik parametrelerin tespiti için yaklaşık 1 cc venöz kan, K3 EDTA içeren hemogram tüpüne alındı. Hemogram sayımı, Siemens Advia 2120 (U.S.) cihazında otomatik olarak yapıldı.

Lökosit sayısı, $\geq 25000 /\text{mm}^3$ lökositoz, $\leq 5000 /\text{mm}^3$ lökopeni, trombosit sayısı $\leq 150000 /\text{mm}^3$ trombositopeni olarak kabul edilirken, $\leq 100000 /\text{mm}^3$ sepsis için anlamlı kabul edildi.

MNS için normalin alt sınırları > 36 hafta $\Rightarrow 3500 /\text{mm}^3$, 28-36 hafta $\Rightarrow 1000 /\text{mm}^3$, >28 hafta $\Rightarrow 500 /\text{mm}^3$ olarak değerlendirildi.

MPV için yenidoğan normal değer aralığı $8,21 \pm 0,65$ fL olarak değerlendirildi.

CRP ve PCT düzeyi : Akut faz reaktanları için 2 -3 cc kan kuru tüpe alındı. Kuru tüp içindeki kan 3500 devir/dak.'da 5 dakika çevrildi ve serumu ayrıldı.

CRP için Siemens BN II (Almanya) cihazında uygun kit kullanılarak immünefelometrik yöntemle CRP düzeyleri kantitatif olarak belirlendi. 3,5-5 mg/dl üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi.

PCT ölçümleri, serumdan chemiluminescence yöntemi ile Siemens Bayer Advia Centaur CP Immunoassay System (New York, USA) cihazı ve PCT kiti (B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin, Germany) kullanılarak ölçüldü.

Normal doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sınır $< 0,5$ ng/ml iken, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda $< 2,4$ ng/ml olarak kabul edildi.

IL-18 (Human) : IL-18 için 1-2cc kan jelli biyokimya tüpüne alındı. 2500 devirde 15 dakika santrifüj edilerek, serum numunesi çalışılincaya kadar ependorf tüpünde, -80°C de dolapta muhafaza edildi. Human IL-18 ELISA Kit (Sun Red, Hu Tai Road, Baoshan District, Shanghai) kullanılarak IL-18 seviyeleri ELISA (enzim linked-immunosorbent assay) metoduyla ölçülmüştür. Bu ölçümler için, Thermo Scientific Multiskan FC (USA) cihazı kullanılmıştır. IL-18 kitleri $2-8^{\circ}\text{C}$ de muhafaza edildi. Çalışma için $40\ \mu\text{l}$ serum numunesi kullanıldı. IL-18 düzeyleri ng/L olarak ölçüldü. Testin hassasiyeti $0,537\text{ng/L}$ ve tahlil aralığı $0,6\ \text{ng/L} - 100\ \text{ng/L}$ idi. Test için belirlenmiş bir referans aralığı yoktu.

Kan kültürü : Sepsis grubundaki her olgudan kan kültürü antibiyotik tedavisi öncesi, klinik sepsis düşünüldüğünde alındı. $0.5-1$ ml'lik venöz kan, pediatrik BACTEC kültür vasatlarına ekildi. Vasatlar BACTEC Alert 3D (BACTEC Alert 3D, BD Phoenix 100, USA) hemokültür cihazında etüvüne konuldu. Örnekler her gün üreme yönünden kontrol edildi. Kültür negatif diyebilmek için en az 7 gün etüvde bekletildi. Bu süre içinde üreme olanlar gram boyası ile boyandı ve kültür vasatlarına pasaj yapılarak üremeye göre bir Mikrobiyolog ve Enfeksiyon Hastalıkları uzmanı tarafından identifikasyon yapıldı ve antibiyogramı değerlendirildi.

BOS kültürü : Lomber ponksiyonla yada external ventriküler drenaj sistemi bulunan hastalarda bu setten steril koşullarda alınan beyin-omurilik sıvısı kültür vasatına ekildi, BD Phoenix 100 cihazında etüve konuldu. Beyin-omurilik sıvısı biyokimyasal olarak da değerlendirildi. Üreme olup mikroorganizma saptananlarda antibiyogram çalışıldı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Sensitivite : Test pozitif olarak kabul edildiğinde doğru tanıyı koyabilme kapasitesi

Spesifite : Test negatif olduğunda, hastalık olmadığını söyleyebilme kapasitesi

Pozitif tahmin değeri : Test pozitif kabul edildiğinde, hastalığın var olabilme yüzdesi

Negatif tahmin değeri : Test negatif kabul edildiğinde hastalığın dışlanabilme yüzdesi

Çalışmada elde edilen sonuçlar “SPSS 16.0 for Windows” istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov Testi” ile, varyansların homojenliği ise “Homogeneity of Variance Test-Levene İstatistiği” ile test edildi. Normal dağılıma uymayan ve varyansları homojen olmayan verilerin analizinde bağımsız iki grup arası karşılaştırmalarında “Mann-Whitney U Testi” ve bağımsız ikiden fazla grubun karşılaştırmalarında “Kruskal-Wallis Varyans Analizi” kullanıldı. Bu testin anlamlı çıkması durumunda ikişerli karşılaştırmalar için “Mann-Whitney U Testi” kullanıldı ve Bonferroni düzeltmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan ve varyansları homojen olmayan verilerin analizinde bağımlı ikiden fazla grubun karşılaştırmalarında “Friedman Testi” kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin analizinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Sonuçların $p < 0.05$ olduğu durumlar anlamlı kabul edildi (Bonferroni düzeltmesinde $p < 0.017$ anlamlı kabul edildi). IL-18, CRP ve PCT 0. saat ve 24.saat ölçüm değerleri için ROC (Receiver-operator curves) eğrisi yapılarak cut-off değerleri tahmin edildi, duyarlılık ve özgüllük değerleri bulundu. Tüm değerler (ortalama \pm standart sapma) şeklinde gösterildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından onaylanarak tıbbi etik açısından uygun bulunmuştur (Proje Oturum No: 2016/15, Karar No: 06 Tarih: 31.08.2016).

4. BULGULAR

Çalışmamız Temmuz 2014 – Haziran 2017 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen 103 olgunun yaşları 0 ile 82 gün arasında değişmekte olup, klinik sepsis tanısı almış olan 55 olgu sepsis grubunu ve klinik sepsis bulgusu olmayan 48 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Gebelik haftaları 23-40 gebelik haftası arasında olup, ortalama gebelik haftası sepsis grubu için $32,09 \pm 4,91$ hafta ve kontrol grubu için $32,21 \pm 3,80$ hafta

olarak ölçüldü. Bebeklerin cinsiyet dağılımı % 49,51 (51) erkek, % 50,49 (52) kız idi. Klinik olarak sepsis tanısı alan 55 hastanın 34'ü (% 61,8) erkek, 21'i (% 38,2) kız (erkek/kız oranı 1,6/1) ve 48 kontrol grubunun 17'si (% 35,4) erkek, 31'i (% 64,6) kız idi. Ortalama doğum ağırlıkları sepsis grubunda 1821,91 ± 998,50 gram ve kontrol grubunda 1647,08 ± 824,30 gram olarak ölçüldü. Sepsis grubunun postnatal yaş ortalaması 17,6 ± 21,6 gün ve kontrol grubunun ise 20,2 ± 20,5 gün idi. Sepsis grubunda apgar 1. dakika ortalaması 7,0 ± 1,6 iken, 5. dakika ortalaması 8,3 ± 1,4 idi. Kontrol grubunda apgar 1. dakika ortalaması 7,4 ± 1,3 iken, 5. dakika ortalaması 8,7 ± 1,0 idi. Grupların demografik özellikleri, maternal ve neonatal risk faktörlerinin istatistiksel karşılaştırmaları tabloda görülmektedir. (Tablo 10)

Tablo 10. Sepsis ve kontrol grubundaki hastaların demografik, neonatal ve maternal özellikleri ve risk faktörlerinin dağılımı

Özellik	Sepsis Grubu (n=55)	Kontrol Grubu (n=48)	p
Cinsiyet , n (%)			
Erkek	34 (% 61,8)	17 (% 35,4)	0,008
Kız	21 (% 38,2)	31 (% 64,6)	
Gestasyonel yaş (hafta)	32,09 ± 4,91 (23-40)	32,21 ± 3,80 (26-40)	0,842
<37 hafta	36 (% 65)	40 (% 83)	
Doğum şekli, n (%)			
sezeryan	49 (% 89,1)	40 (% 83,3)	0,395
normal vajinal doğum	6 (% 10,9)	8 (% 16,7)	
Doğum ağırlığı (gram)	1821,91 ± 998,50 (635-4670)	1647,08 ± 824,30 (605-4240)	0,561
Doğum baş çevresi (cm)	30,3 ± 5,16 (21,0-48,0)	29,40 ± 4,12 (22,0-36,0)	0,433
Doğum boy (cm)	41,5 ± 6,97 (28,0-56,0)	41,34 ± 6,17 (30,0-56,0)	0,987
Apgar 1. dakika	7,0 ± 1,6 (3,0-9,0)	7,4 ± 1,3 (4,0-9,0)	0,318
Apgar 5. dakika	8,3 ± 1,4 (5,0-10,0)	8,7 ± 1,0 (6,0-10,0)	0,242
Postnatal yaş (gün)	17,6 ± 21,6 (0,0-75,0)	20,2 ± 20,5 (0,0-82,0)	0,222
Eksitus, n (%)	9 (% 16,4)	0 (% 0)	0,003
Anne yaşı (yıl)	28,7 ± 6,9 (17,0-41,0)	29,2 ± 6,4 (18,0-42,0)	0,669

Gravida	2,85 ± 1,61 (1,0-9,0)	2,35 ± 1,44 (1,0-5,0)	0,096
Parite	2,25 ± 1,22 (1,0-6,0)	1,88 ± 1,00 (1,0-4,0)	0,121
Erken membran rüptürü, n (%)	8 (% 14,5)	0 (% 0)	0,006
İdrar yolu enfeksiyonu, n (%)	2 (% 3,6)	0 (% 0)	0,182
Preeklampsi, n (%)	5 (% 9,1)	11 (% 22,9)	0,053
Koryoamniyonit, n (%)	4 (% 7,3)	0 (% 0)	0,057
Gestasyonel diyabetes mellitus, n (%)	2 (% 3,6)	1 (% 2,1)	0,640
Plesenta patolojisi, n (%)	7 (% 12,7)	2 (% 4,2)	0,125

Demografik veriler ve risk faktörleri açısından sepsis ve kontrol grubu değerlendirildiğinde cinsiyet, eksitus ve erken membran rüptürü varlığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Sepsis grubunda % 14,5 erken membran rüptürü görülürken, kontrol grubunda görülmedi (p=0,006). Sepsis grubunun % 9'unda eksitus görülürken kontrol grubunda görülmedi (p=0,003).

Klinik sepsis tanısı alan hastalarda başlangıç klinik bulguları gözden geçirildiğinde vakaların %27,5'inde beslenme bozukluğu bulguları saptanırken, %16,1'inde solunum sıkıntısı vardı. Ayrıca %24,2 vakada sepsis semptomları görülmeden önce akut faz reaktanlarının yüksekliği saptanırken takiplerinde sepsis semptom ve bulguları görüldü. (tablo 11)

Tablo 11. Sepsis grubunda başlangıç klinik bulgularının dağılımı

Bulgular	n	%
Beslenme intoleransı, beslenememe, rezidü	17	27,5
Solunum sıkıntısı	10	16,1
Kusma	8	13,0
Aktivitede azalma	3	4,8
Batın distansiyonu	3	4,8
Ateş	1	1,6
Apne	1	1,6

Bradikardi	1	1,6
Taşikardi	1	1,6
Cutis marmoratus	1	1,6
Solukluk	1	1,6
AFR yüksekliği	15	24,2

Sepsis ve kontrol grubundaki hastalar hematolojik bulguları [beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı (MNS), trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV)], serum C reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve (human) IL-18 düzeyleri açısından numune alım zamanlarıyla birlikte değerlendirildiğinde beyaz küre sayısı dışında diğer tüm parametrelerde sepsis ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Numune alım zamanlarına göre sepsis grubu değerlendirildiğinde ise serum C reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve IL-18 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). (tablo 12)

Tablo 12. Sepsis ve kontrol grubundaki hastaların hematolojik bulguları [beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı (MNS), trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV)], serum C reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), (human) IL-18 düzeylerinin numune alım zamanlarıyla birlikte değerlendirilmesi

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	Sepsis grubu	Kontrol grubu	P1	P2
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	0. saat	13896,55 ± 8305,71 (2850-47120)	11297,71 ± 3764,28 (1970-22710)	0,317	0,427
	12. saat	13026,55 ± 6829,24 (2920-36580)			
	24. saat	14089,82 ± 7105,30 (4750-33800)	11625,62 ± 2752,67 (5740-17350)	0,290	
	48. saat	15954,63 ± 13003,39 (2570-97000)			
MNS (/mm ³)	0. saat	7940,55 ± 6796,71 (1540-38610)	4185,63 ± 2716,10 (930-11000)	0,000	0,532
	12. saat	7206,55 ± 5915,90 (580-30400)			
	24. saat	7721,64 ± 6179,09 (1550-28470)	3970,83 ± 2181,22 (690-11120)	0,000	
	48. saat	7621,30 ± 5768,73 (1000-24550)			
Trombosit sayısı (/mm ³)	0. saat	225890±141612 (13000-628000)	319312 ± 125295 (128000-552000)	0,001	0,075
	12. saat	205345 ± 135013 (15000-564000)			
	24. saat	207763 ± 152741 (13000-773000)	348020 ± 132088 (111000-684000)	0,000	

	48. saat	235425 ± 167758 (7000-818000)			
MPV (fL)	0. saat	10,1 ± 2,5 (6,0-16,8)	10,8 ± 0,9 (9,0-13,1)	0,011	0,219
	12. saat	10,0 ± 2,4 (6,0-16,8)			
	24. saat	10,1 ± 2,3 (6,0-16,8)	10,9 ± 0,9 (9,0-13,0)	0,003	
	48. saat	9,9 ± 2,2 (6,0-16,2)			
CRP (mg/dl)	0. saat	53,42 ± 61,94 (3,10-250,00)	3,2 ± 0,53 (3,03-6,08)	0,000	0,001
	12. saat	58,08 ± 62,49 (3,10-238,00)			
	24. saat	49,26 ± 64,11 (3,10-282,00)	3,14 ± 0,32 (3,03-4,87)	0,000	
	48. saat	42,20 ± 59,47 (3,10-281,00)			
PCT (ng/ml)	0. saat	11,53 ± 18,68 (0,15-85,00)	0,44 ± 0,66 (0,05-2,68)	0,000	0,000
	12. saat	10,83 ± 18,00 (0,15-85,00)			
	24. saat	6,96 ± 10,86 (0,14-46,59)	0,32 ± 0,52 (0,04-2,72)	0,000	
	48. saat	4,24 ± 9,19 (0,08-44,66)			
IL-18 (ng/L)	0. saat	18,62 ± 15,64 (2,38-74,90)	13,00 ± 11,83 (4,13-63,79)	0,027	0,000
	12. saat	33,53 ± 25,68 (3,15-120,51)			
	24. saat	25,06 ± 24,35 (5,01-113,31)	13,95 ± 11,95 (4,28-62,17)	0,005	
	48. saat	36,49 ± 31,15 (1,18-144,75)			

P1: sepsis-kontrol karşılaştırması,

P2: sepsis grubu 0.-12.-24.-48. saatlerdeki değerlerin karşılaştırılması

Hastaların postnatal yaşlarına göre sepsis grubu vakalarında erken (0-7gün) (n=24) (%43,6) , geç (8-30gün) (n=23) (%41,8) ve çok geç (> 30gün) (n=8) (%14,5) sepsis evreleri karşılaştırıldı. 48.saatteki beyaz küre değerleri ve 0. ve 24.saatteki trombosit sayıları dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sepsis grubunda 30 hastada (%55'i) herhangi bir numune alım zamanında trombosit sayısı <150000/mm³ idi, 25 hastada (%45'i) trombosit sayısı normal idi (>150000/mm³). Çalışmamızda sepsis grubunda trombositopenisi olan ve olmayan hastalar arasında herhangi bir numune alım zamanı için IL-18 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (IL-18 0.saat p= 0,735; IL-18 12.saat p=0,826; IL-18 24.saat p=0,793, IL-18 48.saat 0,761). Aynı şekilde şiddetli sepsis için daha anlamlı olan trombosit sayısı <100000/mm³ olarak sepsis

hastaları (20 hastada (%36) trombosit sayısı $<100000/\text{mm}^3$ iken, 35'inde (%64) $>100000/\text{mm}^3$ idi) tekrar değerlendirildiğinde de IL-18 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (IL-18 0.saat $p=0,401$; IL-8 12.saat $p=0,700$; IL-18 24.saat $p=0,806$, IL-18 48.saat $0,834$). Hemogram değerlerinin ortalaması sepsis grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte CRP ($p=0,001$), prokalsitonin ($p=0,000$), IL-18 in ($p=0,000$) ortalama değerleri sepsis grubunda kontrol grubundan daha yüksekti. (tablo 13)

Tablo 13. Sepsis vakalarında erken, geç ve çok geç sepsis karşılaştırması

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	Erken Sepsis (0-7 gün) (n=24) (%43,6)	Geç sepsis (8-30 gün) (n=23) (%41,8)	Çok geç sepsis (>30 gün) (n=8) (%14,5)	P
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	0. saat	11412,50 ± 6166,73 (2850-28060)	15428,70 ± 9265,96 (7820-47120)	16943,75 ± 9894,29 (8320-35770)	0,112
	12. saat	10842,08 ± 5165,96 (2920-22300)	15344,78 ± 7792,87 (3330-36580)	12915,00 ± 6870,30 (6470-25000)	0,079
	24. saat	12658,75 ± 5812,17 (4750-29160)	16474,78 ± 7913,69 (6400-33800)	11526,25 ± 6958,02 (4840-25790)	0,117
	48. saat	12249,13 ± 6957,96 (2570-33920)	16706,09 ± 6031,041 (7790-28970)	24447,50 ± 29738,23 (8670-97000)	0,019
MNS (/mm ³)	0. saat	5975,83 ± 4268,17 (1540-15070)	9180,87 ± 7587,75 (2760-38610)	10268,75 ± 9543,34 (3570-30760)	0,111
	12. saat	6464,17 ± 5986,89 (580-30400)	8223,04 ± 5980,62 (1200-28530)	6511,25 ± 5827,88 (1760-18500)	0,283
	24. saat	6467,92 ± 4647,40 (2500-24260)	9635,65 ± 7556,11 (1550-28470)	5980,00 ± 4820,93 (1790-14430)	0,128
	48. saat	6163,91 ± 5396,79 (1000-22960)	9715,65 ± 6230,65 (1320-24550)	5790,00 ± 3632,48 (1720-11210)	0,063
Trombosit sayısı (/mm ³)	0. saat	169583 ± 100688 (28000-395000)	259087 ± 148239 (13000-628000)	299375 ± 177952 (49000-568000)	0,025
	12. saat	153041 ± 79828 (15000-300000)	235435 ± 139916 (15000-509000)	275750 ± 200341 (27000-564000)	0,057
	24. saat	139542 ± 75898 (31000-288000)	254435 ± 178748 (13000-773000)	278250 ± 178429 (50000-561000)	0,021
	48. saat	178087 ± 118074 (14000-465000)	268609 ± 183028 (7000-818000)	304875 ± 209884 (36000-567000)	0,115
MPV (fL)	0. saat	9,9 ± 2,9 (6,0-16,8)	10,6 ± 2,2 (6,8-16,0)	9,5 ± 2,3 (6,7-13,6)	0,280
	12. saat	9,6 ± 2,5 (6,0-16,8)	10,8 ± 2,2 (7,0-16,0)	9,1 ± 2,0 (6,7-12,5)	0,099
	24. saat	10,1 ± 2,5 (6,0-16,7)	10,6 ± 2,2 (7,7-16,8)	8,9 ± 2,1 (6,3-11,7)	0,252
	48. saat	9,8 ± 2,3 (6,0-16,2)	10,4 ± 2,1 (6,6-14,1)	9,0 ± 1,9 (6,2-12,0)	0,162
CRP (mg/dl)	0. saat	56,78 ± 72,39 (3,10-250,00)	40,45 ± 47,35 (3,10-194,00)	80,61 ± 62,40 (15,60-215,00)	0,129
	12. saat	59,90 ± 71,77 (3,10-238,00)	48,94 ± 52,98 (3,10-207,00)	79,09 ± 61,38 (10,00-174,00)	0,299
	24. saat	47,35 ± 65,74	40,37 ± 53,58	80,31 ± 84,51	0,134

		(3,30-282,00)	(3,10-209,00)	(7,50-257,00)	
	48. saat	41,71 ± 64,37 (3,10-281,00)	36,83 ± 49,95 (3,10-216,00)	59,01 ± 74,09 (3,10-200,00)	0,886
PCT (ng/ml)	0. saat	15,97 ± 21,15 (0,28-85,00)	9,29 ± 18,09 (0,15-85,00)	5,19 ± 9,0 (0,23-26,68)	0,109
	12. saat	14,88 ± 20,01 (0,29-85,00)	8,73 ± 18,06 (0,15-85,00)	4,72 ± 6,60 (0,15-18,03)	0,084
	24. saat	9,40 ± 12,20 (0,25-37,51)	5,30 ± 10,07 (0,14-46,59)	4,70 ± 8,52 (0,17-25,11)	0,154
	48. saat	5,71 ± 9,96 (0,21-42,31)	3,08 ± 9,17 (0,08-44,66)	3,70 ± 7,49 (0,16-21,95)	0,214
IL-18 (ng/L)	0. saat	22,33 ± 19,04 (4,57-74,90)	14,02 ± 10,22 (2,38-49,70)	20,73 ± 15,70 (6,35-50,21)	0,292
	12. saat	41,59 ± 32,24 (6,79-120,51)	28,28 ± 18,46 (3,15-75,14)	24,43 ± 13,94 (7,73-52,57)	0,394
	24. saat	25,68 ± 21,86 (5,25-82,80)	25,20 ± 25,70 (5,01-113,31)	22,80 ± 30,35 (5,67-96,64)	0,655
	48. saat	39,59 ± 31,48 (1,18-105,91)	31,62 ± 28,78 (6,35-144,75)	41,22 ± 38,57 (3,80-102,58)	0,809

Kontrol grubunda ise beyaz küre 0.saat, mutlak nötrofil sayısı, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi ve prokalsitonin 0. ve 24.saatlerdeki düzeylerindeki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, beyaz küre 24.saat değerleri, CRP ve IL-18 0. ve 24.saatlerdeki düzeylerinde numune alım zamanına göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.(tablo 14)

Tablo 14. Kontrol grubu vakalarında numune alım yaşına göre sonuçların değerlendirilmesi

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	Erken dönem (0-7 gün) (n=17) (%35,4)	Geç dönem (8-30 gün) (n=21) (%43,8)	Çok geç dönem (>30 gün) (n=10) (%20,8)	P1
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	0. saat	12504,12 ± 4535,26 (4740-22710)	11600,95 ± 3035,91 (1970-15370)	8610,00 ± 2441,24 (5560-12280)	0,024
	24. saat	12205,88 ± 2231,31 (8480-16510)	11738,57 ± 2544,09 (7620-17350)	10402,00 ± 3742,47 (5740-16410)	0,271
MNS (/mm ³)	0. saat	5730,59 ± 2853,42 (1890-11000)	4232,86 ± 2231,57 (1340-10100)	1460,00 ± 464,76 (930-2490)	0,000
	24. saat	5296,47 ± 2426,52 (2740-11120)	3683,33 ± 1595,66 (1440-8120)	2321,00 ± 1477,73 (690-5380)	0,001
Trombosit sayısı (/mm ³)	0. saat	260352 ± 111445 (146000-533000)	360571 ± 113662 (131000-548000)	332900 ± 143003 (128000-55200)	0,040
	24. saat	284294,12 ± 112605,38 (145000-505000)	397810 ± 128509 (222000-684000)	351800 ± 135652 (111000-517000)	0,027
MPV (fL)	0. saat	10,4 ± 0,8 (9,0-12,0)	11,3 ± 1,0 (9,6-13,1)	10,8 ± 0,6 (9,8-11,7)	0,025
	24. saat	10,5 ± 0,8 (9,0-11,9)	11,2 ± 1,0 (9,7-13,0)	11,1 ± 0,6 (10,2-12,3)	0,042
CRP (mg/dl)	0. saat	3,09 ± 0,02 (3,03-3,10)	3,16 ± 0,42 (3,03-5,00)	3,5 ± 0,98 (3,03-6,08)	0,107
	24. saat	3,09 ± 0,02	3,13 ± 0,30	3,24 ± 0,57	0,077

		(3,03-3,10)	(3,03-4,40)	(3,03-4,87)	
PCT (ng/ml)	0. saat	0,92 ± 0,93 (0,09-2,68)	0,18 ± 0,17 (0,05-0,71)	0,17 ± 0,09 (0,10-0,40)	0,002
	24. saat	0,62 ± 0,80 (0,08-2,72)	0,16 ± 0,12 (0,04-0,53)	0,14 ± 0,07 (0,07-0,32)	0,045
IL-18 (ng/L)	0. saat	18,91 ± 17,09 (4,56-63,79)	8,48 ± 2,82 (4,13-14,41)	12,43 ± 8,91 (5,04-30,13)	0,073
	24. saat	15,93 ± 15,12 (4,28-62,17)	11,14 ± 8,73 (4,67-45,00)	16,50 ± 11,72 (5,54-40,92)	0,284

Bununla birlikte sepsis ve kontrol grubu vakaları postnatal yaşlarına göre erken sepsis için ilk 4 günde tanı alanlar baz alınarak tekrar değerlendirildi. Sepsis vakalarında erken (0-4gün) , geç (5-30gün) ve çok geç (> 30gün) sepsis evrelemesi olarak yapılan karşılaştırmada ise 48.saatteki beyaz küre değerleri ve ortalama trombosit hacmi (tüm zamanlarda), CRP 0. ve 12. saatlerde alınan değerler, IL-18 0.saatteki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bununla birlikte IL-18 'in sepsis grubunda 12. ve 24.saatlerde alınan sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen düzeylerinin diğerlerine göre daha yüksek seyrettiği gözlemlendi. Aynı dönemlerdeki kontrol grubu sonuçlarında ise beyaz küre 0.saat, ortalama trombosit hacmi 0.saat, trombosit sayısı 24.saat, mutlak nötrofil sayısı, prokalsitonin ve IL-18 için 0. ve 24. saatlerdeki sonuçlarda istatistiksel olarak fark anlamlı bulunurken, beyaz küre 24.saat, trombosit sayısı 0.saat, ortalama trombosit hacmi 24.saat ve CRP 0. ve 24.saatlerdeki sonuçlarda numune alım yaşına göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.(tablo 15, talo 16))

Tablo 15. Sepsis grubu evrelemesi

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	Erken Sepsis (0-4 gün) (n=12) (%22)	Geç sepsis (5-30 gün) (n=35) (%64)	Çok geç sepsis (>30 gün) (n=8) (%15)	P
Beyaz küre sayısı (/mm³)	0. saat	12025,00±6642,89 (2850-28060)	13841,71±8468,06 (2930-47120)	16943,75±9894,29 (8320-35770)	0,552
	12. saat	9557,50±3372,56 (3750-17490)	14241,43±7409,82 (2920-36580)	12915,00±6870,30 (6470-25000)	0,120
	24. saat	12135,83±6763,04 (4750-29160)	15345,71±7134,39 (6100-33800)	11526,25±6958,02 (4840-25790)	0,138
	48. saat	10162,73±6357,53 (2570-21720)	15833,71±6463,47 (7140-33920)	24447,50±29738,23 (8670-97000)	0,017
MNS (/mm³)	0. saat	7154,17±4338,12 (1650-15070)	7678,00±6853,09 (1540-38610)	10268,75±9543,34 (3570-30760)	0,770
	12. saat	7635,00±7587,41 (2000-30400)	7218,57±5457,88 (580-28530)	6511,25±5827,88 (1760-18500)	0,746
	24. saat	7099,17±6182,71 (2500-24260)	8333,14±6500,24 (1550-28470)	5980,00±4820,93 (1790-14430)	0,240
	48. saat	5584,55±5112,76 (1530-16100)	8680,00±6179,40 (1000-24550)	5790,00±3632,48 (1720-11210)	0,145
Trombosit sayısı	0. saat	213583±90401 (65000-395000)	213314±145603 (13000-628000)	299375±177953 (49000-568000)	0,354

(/mm ³)	12. saat	172083±75857 (38000-279000)	200657±131327 (15000-509000)	275750±200341 (27000-564000)	0,582
	24. saat	145667±73386 (31000-240000)	212943±161860 (13000-773000)	278250±178429 (50000-561000)	0,224
	48. saat	176273±101717 (21000-374000)	238143±171707 (7000-818000)	304875±209884 (36000-567000)	0,376
MPV (fL)	0. saat	8,3±2,2 (6,0-13,9)	10,9±2,3 (6,8-16,8)	9,45±2,35 (6,7-13,6)	0,002
	12. saat	8,3±1,8 (6,0-12,4)	10,9±2,3 (7,0-16,8)	9,138±2,00 (6,7-12,5)	0,002
	24. saat	9,1±2,4 (6,0-15,2)	10,8±2,2 (7,7-16,8)	8,93±2,05 (6,3-11,7)	0,009
	48. saat	8,5±1,5 (6,0-11,4)	10,6±2,2 (6,6-16,2)	8,98±1,91 (6,2-12,0)	0,007
CRP (mg/dl)	0. saat	24,33±30,32 (3,10-102,00)	57,18±67,13 (3,10-250,00)	80,61±62,40 (15,60-215,00)	0,019
	12. saat	21,45±22,16 (3,10-74,80)	64,78±67,70 (3,10-238,00)	79,09±61,38 (10,00-174,00)	0,023
	24. saat	19,01±14,45 (3,30-44,30)	51,67±65,93 (3,10-282,00)	80,31±84,51 (7,50-257,00)	0,114
	48. saat	15,12±21,73 (3,10-74,80)	46,86±62,59 (3,10-281,00)	59,01±74,09 (3,10-200,00)	0,064
PCT (ng/ml)	0. saat	18,14±26,49 (0,28-85,00)	10,90±17,23 (0,15-85,00)	5,19±8,97 (0,23-26,68)	0,336
	12. saat	18,16±25,15 (0,29-85,00)	9,71±16,48 (0,15-85,00)	4,72±6,60 (0,15-18,03)	0,232
	24. saat	10,43±13,99 (0,25-37,51)	6,39±10,29 (0,14-46,59)	4,69±8,52 (0,17-25,11)	0,417
	48. saat	6,55±13,28 (0,25-42,31)	3,69±8,28 (0,08-44,66)	3,68±7,49 (0,16-21,95)	0,726
IL-18 (ng/L)	0. saat	29,18±21,51 (9,81-74,90)	14,52±11,41 (2,38-49,70)	20,73±15,70 (6,35-50,21)	0,013
	12. saat	49,92±35,52 (16,93-120,51)	29,98±21,72 (3,15-87,86)	24,43±13,94 (7,73-52,57)	0,118
	24. saat	31,47±23,63 (5,25-82,80)	23,38±23,51 (5,01-113,31)	22,80±30,35 (5,67-96,64)	0,312
	48. saat	44,65±35,13 (1,18-91,90)	32,62±28,12 (6,35-144,75)	41,22±38,57 (3,80-102,58)	0,853

Tablo 16. Kontrol grubu numune alım zamanı postnatal yaş günlerine göre evreleme

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	Erken dönem (0-4 gün) (n=9) (%19)	Geç dönem (5-30 gün) (n=29) (%60)	Çok geç dönem (>30 gün) (n=10) (%21)	P1
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	0. saat	12140,00±4820,01 (4740-19230)	11963,10±3459,05 (1970-22710)	8610,00±2441,24 (5560-12280)	0,023
	24. saat	12003,33±2296,44 (8480-16510)	11930,34±2456,29 (7620-17350)	10402,00±3742,47 (5740-16410)	0,373
MNS (/mm ³)	0. saat	6351,11±3008,83 (1890-10640)	4453,45±2343,58 (1340-11000)	1460,00±464,76 (930-2490)	0,000
	24. saat	6352,22±2651,61 (2740-11120)	3800,69±1565,41 (1440-8120)	2321,00±1477,73 (690-5380)	0,000
Trombosit sayısı (/mm ³)	0. saat	251777±101279 (158000-470000)	335586±122643 (131000-548000)	332900±143004 (128000-552000)	0,201
	24. saat	242000±99276 (145000-458000)	379621±126109 (154000-684000)	351800±135652 (111000-517000)	0,014
MPV	0. saat	10,11±0,66	11,1±1,0	10,8±0,6	0,039

(fL)		(9,2-10,9)	(9,0-13,1)	(9,8-11,7)	
	24. saat	10,411±0,79 (9,0-11,4)	11,0±1,0 (9,3-13,0)	11,1±0,6 (10,2-12,3)	0,150
CRP (mg/dl)	0. saat	3,10±0,00 (3,10-3,10)	3,13±0,36 (3,03-5,00)	3,5±0,98 (3,03-6,08)	0,121
	24. saat	3,10±0,00 (3,10-3,10)	3,11±0,25 (3,03-4,40)	3,24±0,57 (3,03-4,87)	0,089
PCT (ng/ml)	0. saat	1,43±0,97 (0,10-2,68)	0,23±0,28 (0,05-1,41)	0,17±0,09 (0,10-0,40)	0,001
	24. saat	0,96±0,97 (0,10-2,72)	0,18±0,15 (0,04-0,74)	0,14±0,07 (0,07-0,32)	0,019
IL-18 (ng/L)	0. saat	27,08±20,06 (6,73-63,79)	8,82±3,52 (4,13-20,51)	12,43±8,91 (5,04-30,13)	0,006
	24. saat	23,10±18,11 (5,77-62,17)	10,24±7,64 (4,28-45,00)	16,50±11,72 (5,54-40,92)	0,010

Kontrol grubunda prokalsitonin ve IL-18 düzeylerinde, prokalsitonin için ilk 30 güne kadar olan sonuçlarda ve IL-18 için ilk 4 güne kadar olan sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark olması dikkat çekici idi.

Numune alım yaşı karşılaştırılması	Numune alım zamanı	Prokalsitonin (P)	IL-18 (P)
0-4 gün ve 5-30 gün	0.saat	0,000	0,001
	24.saat	0,009	0,008
0-4 gün ve >30gün	0.saat	0,003	0,053
	24.saat	0,010	0,315
5-30 gün ve >30 gün	0.saat	0,692	0,516
	24.saat	0,669	0,037

Kontrol grubu sonuçlarında (2li karşılaştırma mann whitney u bonferoni 0,017 den küçük anlamlı idi) prokalsitonin için ilk 4 gün ve 5-30 gün arası hem 0.saat (**P=0,000**) hem de 24.saatlerde (**P=0,009**) alınan sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. İlk 4 gün ve 30. günden sonraki prokalsitonin sonuçları arasında da hem 0.saatlerde (**P=0,003**) hem de 24.saatlerde (**P=0,010**) de istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Prokalsitonin 5-30gün ve 30. günden sonraki sonuçlar arasında ise 0.saatlerde (p=0,692) ve 24.saatlerde (P=0,669) anlamlı fark yoktu. IL-18 için de yine ilk 4 gün ve 5-30 gün arası 0.saatlerde (**P=0,001**), ve 24.saatlerdeki (**P=0,008**) sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bununla birlikte IL-18 ilk 4 gün ve 30. günden sonraki sonuçlar arasında 0.saatlerde (P=0,053) ve 24.saatlerde (P=0,315) ayrıca, 5-30 gün ile 30.günden sonraki sonuçlar arasında da 0.saatlerde (P=0,516) ve 24. saatlerde (p=0,037) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(tablo 17)

Tablo 17. Postnatal 0 - 4 gün yaştaki vakaların IL-18 düzeylerinin karşılaştırması

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	Erken sepsis 0-4gün	Kontrol 0-4gün	p
IL-18 (ng/L)	0.saat	29,18±21,51 (9,81-74,90)	27,0778±20,05569 (6,73-63,79)	0,887
	12.saat	49,92±35,52 (16,93-120,51)		
	24.saat	31,47±23,63 (5,25-82,80)	23,0978±18,11180 (5,77-62,17)	0,434
	48. saat	44,65±35,13 (1,18-91,90)		

Numune alım zamanına göre IL-18 değerleri açısından erken sepsis (0-4gün) grubu ile kontrol grubu erken dönemdeki (0-4 gün) vakalar karşılaştırıldığında, IL-18 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her iki gruptaki vakaların gestasyon haftaları ve numune alım zamanına göre yaşlarının dağılımı birbiriyle uyumlu idi.

Sepsis grubundaki vakalardan sepsis klinik şüphesi yada tanısı düşünüldüğü anda alınan numunelerden (kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, kateter ve cilt yara kültürü) herhangi birinde üremesi olan hastaların sonuçları aşağıda özetlenmiştir. (tablo18)

Tablo 18. Sepsis grubunda kültür pozitif vakalardan izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve ayrıntılı sonuçları

Vaka YAŞ	Başlangıç zamanına göre sepsis	KAN	BOS	KATETER	İDRAR	YARA
4 gün	Erken sepsis (0-7gün)	Üreme yok	-	Acinetobacter baumannii	-	
5 gün	Erken sepsis (0-7gün)	Alfa hemolitik Streptokok + Metisiline duyarlı S.epidermidis	-	-	-	
5 gün	Erken sepsis (0-7gün)	Klebsiella pneumoniae, MRSE	-	-	-	
5 gün	Erken sepsis (0-7gün)	Enterobacter cloacae	-	-	-	
5 gün	Erken sepsis (0-7gün)	S.aureus	Üreme yok	-	-	
6 gün	Erken sepsis (0-7gün)	Klebsiella pneumonia	-	Klebsiella pneumonia	-	
6 gün	Erken sepsis (0-7gün)	A. baumannii	-	-	-	
7 gün	Erken sepsis (0-7gün)	Metisiline duyarlı S. Epidermidis (MSSE)	-	-	-	
9 gün	Geç sepsis (8-30gün)	Enterococcus faecium x2	-	E. faecium	-	
10 gün	Geç sepsis (8-30gün)	-	-	MRSE	-	

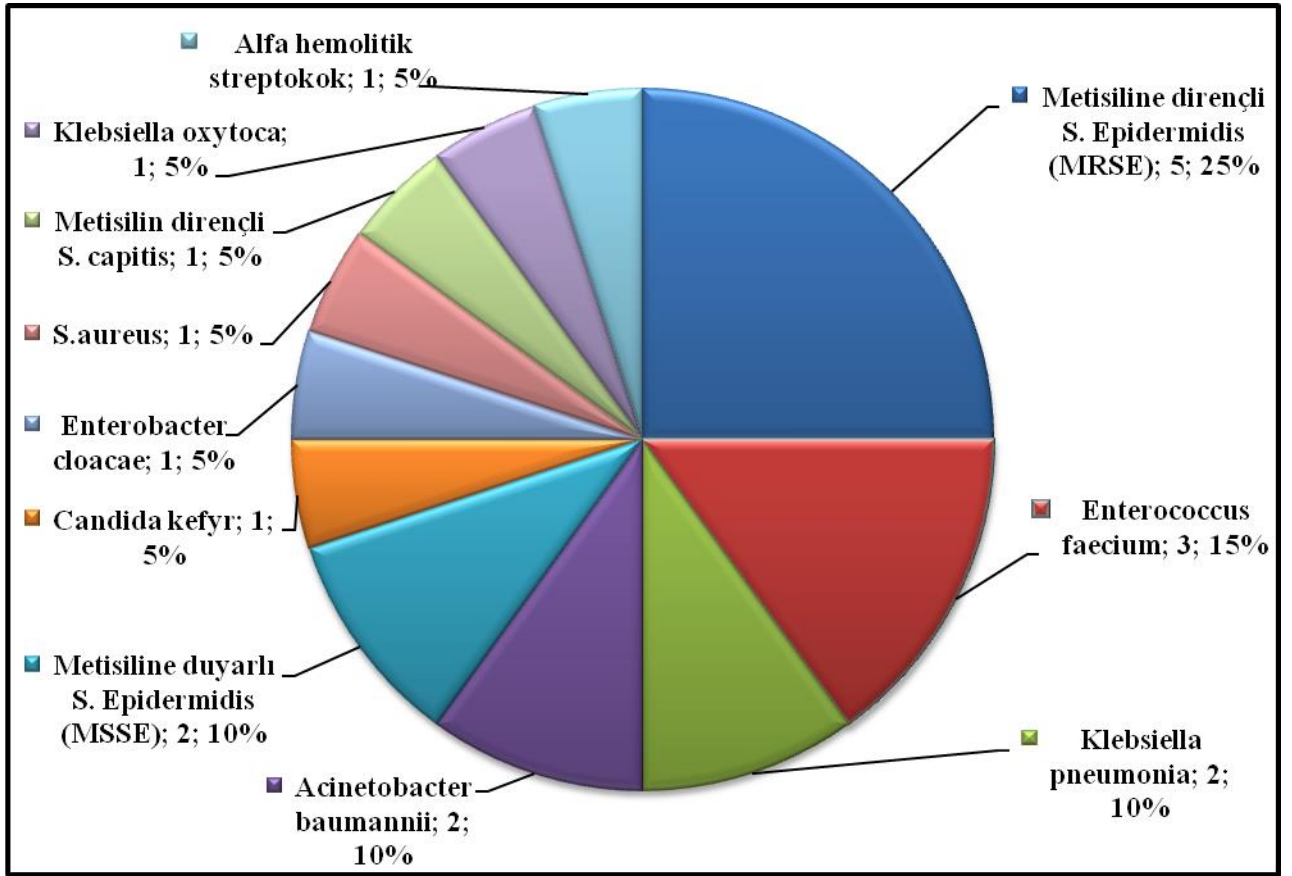
10 gün	Geç sepsis (8-30gün)	MRSE	-	-	-	
11 gün	Geç sepsis (8-30gün)	Üreme yok	A. baumannii	-	-	
11gün	Geç sepsis (8-30gün)	E. faecium	-	Üreme yok	-	
11gün	Geç sepsis (8-30gün)	Üreme yok	Üreme yok	Candida kefyar	-	
13 gün	Geç sepsis (8-30gün)	A. baumannii	-	MRSE	-	
13 gün	Geç sepsis (8-30gün)	Metisiline dirençli Staph. capitis	-	E. faecium	-	
14 gün	Geç sepsis (8-30gün)	Klebsiella oxytoca	-	Klebsiella oxytoca	-	
21 gün	Geç sepsis (8-30gün)	E. faecium	-	Üreme yok	-	
22 gün	Geç sepsis (8-30gün)	MRSE	-	A. baumannii	-	
24 gün	Geç sepsis (8-30gün)	MRSE	-	A.baumannii	-	
25 gün	Geç sepsis (8-30gün)	Üreme yok x2	E. faecalis	-	-	E.faecalis + Staph. sciuri
72 gün	Çok geç sepsis (>30gün)	Candida kefyar	-	-	-	
75 gün	Çok geç sepsis (>30gün)	Üreme yok x2	-	(CVP kateter) MRSE	Üreme yok	
75 gün	Çok geç sepsis (>30gün)	MRSE	-	-	Klebsiella pneumonia	

Kandaki 21 üremenin 9'u erken sepsis (% 42,9) , 10'u geç sepsis (% 47,6) , 2'si çok geç sepsis (% 9,5) vakası idi. Sepsis grubunda tüm kültür pozitif sonuçlar değerlendirildiğinde (n=24, sepsis grubunu %43,6'sı) 8 vaka erken sepsis (tüm sepsis vakalarının % 14,5'i), 13 vaka geç sepsis (tüm sepsis vakalarının % 23,6'sı), 3 vaka çok geç sepsis (tüm sepsis vakalarının % 5,5'i) idi.(tablo 18)

Erken sepsiste 1 vakanın kan ve kateter kültüründe Klebsiella pneumonia üredi.

Geç sepsiste 1 vakanın kanda 2 kez olmak üzere, kateter kültüründe de E. faecium üredi. 1 vakada kanda A. baumannii ürerken, kateter kültüründe MRSE üredi. 1 vakada kanda Metisiline dirençli Staph. capitis ürerken, kateter kültüründe E. faecium üredi. 1 vakanın kan ve kateter kültüründe Klebsiella oxytoca üredi.2 vakada kanda MRSE ürerken, kateter kültüründe A. baumannii üredi. 1 vakada ise BOS kültüründe E. faecium ürerken cilt yara sürüntüsü kültüründe E.faecalis ve Staphilococcus sciuri üredi.

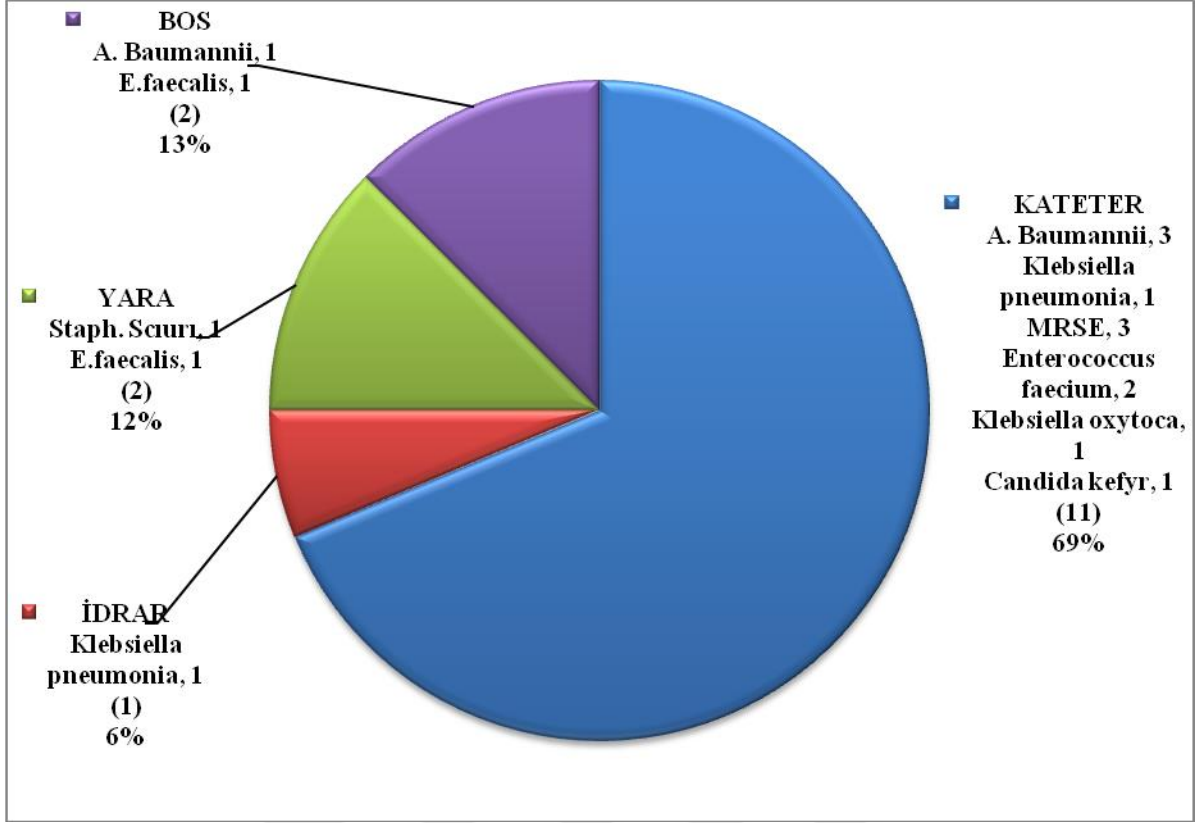
Çok geç sepsiste 1 vakada kan kültüründe MRSE ürerken, idrar kültüründe Klebsiella pneumonia üremesi oldu.



Şekil 5. Sepsis grubunda kanda üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Sepsis grubunda kanda üreyen mikroorganizmaların %25'i MRSE iken bunu E. faecium (%15), Klebsiella pneumonia (%10), Acinetobacter baumannii (%10), MSSE (%10), Alfa hemolitik streptokok (%5), Klebsiella oxytoca (%5), S.aureus (%5), Metisilin dirençli S. capitis (%5), Enterobacter cloacae (%5), Candida kefir (%5) izledi.(şekil 5)

Kan dışı diğer numunelerden alınan kültürlerin ise %69'u kateter kültürü idi [(MRSE (%18,8), A. Baumannii (%18,8), Enterococcus faecium (%12,5), Klebsiella pneumonia (%6,3), Klebsiella oxytoca (%6,3), Candida kefir (%6,3)]. Geri kalan %13'ünde beyin omurilik sıvısı kültürü (%6,5 A. Baumannii, %6,5 E.faecalis) , %12'sinde cilt yara sürüntüsü kültürü (%6 Staph. Sciuri ve %6 E.faecalis), %6'sında ise idrar kültüründe (Klebsiella pneumonia) üreme oldu.(şekil 6)



Şekil 6. Sepsis grubunda kan dışı diğer numunelerden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı

Sepsis grubundaki kültür pozitif ve kültür negatif vakalar ile kontrol grubundaki vakalar arasında her üç grup karşılaştırıldığında 0. ve 24. saatlerdeki CRP, prokalsitonin ve IL-18 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ancak kültür pozitif ve kültür negatif sepsis vakaları arasında yapılan karşılaştırmada CRP ve prokalsitonin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, IL-18 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,017$, $p > 0,05$). Aynı şekilde kültür pozitif vakalar ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada da CRP ve prokalsitonin düzeylerindeki istatistiksel fark anlamlı iken IL-18 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kültür negatif vakalar ile kontrol grubundaki vakalar karşılaştırıldığında ise CRP, prokalsitonin ve IL-18 için 0. saatteki düzeylerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, IL-18 için 24. saatteki düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kültür pozitif ve kültür negatif sepsis vakalarında 48. saatteki CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması ise tedaviye yanıtın bir sonucu olarak düşünüldü.

Tablo 19. Sepsis grubu kültür pozitif vakaların, kültür negatif vakalar ve kontrol grubuyla CRP, PCT ve IL-18 ölçümlerinin numune alım zamanlarıyla birlikte karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	Kültür pozitif vakalar (n=24) (%43,6)	Kültür negatif vakalar (n=31) (%56,4)	Kontrol grubu (n=48)	P0	P1	P2	P3
CRP (mg/dl)	0. saat	74,38 ± 70,52 (3,30-242,00)	37,19 ± 49,69 (3,10-250,00)	3,2 ± 0,52 (3,03-6,08)	0,000	0,006	0,000	0,000
	12. saat	82,90 ± 64,78 (3,30-238,00)	38,22 ± 53,77 (3,10-229,00)			0,001		
	24. saat	72,54 ± 73,15 (3,10-282,00)	30,64 ± 49,61 (3,10-257,00)	3,14 ± 0,321 (3,03-4,87)	0,000	0,004	0,000	0,000
	48. saat	58,41 ± 73,90 (3,10-281,00)	29,22 ± 41,71 (3,10-200,00)			0,086		
PCT (ng/ml)	0. saat	17,25 ± 19,21 (0,59-85,00)	6,95 ± 17,21 (0,15-85,00)	0,44 ± 0,66 (0,05-2,68)	0,000	0,001	0,000	0,000
	12. saat	15,19 ± 18,64 (0,51-85,00)	7,45 ± 17,02 (0,15-85,00)			0,002		
	24. saat	9,94 ± 11,50 (0,35-46,59)	4,57 ± 9,87 (0,14-37,51)	0,32 ± 0,52 (0,04-2,72)	0,000	0,001	0,000	0,000
	48. saat	5,07 ± 9,56 (0,14-44,66)	3,52 ± 8,97 (0,08-42,31)			0,009		
IL-18 (ng/L)	0. saat	16,93 ± 14,34 (2,38-50,21)	19,92 ± 16,69 (5,03-74,90)	13,00 ± 11,83 (4,13-63,79)	0,044	0,333	0,367	0,009
	12. saat	36,74 ± 22,63 (5,80-87,86)	31,03 ± 27,92 (3,15-120,51)			0,122		
	24. saat	29,17 ± 30,61 (5,67-113,31)	21,88 ± 18,03 (5,01-82,80)	13,95 ± 11,95 (4,28-62,17)	0,018	0,786	0,019	0,020
	48. saat	32,46 ± 32,27 (1,18-144,75)	39,61 ± 30,41 (4,05-105,91)			0,270		

P0: kültür pozitif vakalar-kültür negatif vakalar-kontrol grubunun karşılaştırması (0,05 ten küçükse anlamlı)Kruskal wallis

(Grupların karşılaştırılması Mann Whitney U-bonferoni düzeltmesi 0,017 den küçükse anlamlı)

P1: kültür pozitif vakalar -kültür negatif vakaların karşılaştırması

P2: kültür pozitif vakalar –kontrol grubunun karşılaştırılması

P3: kültür negatif vakalar –kontrol grubunun karşılaştırılması

IL-18 0.saat için kültür negatif (31 olgu) ve kontroller (48 olgu) arasındaki cut off değeri 11,35 (duyarlılık %71, özgüllük % 69) (AUC: 0,674, p=0,009) saptanırken, IL-18 24.saat için kültür negatif (31 olgu) ve kontroller (48 olgu) arasındaki cut off değeri 12,56 (duyarlılık %68, özgüllük % 71) (AUC: 0,655, p=0,020) saptandı.

Sepsis grubunda nekrotizan enterokolit bulgusu saptanan 12 olgu (%21,8) varken diğer 43 olguda (%78,2) nekrotizan enterokolit bulgusu saptanmadı. Nekrotizan enterokolit bulgusu saptanan 12 olgunun 4'ünde evre 2, diğerlerinde evre 1 NEK patolojisi vardı. Nekrotizan enterokolit bulgusu saptanan olgular, saptanmayanlar ve kontrol grubundaki diğer olgularla sonuçlar açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.(tablo 20)

Tablo 20. Nekrotizan enterokolit bulgusu saptanan olgularla saptanmayanların ve kontrol grubunun karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	NEK pozitif olgular n= 12 (%21,8)	NEK negatif olgular n= 43 (%78,2)	KONTROL n= 48 (%100)	P1	P2	P3	P4
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	0. saat	10347,50± 2861,05 (5410-13900)	14886,98± 9052,50 (2850-47120)	11297,71± 3764,28 (1970-22710)	0,112	0,061	0,427	0,122
	12. saat	12555,00± 5594,99 (3330-22300)	13158,14± 7189,15 (2920-36580)			0,870		
	24. saat	11757,50± 4560,32 (5000-19120)	14740,70± 7581,22 (4750-33800)	11625,62± 2752,67 (5740-17350)	0,355	0,313	0,926	0,190
	48. saat	13911,67± 7318,67 (5580-33920)	16538,33 ± 14235,03 (2570-97000)			0,466		
MNS (mm ³)	0. saat	4932,50± 1867,97 (1540-7210)	8780,00± 7427,87 (1540-38610)	4185,63± 2716,10 (930-11000)	0,000	0,119	0,134	0,000
	12. saat	5577,50± 3110,24 (1200-10860)	7661,16± 6441,58 (580-30400)			0,501		
	24. saat	5738,33± 3433,20 (1550-11600)	8275,12 ± 6675,75 (1790-28470)	3970,83± 2181,22 (690-11120)	0,000	0,214	0,152	0,000
	48. saat	6799,17± 5884,38 (2580-22960)	7856,19 ± 5785,68 (1000-24550)			0,506		
Trombosit sayısı (/mm ³)	0. saat	221833± 1396467 (65000-474000)	227023 ± 143772 (13000-628000)	319312± 125295 (128000-552000)	0,003	0,967	0,021	0,002
	12. saat	226167± 167869 (38000-564000)	199535± 126086 (15000-509000)			0,927		
	24. saat	205167± 141968 (50000-448000)	208488 ± 157208 (13000-773000)	348021± 132088 (111000-684000)	0,000	0,951	0,005	0,000
	48. saat	233167± 173456 (21000-537000)	236071 ± 168244 (7000-818000)			0,860		
MPV (fL)	0. saat	10,8± 3,3 (6,5-16,3)	9,9± 2,3 (6,0-16,8)	10,83 ± 0,93 (9,0-13,1)	0,016	0,397	0,978	0,002
	12. saat	11,1± 3,1 (7,0-16,8)	9,7 ± 2,1 (6,0-14,1)			0,166		
	24. saat	11,1± 3,1 (7,7-16,8)	9,9 ± 2,0 (6,0-15,2)	10,92 ± 0,89 (9,0-13,0)	0,007	0,275	0,237	0,002
	48. saat	10,9± 2,9 (7,7-16,2)	9,6 ± 1,9 (6,0-14,1)			0,219		
CRP (mg/dl)	0. saat	34,67± 34,61 (3,10-102,00)	58,66 ± 67,01 (3,10-250,00)	3,20 ± 0,53 (3,03-6,08)	0,000	0,214	0,000	0,000
	12. saat	47,66± 51,22 (3,10-130,00)	61,05± 65,60 (3,10-238,00)			0,405		
	24. saat	35,19± 43,45 (3,10-121,00)	53,28± 68,80 (3,10-282,00)	3,14 ± 0,32 (3,03-4,87)	0,000	0,223	0,000	0,000
	48. saat	30,72 ± 32,67 (3,10-89,70)	45,47 ± 65,08 (3,10-281,00)			0,441		
PCT (ng/ml)	0. saat	10,7450± 24,22 (0,24-85,00)	11,75 ± 17,13 (0,15-85,00)	0,44 ± 0,66 (0,05-2,68)	0,000	0,360	0,000	0,000
	12. saat	10,06± 24,15 (0,15-85,00)	11,05 ± 16,2 (0,15-85,00)			0,250		
	24. saat	3,0550± 4,56 (0,19-15,10)	8,07± 11,88 (0,14-46,59)	0,32 ± 0,52 (0,04-2,72)	0,000	0,349	0,000	0,000
	48. saat	1,64± 1,34 (0,16-3,40)	4,93± 10,24 (0,08-44,66)			0,884		
IL-18 (ng/L)	0. saat	17,68± 19,94 (5,03-74,90)	18,88± 14,49 (2,38-68,32)	13,00 ± 11,83 (4,13-63,79)	0,049	0,381	0,725	0,012
	12. saat	29,11 ± 24,41 (3,15-78,42)	34,76 ± 26,17 (5,80-120,51)			0,415		

	24. saat	23,54 ± 23,55 (5,01-82,80)	25,49 ± 24,82 (5,25-113,31)	13,95 ± 11,95 (4,28-62,17)	0,015	0,555	0,241	0,004
	48. saat	36,96 ± 29,64 (8,97-105,91)	36,36 ± 31,89 (1,18-144,75)			0,823		

P1: NEK+ , NEK- ve KONTROL karşılaştırılması , P2: NEK+ ve NEK- karşılaştırılması,

P3: NEK+ ve KONTROL , P4: NEK- ve KONTROL karşılaştırılması

Sepsis grubunda nekrotizan enterokolit bulgusu saptanan 12 olgu (%21,8) nekrotizan enterokolit bulgusu saptanmayan diğer olgular (%78,2) ve kontrol grubu vakalarıyla kıyaslandığında beyaz küre sayısı dışında diğer tüm parametrelerde anlamlı fark bulunurken ($p < 0,05$), NEK saptanan ve saptanmayan vakalar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı ($p > 0,05$, $p > 0,017$). NEK saptanan vakalar ile kontrol grubu kıyaslandığında ise trombosit sayısı 24. saat ve CRP ve prokalsitonin için de 0. ve 24. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken IL-18 düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. NEK saptanmayan sepsis vakaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise beyaz küre sayısı dışında diğer tüm parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu ($p < 0,017$). (tablo 20)

Tablo 21. Sepsis grubundaki hastaların doğum ağırlıklarına göre değerlendirmesi

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	TARTI <1000gr (n=14) (%25)	TARTI 1000-1499gr (n=12) (%22)	TARTI 1500-2500gr (n=17) (%31)	TARTI >2500gr (n=12) (%22)	P1
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	0. saat	19173,57±12643,69 (5410-47120)	11849,17±115,60 (5770-25620)	12436,47±6268,35 (2850-25110)	11855,83±4306,96 (2930-18590)	0,375
	12. saat	18583,57±8404,34 (7500-36580)	12349,17±6353,96 (3330-26480)	9899,41±4781,84 (2920-19760)	11650,83±3855,40 (6470-19510)	0,015
	24. saat	17130,71±8323,07 (5000-33800)	15245,00±8210,80 (6400-31640)	12733,53±5120,18 (4750-25790)	11308,33±5992,53 (4840-27780)	0,175
	48. saat	17879,29± 7252,94 (5580-33920)	15446,67±7627,46 (7630-28970)	17343,75±21852,08 (2570-97000)	12365,00±4618,96 (6830-22540)	0,164
MNS (/mm ³)	0. saat	11887,14±10801,10 (1540-38610)	6686,67±4020,19 (2300-16790)	5938,82±4587,62 (1540-18440)	7425,83±3755,85 (1610-13730)	0,214
	12. saat	10705,71±7031,34 (1410-28530)	5416,67±4040,74 (1200-15790)	6097,65± 6822,78 (580-30400)	6485,00±2791,97 (3500-12510)	0,023
	24. saat	10874,29±7663,83 (2500-28470)	8191,67±7852,98 (1550-28320)	5912,35±3366,468 (2880-14430)	6136,67±4379,21 (2420-19340)	0,170
	48. saat	10935,00±6185,12 (2150-22960)	8033,33±7935,12 (1000-24550)	5211,88±3048,44 (1530-11210)	6555,83±3955,77 (1320-15580)	0,090
Trombosit sayısı (/mm ³)	0. saat	205428±133172 (73000-568000)	221666±140922 (13000-474000)	205000±132984 (44000-445000)	283583±164463 (43000-628000)	0,531
	12. saat	185071± 93645 (85000-420000)	204750±146439 (15000-496000)	196353±152560 (19000-564000)	242333±147249 (25000-509000)	0,691
	24. saat	183214±93980 (55000-380000)	217250±150852 (13000-476000)	181235±150965 (31000-561000)	264500±206686 (34000-773000)	0,572
	48. saat	190928±103995 (21000-379000)	205416±161052 (7000-485000)	236812±166292 (65000-567000)	315500± 220613 (25000-818000)	0,395
MPV (fL)	0. saat	10,9±2,7 (6,5-16,3)	9,8±2,1 (6,7-12,5)	10,2±2,9 (6,0-16,8)	9,4± 2,0 (6,8-12,3)	0,645
	12. saat	10,4±2,9	10,2±2,5	9,7±2,0	9,8±2,4	0,953

		(7,0-16,8)	(6,7-14,1)	(6,0-12,5)	(6,5-13,5)	
	24. saat	10,3±2,9 (7,2-16,8)	10,1± 2,0 (6,8-13,2)	10,1±2,1 (6,0-15,2)	10,0±2,5 (6,3-13,7)	0,974
	48. saat	10,3±2,4 (8,0-16,2)	10,6±1,9 (8,1-14,1)	9,6±2,1 (6,0-12,0)	9,2±2,3 (6,2-12,9)	0,476
CRP (mg/dl)	0. saat	33,97± 35,71 (3,10-102,00)	51,37±55,88 (3,30-194,00)	53,05±61,59 (3,10-215,00)	78,69±86,62 (7,80-250,00)	0,329
	12. saat	30,36± 36,22 (3,10-130,00)	64,81±71,93 (3,10-207,00)	51,56±47,42 (3,30-174,00)	92,38± 81,55 (7,50-238,00)	0,143
	24. saat	13,63 ± 9,11 (3,10-33,00)	64,06±73,64 (3,30-209,00)	46,58±36,92 (3,30-150,00)	79,62± 97,75 (3,10-282,00)	0,029
	48. saat	18,19± 23,26 (3,10-72,60)	50,59±71,29 (3,20-216,00)	35,54±35,89 (3,10-139,00)	70,66± 88,32 (3,10-281,00)	0,166
PCT (ng/ml)	0. saat	10,48± 22,26 (0,23-85,00)	18,00±26,12 (0,28-85,00)	11,41±15,62 (0,27-46,41)	6,98± 7,45 (0,15-23,72)	0,920
	12. saat	9,60± 22,21 (0,18-85,00)	19,72±25,50 (0,21-85,00)	8,33±11,35 (0,15-38,32)	6,91± 7,39 (0,15-20,80)	0,712
	24. saat	5,01± 9,03 (0,17-33,66)	11,45±15,63 (0,22-46,59)	6,58±10,45 (0,19-37,51)	5,64± 8,01 (0,14-25,11)	0,949
	48. saat	2,78± 3,92 (0,19-14,50)	6,29±13,36 (0,14-44,66)	4,85±10,92 (0,15-42,31)	3,11± 6,41 (0,08-21,95)	0,795
IL-18 (ng/L)	0. saat	9,19± 4,30 (5,03-16,94)	16,73±11,71 (6,35-49,70)	26,58±19,05 (2,38-74,90)	20,24± 17,21 (4,92-68,32)	0,010
	12. saat	21,89 ± 12,74 (4,97-54,78)	31,27±19,11 (3,15-60,70)	40,15± 32,25 (5,80-120,51)	39,97± 29,60 (10,48-110,42)	0,280
	24. saat	14,56 ± 11,07 (5,01-42,51)	25,43±29,96 (5,67-113,31)	31,93± 28,77 (5,74-96,64)	27,21± 21,11 (5,25-70,68)	0,197
	48. saat	33,74 ± 28,22 (8,97-105,91)	33,04±42,41 (1,18-144,75)	38,74±26,33 (3,80-87,40)	39,99± 31,15 (4,05-102,58)	0,336

P1: sepsis grubu tartılarına göre gruplandırılmış 4 farklı tartı grubunun karşılaştırılması

Sepsis grubundaki hastalar doğum ağırlıklarına göre 1000gr altı (n=11) (%23), 1000-1499gr (n=14) (%29), 1500-2500gr (n=15) (%31) ve 2500gr üstü (n=8) (%17) olarak subgruplara ayrılarak değerlendirildiğinde beyaz küre ve mutlak nötrofil sayısı 12. Saat, CRP 24.saat ve IL-18 için 0.saat sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Kontrol grubu da doğum ağırlıklarına göre 1000gr altı, 1000-1499gr, 1500-2500gr ve 2500gr üstü olarak subgruplara ayrılarak değerlendirildiğinde ise mutlak nötrofil sayısı 0. saat, ortalama trombosit hacmi 24. saat ve IL-18 için 24.saatlerde alınan sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. (tablo 21, tablo 22)

Tablo 22. Kontrol grubu doğum ağırlıklarına göre sonuçların değerlendirilmesi

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	TARTI <1000gr (n=11) (%23)	TARTI 1000-1499gr (n=14) (%29)	TARTI 1500-2500gr (n=15) (%31)	TARTI >2500gr (n=8) (%17)	P1
Beyaz küre sayısı (/mm³)	0. saat	9700,00±3131,10 (5560-14290)	10872,86±2544,56 (4740-14690)	12086,67±4565,16 (1970-22710)	12758,75±4391,22 (7630-19230)	0,367
	24. saat	11400,00±3781,57 (6770-16410)	11182,86±1908,31 (5740-13780)	12266,67±2757,08 (8480-17350)	11508,75±2666,83 (7620-15120)	0,877
MNS (/mm³)	0. saat	2428,18±2064,23 (930-7190)	3564,29±1833,33 (1360-6730)	6010,60±2950,49 (2200-11000)7	4267,50±2649,88 (1340-8930)	0,006

	24. saat	3336,36±2314,69 (690-8120)	3467,14±1707,77 (1280-8400)	4906,00±2485,92 (1440-11120)	3971,25±1871,08 (2510-8190)	0,250
Trombosit sayısı (/mm³)	0. saat	322000±111527 (128000-454000)	348214±156247 (148000-552000)	327800±110996 (146000-533000)	249125±100950 (131000-425000)	0,354
	24. saat	307181±108595 (111000-487000)	397857±147903 (180000-684000)	358600±137851 (145000-671000)	297125±104302 (181000-448000)	0,296
MPV (fL)	0. saat	11,1±0,8 (9,8-12,6)	11,0±0,7 (9,6-12,3)	10,7±1,1 (9,2-13,1)	10,2±0,8 (9,0-11,4)	0,144
	24. saat	11,4±0,6 (10,7-12,5)	11,0±0,7 (9,8-12,6)	10,8±1,0 (9,4-13,0)	10,3±0,9 (9,0-11,5)	0,037
CRP (mg/dl)	0. saat	3,43±0,93 (3,03-6,08)	3,20±0,52 (3,03-5,00)	3,08±0,03 (3,03-3,10)	3,09±0,02 (3,03-3,10)	0,608
	24. saat	3,20±0,55 (3,03-4,87)	3,16±0,36 (3,03-4,40)	3,08±0,03 (3,03-3,10)	3,09±0,02 (3,03-3,10)	0,551
PCT (ng/ml)	0. saat	0,23±0,16 (0,10-0,62)	0,39±0,55 (0,09-2,05)	0,69±0,92 (0,05-2,68)	0,35±0,67 (0,05-2,00)	0,609
	24. saat	0,20±0,13 (0,08-0,53)	0,29±0,53 (0,07-2,12)	0,48±0,74 (0,05-2,72)	0,23±0,34 (0,04-1,06)	0,513
IL-18 (ng/L)	0. saat	10,15±7,27 (4,63-30,13)	11,25±6,87 (4,13-26,59)	17,48±18,24 (4,56-63,79)	11,57±6,80 (5,77-25,61)	0,786
	24. saat	16,34±13,85 (4,67-45,00)	12,4900±7,11 (5,26-34,14)	17,42±15,69 (4,28-62,17)	6,73±0,91 (5,38-7,86)	0,038

P1 Kontrol grubu tartılarına göre gruplandırılmış 4 farklı tartı grubunun karşılaştırılması

Sepsis grubu doğum haftalarına göre 30 hafta altı (n=21) (%38), 30-37hafta arası (n=15) (%27) ve 37 hafta üstü (n=19) (%35) olarak ayrıldığında veriler arasında CRP 24. ve 48. saatler dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Kontrol grubunda ise haftalar arasında herhangi bir fark yoktu.(tablo 23)

Tablo 23. Sepsis grubundaki hastaların doğum haftalarına göre dağılımı

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	Gestasyon haftası < 30 hafta (n=21) (%38)	Gestasyon haftası 30-37 hafta (n=15) (%27)	Gestasyon haftası > 37 hafta (n=19) (%35)	P1
Beyaz küre sayısı (/mm³)	0. saat	15353,33±8835,87 (5770-35770)	12972,67±9969,88 (5410-47120)	13015,79±6236,27 (2850-25110)	0,554
	12. saat	15019,52±7046,33 (3330-30130)	12653,33±8208,50 (6380-36580)	11118,42±4873,23 (2920-19760)	0,185
	24. saat	16030,95±7525,30 (5000-31640)	13728,00±7275,30 (6680-33800)	12230,00±6261,75 (4750-27780)	0,221
	48. saat	17790,50±7466,63 (5580-33920)	18012,67±22468,26 (2570-97000)	12397,37±5074,54 (4920-23810)	0,068
MNS (/mm³)	0. saat	9095,71±6703,40 (1540-30760)	6890,67±9091,51 (2300-38610)	7492,63±4656,45 (1540-18440)	0,107
	12. saat	9052,38±6946,35 (1200-30400)	6309,33±6643,81 (1410-28530)	5874,74±3245,22 (580-12510)	0,168
	24. saat	9363,33±7213,90 (1550-28320)	6735,33±6554,13 (1790-28470)	6685,79±4268,82 (2420-19340)	0,440
	48. saat	10573,50±6979,44 (2150-24550)	5094,67±4589,47 (1000-18630)	6508,42±3724,73 (1320-15580)	0,021
Trombosit sayısı (/mm³)	0. saat	241761±143954 (13000-568000)	185800±116419 (28000-445000)	240000±157328 (43000-628000)	0,418
	12. saat	205380±125335 (15000-496000)	184267±138032 (15000-564000)	221947±147483 (25000-509000)	0,791
	24. saat	202857±135470	176267±116384	238053±192976	0,746

		(13000-476000)	(35000-448000)	(34000-773000)	
	48. saat	207700±131707 (7000-485000)	224067±158822 (14000-537000)	273579±206005 (25000-818000)	0,661
MPV (fL)	0. saat	10,6±2,3 (6,5-16,3)	9,9±2,7 (6,3-16,0)	9,6±2,6 (6,0-16,8)	0,258
	12. saat	10,5±2,5 (7,0-16,8)	10,0±2,5 (6,3-16,0)	9,5±2,2 (6,0-13,59)	0,523
	24. saat	10,4±2,4 (7,2-16,7)	10,3±2,4 (6,8-16,8)	9,7±2,3 (6,0-13,7)	0,682
	48. saat	10,7±2,2 (8,1-16,2)	9,9±2,0 (6,9-14,0)	9,2±2,2 (6,0-12,9)	0,189
CRP (mg/dl)	0. saat	37,20±47,71 (3,10-194,00)	53,69±59,40 (3,30-215,00)	71,13±74,82 (3,10-250,00)	0,118
	12. saat	45,18±55,50 (3,10-207,00)	52,17±60,53 (3,10-181,00)	76,32±69,51 (4,60-238,00)	0,117
	24. saat	33,74±53,27 (3,10-209,00)	46,04±54,31 (3,30-182,00)	68,15±78,49 (3,10-282,00)	0,036
	48. saat	29,35±50,48 (3,10-216,00)	36,34±50,99 (3,10-164,00)	60,33±71,70 (3,10-281,00)	0,045
PCT (ng/ml)	0. saat	15,22±24,75 (0,23-85,00)	10,07±16,92 (0,27-46,41)	8,52±10,64 (0,15-36,84)	0,732
	12. saat	14,94±24,99 (0,18-85,00)	8,89±13,73 (0,15-38,87)	7,81±9,91 (0,15-38,32)	0,718
	24. saat	8,39±12,28 (0,17-46,59)	6,42±12,29 (0,19-37,51)	5,77±8,17 (0,14-25,44)	0,609
	48. saat	4,54±10,27 (0,14-44,66)	4,92±11,38 (0,15-42,31)	3,43±6,26 (0,08-21,95)	0,715
IL-18 (ng/L)	0. saat	14,49±10,72 (5,03-49,70)	20,56±15,63 (2,38-50,21)	21,65±19,58 (4,57-74,90)	0,400
	12. saat	29,13±16,20 (3,15-60,70)	32,52±30,95 (4,97-120,51)	39,18±29,74 (7,73-110,42)	0,577
	24. saat	21,40±23,84 (5,47-113,31)	24,79±25,78 (5,01-96,64)	29,32±24,40 (5,25-82,80)	0,601
	48. saat	33,46±34,01 (1,18-144,75)	38,42±30,31 (7,88-105,91)	38,33±29,88 (3,80-102,58)	0,543

Tablo 24. Kontrol grubundaki olguların doğum haftalarına göre dağılımı

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	Gestasyon haftası <30 hafta (n=13) (%27)	Gestasyon haftası 30-37 hafta (n=27) (%56)	Gestasyon haftası >37 hafta (n=8) (%17)	P1
Beyaz küre sayısı (/mm³)	0. saat	9461,54±2626,32 (5560-12380)	11748,89±3832,19 (1970-22710)	12758,75±4391,22 (7630-19230)	0,121
	24. saat	10882,31±3792,19 (5740-16410)	12018,15±2169,03 (8480-17350)	11508,75±2666,83 (7620-15120)	0,426
MNS (/mm³)	0. saat	2360,77±1999,97 (930-7190)	5040,00±2678,43 (1360-11000)	4267,50±2649,888 (1340-8930)	0,003
	24. saat	2963,08±2077,87 (690-8120)	4455,93±2216,55 (1440-11120)	3971,25±1871,08 (2510-8190)	0,066
Trombosit sayısı (/mm³)	0. saat	327769±113192 (128000-454000)	336037±133714 (146000-552000)	249125±100950 (131000-425000)	0,214
	24. saat	340538±111016 (111000-487000)	366704±147427 (145000-684000)	297125±104302 (181000-448000)	0,488
MPV (fL)	0. saat	10,9±0,7 (9,8-11,9)	11,0±1,0 (9,2-13,1)	10,2±0,8 (9,0-11,4)	0,205
	24. saat	11,2±0,6 (10,2-12,3)	11,0±0,9 (9,4-13,0)	10,28±0,92 (9,0-11,5)	0,079
CRP (mg/dl)	0. saat	3,37±0,86 (3,03-6,08)	3,14±0,37 (3,03-5,00)	3,09±0,02 (3,03-3,10)	0,441

	24. saat	3,20±0,50 (3,03-4,87)	3,12±0,26 (3,03-4,40)	3,09±0,02 (3,03-3,10)	0,311
PCT (ng/ml)	0. saat	0,20±0,15 (0,05-0,62)	0,58±0,78 (0,06-2,68)	0,35±0,67 (0,05-2,00)	0,277
	24. saat	0,18±0,13 (0,06-0,53)	0,41±0,66 (0,05-2,72)	0,23±0,34 (0,04-1,06)	0,318
IL-18 (ng/L)	0. saat	10,86±8,24 (4,63-30,13)	14,45±14,28 (4,13-63,79)	11,57±6,81 (5,77-25,61)	0,542
	24. saat	14,74±10,92 (4,67-40,92)	15,71±13,54 (4,28-62,17)	6,73±0,91 (5,38-7,86)	0,015

Sepsis grubu doğum haftaları ve doğum tartılarına göre 30 hafta altı ve 1500gr altı (n=20) (%36), 30 hafta üstü ve 1500gr altı (n=6) (%11) ve 30 hafta üstü ve 1500gr üstü (n=28) (%51) şeklinde subgruplara ayrılarak (30 hafta altı 1500gr üstü 1 vaka olduğundan karşılaştırmada değerlendirme dışında tutuldu) karşılaştırıldığında mutlak nötrofil sayısı 48. saat ve IL-18 0.saat dışında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Aynı şekilde kontrol grubu subgrupları değerlendirildiğinde (30 hafta altı 1500 gr üstü 1 vaka olduğundan karşılaştırmada değerlendirme dışında tutuldu) mutlak nötrofil sayısı 0.saat ve ortalama trombosit hacmi 24.saat dışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (tablo 25, tablo 26)

Tablo 25. Sepsis grubu doğum haftaları ve doğum tartılarına göre subgrupların karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	Gestasyon haftası <30hf TARTI <1500gr n=20 (%36)	Gestasyon haftası >30hf TARTI <1500gr n=6 (%11)	Gestasyon haftası >30hf TARTI >1500gr n=28 (%51)	P1
Beyaz küre sayısı (/mm³)	0. saat	15425,00±9059,15 (5770-35770)	17020,00±15110,82 (5410-47120)	12134,64±5551,18 (2850-25110)	0,667
	12. saat	15141,00±7206,79 (3330-30130)	17590,00±10945,10 (7670-36580)	10553,93±4500,77 (2920-19760)	0,059
	24. saat	16169,50±7693,26 (5000-31640)	16563,33±10391,01 (6800-33800)	12103,93±5535,98 (4750-27780)	0,185
	48. saat	17790,50±7466,63 (5580-33920)	13310,00±6483,01 (7630-24980)	15210,00±16741,34 (2570-97000)	0,075
MNS (/mm³)	0. saat	9341,00±6780,16 (1540-30760)	9973,33±14098,76 (2300-38610)	6638,57±4310,52 (1540-18440)	0,267
	12. saat	7985,00±5060,31 (1200-18500)	9196,67±10097,26 (1410-28530)	5395,71±2905,62 (580-12510)	0,260
	24. saat	9687,50±7242,67 (1550-28320)	9465,00±9914,74 (1790-28470)	6116,79±3763,97 (2420-19340)	0,306
	48. saat	10573,50±6979,44 (2150-24550)	6336,67±6869,73 (1000-18630)	5787,86±3463,62 (1320-15580)	0,048
Trombosit sayısı (/mm³)	0. saat	234100±143234 (13000-568000)	142333±66389 (28000-198000)	231893±148852 (43000-628000)	0,285
	12. saat	210600±126228 (15000-496000)	139333±72406 (15000-224000)	219464±150582 (19000-564000)	0,482
	24. saat	211450±132988 (13000-476000)	157167±67819 (75000-256000)	222286±177222 (34000-773000)	0,791
	48. saat	207700±131707 (7000-485000)	164000±133315 (14000-379000)	270536±191739 (25000-818000)	0,393

MPV (fL)	0. saat	10,5±2,2 (6,5-16,3)	10,0±3,3 (6,7-16,0)	9,7±2,5 (6,0-16,8)	0,387
	12. saat	10,4±2,5 (7,0-16,8)	10,1±3,4 (6,7-16,0)	9,7±2,1 (6,0-13,5)	0,685
	24. saat	10,1±2,2 (7,2-16,7)	10,4±3,4 (6,8-16,8)	9,9±2,1 (6,0-13,7)	0,985
	48. saat	10,6±2,2 (8,1-16,2)	9,8±2,1 (8,0-14,0)	9,5±2,1 (6,0-12,9)	0,256
CRP (mg/dl)	0. saat	38,91±48,29 (3,10-194,00)	52,30±39,34 (14,10-117,00)	65,82±73,04 (3,10-250,00)	0,266
	12. saat	45,18±55,50 (3,10-207,00)	49,85±67,84 (3,10-181,00)	69,05±66,20 (3,30-238,00)	0,237
	24. saat	33,74±53,27 (3,10-209,00)	47,45±66,89 (3,30-182,00)	60,74±70,20 (3,10-282,00)	0,053
	48. saat	29,35±50,48 (3,10-216,00)	45,80±63,33 (3,30-164,00)	50,59±64,86 (3,10-281,00)	0,154
PCT (ng/ml)	0. saat	14,98±25,37 (0,23-85,00)	9,03±17,61 (0,36-40,50)	9,20±12,96 (0,15-46,41)	0,798
	12. saat	14,64±25,61 (0,18-85,00)	13,05±18,73 (0,28-38,87)	7,27±9,61 (0,15-38,32)	0,896
	24. saat	8,04±12,48 (0,17-46,59)	7,07±14,05 (0,34-32,19)	5,86±9,37 (0,14-37,51)	0,813
	48. saat	4,54±10,27 (0,14-44,66)	3,81±5,98 (0,25-14,26)	4,11±9,16 (0,08-42,31)	0,665
IL-18 (ng/L)	0. saat	13,61±10,18 (5,03-49,70)	9,52±3,66 (5,30-13,64)	23,67±18,54 (2,38-74,90)	0,038
	12. saat	28,84±16,57 (3,15-60,70)	17,48±13,30 (4,97-37,41)	40,26±31,18 (5,80-120,51)	0,143
	24. saat	21,25±24,45 (5,47-113,31)	14,00±11,19 (5,01-32,56)	30,18±26,01 (5,25-96,64)	0,168
	48. saat	33,99±34,81 (1,18-144,75)	31,49±37,66 (7,88-105,91)	39,84±28,22 (3,80-102,58)	0,225

Not: 30 hafta altı 1500 gr üstü 1 hasta olduğundan karşılaştırmada değerlendirme dışında tutuldu.

Tablo 26. Kontrol grubu haftalara ve doğum tartılarına göre subgrupların karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	Gestasyon haftası <30hf TARTI <1500gr n=12 (%25)	Gestasyon haftası >30hf TARTI <1500gr n=13 (%27)	Gestasyon haftası >30hf TARTI >1500gr n=22 (%46)	P1
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	0. saat	9263,33±2639,59 (5560-12380)	11366,15±2684,06 (4740-14690)	12342,27±4519,08 (1970-22710)	0,084
	24. saat	10925,00±3957,55 (5740-16410)	11604,62±1135,339 (10080-13780)	12077,27±2729,16 (7620-17350)	0,574
MNS (/mm ³)	0. saat	2043,33±1713,03 (930-7190)	4006,92±1777,57 (1360-6730)	5369,55±2978,25 (1340-11000)	0,001
	24. saat	2962,50±2170,26 (690-8120)	3822,31±1712,07 (1820-8400)	4654,09±2318,35 (1440-11120)	0,059
Trombosit sayısı (/mm ³)	0. saat	325833,33±117999,87 (128000-454000)	346692,31±155486,54 (174000-552000)	298136,36±114109,93 (131000-533000)	0,561
	24. saat	338000,00±115557,94 (111000-487000)	376384,62±157287,71 (180000-684000)	335681,82±131061,74 (145000-671000)	0,770
MPV (fL)	0. saat	10,93±0,65 (9,8-11,9)	11,2±0,8 (9,6-12,6)	10,6±1,1 (9,0-13,1)	0,096
	24. saat	11,22±0,61 (10,2-12,3)	11,2±0,8 (9,8-12,6)	10,6±1,0 (9,0-13,0)	0,028
CRP (mg/dl)	0. saat	3,40±0,90 (3,03-6,08)	3,21±0,54 (3,03-5,00)	3,08±0,03 (3,03-3,10)	0,559
	24. saat	3,21±0,52	3,1677±0,37191	3,08±0,03	0,425

		(3,03-4,87)	(3,03-4,40)	(3,03-3,10)	
PCT (ng/ml)	0. saat	0,21±0,16 (0,10-0,62)	0,42±0,56 (0,09-2,05)	0,60±0,85 (0,05-2,68)	0,921
	24. saat	0,19±0,13 (0,07-0,53)	0,31±0,55 (0,08-2,12)	0,40±0,64 (0,04-2,72)	0,993
IL-18 (ng/L)	0. saat	11,08±8,56 (4,63-30,13)	10,47±5,33 (4,13-26,59)	15,75±15,60 (4,56-63,79)	0,565
	24. saat	14,96±11,37 (4,67-40,92)	13,46±10,12 (5,26-45,00)	13,77±13,87 (4,28-62,17)	0,470

Not: 30 hafta altı 1500 gr üstü 1 vaka olduğundan karşılaştırmada değerlendirme dışında tutuldu.

Sepsis ve kontrol grubu vakaları gestasyon haftası 37 hafta altı ve üstüne göre doğum ağırlığı 1500gr altı ve üstü şeklinde karşılaştırıldığında IL-18 için sepsis grubunda 0.saat ve kontrol grubunda 24. saat değerlerinde anlamlı fark olduğu saptandı.(tablo 27)

Tablo 27. Sepsis grubu 37 hafta altı ve üstü, tartı 1500 gram altı ve üstüne göre gruplandırılmış tablo

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	1.Gestasyon haftası <37 hafta TARTI <1500gr n=26 (%47)	2.Gestasyon haftası <37hafta TARTI >1500gr n=10 (%18)	3.Gestasyon haftası >37 hafta TARTI >1500gr n=19 (%35)	P1
Beyaz küre sayısı (/mm³)	0. saat	15793,08±10416,76 (5410-47120)	10639,00±3300,61 (6100-16160)	13015,79±6236,27 (2850-25110)	0,432
	12. saat	15706,15±8033,61 (3330-36580)	9685,00±3496,15 (6380-17000)	11118,42±4873,23 (2920-19760)	0,044
	24. saat	16260,38±8161,18 (5000-33800)	11980,00±3690,57 (6680-20110)	12230,00±6261,75 (4750-27780)	0,182
	48. saat	16756,54±7381,23 (5580-33920)	21147,78±28801,52 (2570-97000)	12397,37±5074,54 (4920-23810)	0,162
MNS (/mm³)	0. saat	9486,92±8646,76 (1540-38610)	4771,00±2761,82 (2610-11760)	7492,63±4656,45 (1540-18440)	0,131
	12. saat	8264,62±6334,28 (1200-28530)	6986,00±8392,79 (2420-30400)	5874,74±3245,22 (580-12510)	0,357
	24. saat	9636,15±7715,98 (1550-28470)	4712,00±2084,36 (2880-10000)	6685,79±4268,82 (2420-19340)	0,171
	48. saat	9595,77±7055,08 (1000-24550)	4266,67±2331,69 (1530-9200)	6508,42±3724,73 (1320-15580)	0,111
Trombosit sayısı (/mm³)	0. saat	212923±134270 (13000-568000)	232800±140653 (44000-445000)	240000±157328 (43000-628000)	0,864
	12. saat	194154±118725 (15000-496000)	202900±160511 (19000-564000)	221947±147483 (25000-509000)	0,850
	24. saat	198923±122086 (13000-476000)	173200±143549 (31000-448000)	238053±192977 (34000-773000)	0,612
	48. saat	197615±130731 (7000-485000)	264111±168892 (89000-537000)	273579±206005 (25000-818000)	0,465
MPV (fL)	0. saat	10,4±2,5 (6,5-16,3)	10,4±2,6 (6,3-13,9)	9,6±2,6 (6,0-16,8)	0,446
	12. saat	10,3±2,7 (6,7-16,8)	10,2±1,9 (6,3-12,5)	9,5±2,2 (6,0-13,5)	0,619
	24. saat	10,2±2,4 (6,8-16,8)	10,7±2,2 (6,8-15,2)	9,7±2,3 (6,0-13,7)	0,398
	48. saat	10,4±2, (8,0-16,2)	9,9±2,1 (6,9-12,0)	9,2±2,17 (6,0-12,9)	0,273
CRP (mg/dl)	0. saat	42,00±45,99 (3,10-194,00)	49,46±69,94 (3,10-215,00)	71,13±74,82 (3,10-250,00)	0,183

	12. saat	46,26±57,14 (3,10-207,00)	53,71±59,40 (3,30-174,00)	76,32±69,51 (4,60-238,00)	0,114
	24. saat	36,90±55,55 (3,10-209,00)	45,10±48,61 (3,30-150,00)	68,15±78,49 (3,10-282,00)	0,048
	48. saat	33,15±52,81 (3,10-216,00)	30,03±43,93 (3,10-139,00)	60,33±71,70 (3,10-281,00)	0,055
PCT (ng/ml)	0. saat	13,79±23,81 (0,23-85,00)	11,59±16,84 (0,27-46,41)	8,52±10,64 (0,15-36,84)	0,997
	12. saat	14,27±23,85 (0,18-85,00)	7,61±10,06 (0,15-27,78)	7,81±9,91 (0,15-38,32)	0,905
	24. saat	7,84±12,51 (0,17-46,59)	6,99±11,78 (0,19-37,51)	5,77±8,17 (0,14-25,44)	0,949
	48. saat	4,388±9,43 (0,14-44,66)	5,541±13,83 (0,15-42,31)	3,43±6,26 (0,08-21,95)	0,589
IL-18 (ng/L)	0. saat	12,67±9,20 (5,03-49,70)	28,34±15,45 (2,38-50,21)	21,65±19,58 (4,57-74,90)	0,014
	12. saat	26,22±16,37 (3,15-60,70)	41,77±33,87 (5,80-120,51)	39,18±29,74 (7,73-110,42)	0,340
	24. saat	19,58±22,12 (5,01-113,31)	31,22±29,00 (5,74-96,64)	29,32±24,40 (5,25-82,80)	0,218
	48. saat	33,41±34,72 (1,18-144,75)	41,02±25,07 (12,30-87,40)	38,33±29,88 (3,80-102,58)	0,215

IL-18 0.saat 1-2 hafta subgrupları arasında **P=0,005**, IL-18 0.saat 1-3 subgruplar arası P=0,073, IL-18 0.saat 1-3 subgruplar arası P=0,073, 2-3 subgruplar arası p=0,164

Sepsis grubunda IL-18 0.saat verileri için gestasyon haftası <37hafta ve doğum tartısı <1500gr olan grup (n=26) (%47) ile gestasyon haftası <37hafta ve doğum tartısı >1500gr olan grup (n=10) (%18) karşılaştırıldığında **P=0,005** (anlamli fark) saptanırken, gestasyon haftası <37hafta ve doğum tartısı <1500gr olan grup ile gestasyon haftası >37hafta ve doğum tartısı >1500gr olan grup (n=19) (%35) karşılaştırıldığında P=0,073, gestasyon haftası <37hafta ve doğum tartısı >1500gr olan grup ile gestasyon haftası >37hafta ve doğum tartısı >1500gr olan grup karşılaştırıldığında ise p=0,164 saptandı.

Kontrol grubunda ise IL-18 24.saat verileri için her üç grup arasındaki fark anlamlı bulundu. Gestasyon haftası <37hafta ve doğum tartısı <1500gr olan grup (n=25) (%52) ile gestasyon haftası <37hafta ve doğum tartısı >1500gr olan grup (n=15) (%31) karşılaştırıldığında P=0,761 saptanırken, gestasyon haftası <37hafta ve doğum tartısı <1500gr olan grup ile gestasyon haftası >37hafta ve doğum tartısı >1500gr olan grup (n=8) (%17) karşılaştırıldığında **P=0,004**, gestasyon haftası <37hafta ve doğum tartısı >1500gr olan grup ile gestasyon haftası >37 hafta ve doğum tartısı >1500gr olan grup karşılaştırıldığında **P=0,011** saptandı. (tablo 28)

Tablo 28. Kontrol grubu gestasyon haftası 37 hafta altı ve üstü, doğum tartısı 1500gr altı ve üstüne göre gruplandırılmış tablo

Laboratuvar bulguları	Numune alım	1.Gestasyon haftası <37hf	2.Gestasyon haftası <37hf	3.Gestasyon haftası >37hf	P1
-----------------------	-------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	----

	zamanı	TARTI <1500gr (n=25) (%52)	TART I >1500gr (n=15) (%31)	TARTI >1500gr (n=8) (%17)	
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	0. saat	10356,80±2818,72 (4740-14690)	12086,67±4565,16 (1970-22710)	12758,75±4391,22 (7630-19230)	0,265
	24. saat	11278,40±2818,35 (5740-16410)	12266,67±2757,08 (8480-17350)	11508,75±2666,83 (7620-15120)	0,713
MNS (/mm ³)	0. saat	3064,40±1981,75 (930-7190)	6010,67±2950,49 (2200-11000)	4267,50±2649,89 (1340-8930)	0,008
	24. saat	3409,60±1953,60 (690-8400)	4906,00±2485,92 (1440-11120)	3971,25±1871,08 (2510-8190)	0,135
Trombosit sayısı (/mm ³)	0. saat	336680±136319 (128000-552000)	327800±110997 (146000-533000)	249125,00±100950,39 (131000-425000)	0,217
	24. saat	357960±137380 (111000-684000)	358600±137852 (145000-671000)	297125,00±104302,36 (181000-448000)	0,501
MPV (fL)	0. saat	11,1±0,8 (9,6-12,6)	10,7±1,1 (9,2-13,1)	10,2±0,8 (9,0-11,4)	0,068
	24. saat	11,2±0,7 (9,8-12,6)	10,8±1,0 (9,4-13,0)	10,3±0,9 (9,0-11,5)	0,026
CRP (mg/dl)	0. saat	3,30±0,72 (3,03-6,08)	3,08±0,03 (3,03-3,10)	3,09±0,02 (3,03-3,10)	0,463
	24. saat	3,19±0,44 (3,03-4,87)	3,08±0,03 (3,03-3,10)	3,09±0,02 (3,03-3,10)	0,364
PCT (ng/ml)	0. saat	0,32±0,42 (0,09-2,05)	0,69±0,92 (0,05-2,68)	0,35±0,67 (0,05-2,00)	0,454
	24. saat	0,25±0,40 (0,07-2,12)	0,48±0,74 (0,05-2,72)	0,23±0,34 (0,04-1,06)	0,403
IL-18 (ng/L)	0. saat	10,7652±6,92307 (4,13-30,13)	17,4767±18,23734 (4,56-63,79)	11,57±6,81 (5,77-25,61)	0,767
	24. saat	14,1824±10,54042 (4,67-45,00)	17,4200±15,68193 (4,28-62,17)	6,73±0,91 (5,38-7,86)	0,015

IL-18 24. saat için 1. hafta subgrupları -2. hafta subgrupları arasında P=0,761, IL-18 24. Saat için 1-3 hafta subgrupları arası **P=0,004**, IL-18 24.saat 2-3 hafta subgrupları arası **P=0,011**

Sepsis grubu vakalarının 38'inde (%30,9) kateter mevcutken 17'sinde (%69,1) yoktu. 1 vakada subkalvian, 1 vakada femoral ven kateteri mevcutken kateter bulunan diğer tüm vakalarda umbilikal ven kateteri mevcuttu. Ayrıca sepsis grubunda 1 vakada ventriküloperitoneal shunt kateteri ve 1 vakada da nefrostomi kateteri mevcuttu. Kontrol grubunda ise 26 (%54,2) vakada kateter mevcutken 22'sinde (%45,8) yoktu. Tüm vakaların toplamında %62,1 vakada kateter mevcuttu ve sepsis ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,119).

Sepsis grubunda 33 vakada ventilatör tedavisi uygulanırken (ventilatörde kalma gün sayısı ortalamaları 31,60±33,79 gün), 30 vakaya nazal CPAP desteği uygulandı (tedavi süresi ortalamaları 14,13±11,51 gün), 34 vakaya küvöz içi oksijen desteği uygulandı (tedavi süresi ortalamaları 20,76±16,09 gün).

Kontrol grubunda 9 vakada ventilatör tedavisi uygulanırken (ventilatörde kalma gün sayısı ortalamaları 11,78±11,86 gün), 23 vakaya nazal CPAP desteği uygulandı (tedavi

süresi ortalamaları $11,70 \pm 10,26$ gün), 39 vakaya küvöz içi oksijen desteği uygulandı (tedavi süresi ortalamaları $13,62 \pm 10,47$ gün).

Sepsis grubunda 47 vakada, postnatal 10.günden sonra yapılan tiroid fonksiyon testleri değerlendirmelerinde 11 vakanın TSH düzeyi >10 mIU/L saptandı ve tedavi başlandı.

Kontrol grubunda 33 vakada, postnatal 10.günden sonra yapılan tiroid fonksiyon testleri değerlendirmelerinde 1 vakanın TSH düzeyi >10 mIU/L saptandı ve tedavi başlandı.

Her iki grup arasında ventilatörde kalma süresi ($p=0,073$), nazal CPAP uygulama süresi ($p=0,413$) ve küvöz içi oksijen desteği uygulama süresi ($p=0,059$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tiroid fonksiyon testleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (fT4 için $p=0,561$, TSH için $p=0,101$).

Sepsis grubunda 55 hastanın 7'sine (%12,7) intravenöz immünglobulin tedavisi uygulandı.

Sepsis grubunda 9 hasta eksitus oldu (%16,4'ü, tüm vakaların %8,7'si). Bunların 5'i erken sepsis (ilk 4 günde) (tüm vakaların %4,8'i) iken 4'ü (tüm vakaların %3,8'i) geç sepsis vakasıydı. Çok geç sepsis grubunda eksitus görülmedi. Sepsis grubunda eksitus olan ve olmayan vakalar IL-18 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında (0., 12., 24. ve 48.saatler için p değeri sırasıyla 0,716; 0,982; 0,767; 0,601) istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Sepsis grubunda 15 kişide (%27,3) kolestaz bulgusu varken, %72,7 sinde (40kişi) kolestaz bulgusu yoktu. Kontrol grubunda ise hiçbir vakada kolestaz bulgusu saptanmadı. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Sepsis grubundaki 37 vakanın ekokardiyografik incelemesi yapıldı. 23'ünde (%62,2) (tüm sepsis vakalarının (%41,8'i) eşlik eden kardiyak bulgu saptanırken, 14'ünde (%37,8) normal idi. Kontrol grubunda ise 48 vakanın 18'inin yapılan ekokardiyografik incelemesinde 9'unda (%50) (tüm kontrol grubu vakalarının (%18,7'si) eşlik eden kardiyak bulgu saptanırken, 9'unda (%50) normal idi. Tüm vakaların toplamında %31,0 vakada eşlik eden kardiyak bulgu saptanırken, sepsis ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,391$).

Sepsis grubundaki 42 vakanın transfontanel ultrasonografik incelemesi yapıldı. 22'sinde (%52,4) (tüm sepsis vakalarının (%40'ı) eşlik eden kranial bulgu saptanırken (14'ünde bilateral periventriküler ekojenite artışı vardı, 1'inde intrakranial hemoraji gözlemlendi), 14'ünde (%47,6'sı) normal idi. Kontrol grubunda ise 48 vakanın 38'inin yapılan transfontanel ultrasonografik incelemesinde 3'ünde (%50) (tüm kontrol grubu vakalarının

(%6,2'si) eşlik eden kranial bulgu saptanırken, 35'inde (%92,1) normal idi. Tüm vakaların toplamında %24,2 vakada eşlik eden kranial bulgu saptanırken, sepsis ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$) (ki-kare testi).

Sepsis grubundaki 37 vakanın yapılan tüm abdomen ultrasonografik incelemesinde 13'ünde (%35,1) (tüm sepsis vakalarının %23,6'sı) eşlik eden abdominal patolojik bulgu saptanırken, 24'ünde (%64,9'u) normal idi. Kontrol grubunda ise 38 vakanın yapılan tüm abdomen ultrasonografik incelemesinde 7'sinde (%18,4) (tüm kontrol grubu vakalarının (%14,5'i) eşlik eden abdominal patolojik bulgu saptanırken, 31'inde (%81,6) normal idi. Tüm vakaların toplamında %19,4 vakada eşlik eden patolojik abdominal ultrasonografik bulgu saptanırken, sepsis ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,102$). Sepsis grubundaki 9 vakanın tüm abdomen ultrasonografik incelemesinde böbrek patolojisi saptandı (tüm sepsis vakalarının %16,3'ü).

Böbrek patolojisi açısından sepsis ve kontrol grubu arasında böbrek patolojisi olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında IL-18 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sepsis grubundaki 25 vakanın prematüre retinopatisi açısından takiplerinde yapılan göz muayenelerinde 4'ünde (%16,0) matür retina gelişimi saptanmışken, 21 vakanın (%84,0) prematüre retinopatisi açısından takibine devam edildi (tüm sepsis vakalarının (%38,1'i), 1 vakada prematüre retinopatisi geliştiğinden lazer tedavisi uygulandı, 2 hastada Z1E1 hemoraji gözlemlendi.

Kontrol grubunda ise 12 vaka (%25'i) prematüre retinopatisi açısından takibe alındı ve bunların sadece 1'inde zon 1'de vaskülarizasyon aşamasında idi.

Çalışmamıza dahil edilen tüm vakaların %35,9 'u prematüre retinopatisi açısından takibe alınmıştı ve 4'ünde matür retina gelişimi henüz yatmaktayken görülmüştü. Sepsis ve kontrol grubu arasında prematüre retinopatisi gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,142$).

Çalışmamızda IL-18 0.saat için cut off aralığı 11,35ng/L (duyarlılık %64, özgüllük % 69) (AUC: 0,627, $p=0,027$) ve IL-18 24.saat için cut off aralığı 12,56ng/L (sensitivitesi %64, spesifitesi % 71) (AUC: 0,662, $p=0,005$) olarak saptandı.

Çalışmamızda IL-18 0. saat ile IL-18 24. saat ($r=0,570$; $p=0,000$), CRP 24.saat ($r=0,240$; $p=0,015$), prokalsitonin 0.saat ($r=0,268$; $p=0,007$), prokalsitonin 24.saat ($r=0,224$; $p=0,024$), doğum tartısı ($r=0,261$; $p=0,008$) ve doğum boyu ($r=0,210$; $p=0,034$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Yani IL-18 24. saat,

CRP 0.saat, CRP 24.saat, prokalsitonin 0.saat, prokalsitonin 24.saat , doğum tartısı ve doğum boyu değerleri arttıkça İL18 0.saat değeri artmaktadır.

5. TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisinde erken tanı ve tedavinin doğru yönlendirilmesi temel amaçtır. Bebekteki klinik bulgu ve semptomlar ile yenidoğan sepsisinden şüphelenildiğinde tanıya yönelik tetkikler yapıldıktan ve kan kültürü ve diğer kültürler alındıktan sonra hemen tedaviye başlanmalıdır. Antibiyotiklerin uygun kullanımı hayat kurtarmak ve komplikasyonları azaltmak için önemlidir.

Aşıların geliştirilmesi, hiperimmünglobulinler ve neonatal sepsise neden olan spesifik patojenlere karşı sentetik monoklonal antikörlerin geliştirilmesiyle immünoterapideki ilerlemeler devam etmektedir. Ayrıca vücudun, ciddi doku hasarına neden olan kendi mediatörlerinden bazılarının bloke edilmesi üzerinde de çalışmalar mevcuttur (endotoksin inhibitörleri, sitokin inhibitörleri, nitrik oksit sentetaz inhibitörleri ve nötrofil adezyon inhibitörleri gibi).

Sepsis tanısında kullanılan yardımcı testlerin tek başlarına yeterli duyarlılık ve özgüllükleri yoktur. Bu hususta kıymetli sonuçları olan çok çalışma olsa da ideal sepsis belirteci olarak tanımlanan net bir molekül yoktur.Klinik bulguların ve beraberinde biyokimyasal belirteçlerin birlikte kullanılması halen önerilen en uygun yöntemdir.

İL-18'in sepsis tanılı olgulardaki değerlendirme değerini ölçmeye çalıştığımız çalışmamızda klinik ve laboratuvar ile sepsis tanısı koyduğumuz hastaların % 61,8'i erkek ve % 38,2'si kız bebek idi. % 65'ini ise gestasyon haftası <37 hafta yenidoğanlar oluşturdu. Hastaların %43,6'sında erken neonatal sepsis, %41,8'inde geç neonatal sepsis ve %14,5'inde çok geç neonatal sepsis vardı. Toplam erkek ve kız bebek oranı 0,98/1 idi. Demografik veriler ve risk faktörleri açısından sepsis ve kontrol grubu değerlendirildiğinde cinsiyet, eksitus ve erken membran rüptürü varlığında anlamlı fark vardı. Sepsis grubunda 9 vaka (% 16,4) eksitus oldu (çalışmaya alınan tüm vakaların %8,7'si idi) ve bunların 5'i (% 9,1) erken, 4'ü (%7,3) geç neonatal sepsis vakası idi. Çok geç başlangıçlı sepsis vakalarında eksitus olmadı. Eksitus olan vakaların 4'ü 1000gr altı iken, 1'i 1500gr, 2'si 1500-2500gr, 2'si >2500gr idi.

Erkek cinsiyeti de sepsis için bir risk faktörü olarak ilişkilendirilmekle birlikte bu sonucun nedenleri bilinmemektedir (8,61,176). Fakat bu fark düşük doğum ağırlıklı

bebeklerde bu denli belirgin değildir. Term erkek yenidoğanlarda daha sık sepsis görülmesinin nedeni çok açık olmamakla beraber X'e bağlı immünregülatör genlerle ilgili olabileceği kaydedilmiştir (174).

Bizim çalışmamızda da kliniğimizde sepsis tanısı alan hastalar rastgele dahil edilmesine rağmen sepsis grubunda erkek/kız oranının 1,6/1 olması ve erkeklerde daha fazla tespit edilmesi dikkat çekiciydi.

Grobmyer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, endotoksik bakteriyel lipopolisakkarit (1 veya 2 ng / kg), sağlıklı 5 yetişkine verilmiş ve takip eden 3, 12 ve 24 saat sonrasında ölçülen plazma IL-18'ini artırmak için yetersiz kaldığı görülmüştür (271). Bunun aksine, cerrahi yoğun bakım ünitesine kabulün ilk 96 saatinde ölçülen ortalama maksimal serum IL-18 düzeyinin, dokuz septik hastada (1122 ± 259 pg / ml), altı sağlıklı yetişkine (191 ± 42 pg / ml) kıyasla, yüksek olduğu saptanmıştır ($P < 0.01$). Septik hastalarda serum IL-18 konsantrasyonlarının, ölçülen diğer inflamatuvar mediatörlerle, yani tümör nekroz faktörü, IL-6, IL-10 veya sekretuar lökosit proteaz inhibitörü ile korelasyon göstermediği belirtilmiştir. Sonuçta, IL-18'in sağlıklı erişkinlerin serumunda saptanabildiğini ve sistemik enflamatuvar yanıtının bir bileşeni olduğu bildirilmiştir. Lipopolisakkarit dışındaki uyaranların, insan sepsisinde in vivo IL-18 üretimini indükleyebileceği belirtilmiştir. Deneysel endotoksemiyle düzeyler artmazken, cerrahi yoğun bakım ünitesindeki sepsisli hastalarda sağlıklı erişkinlere kıyasla belirgin şekilde yükseldiği saptanmıştır. Taniguchi ve ark. benzer şekilde dokuz sağlıklı erişkinde ortalama IL-18 plazma konsantrasyonunun 100 pg / ml olduğunu bildirmiştir (271). Enflamatuvar cevaplara aracılık ettiği düşünülen sitokinler arasında herhangi bir hastalık belirtisi olmaması durumunda kolaylıkla saptanabilen plazma seviyelerini gözlemlemek nadirdir. Dolaşımdaki IL-18'deki yükselmeler, akut lenfoblastik lösemi (300 ± 80 pg / ml) ve kronik miyelositik lösemi (400 ± 100 pg / ml) olan hastalarda da belgelenmiş, ancak ortalama düzeyler septik hastalarda ölçülen düzeyler kadar yüksek saptanmamıştır (1122 ± 259 pg / ml) (271). Aynı şekilde IL-18'in klirens mekanizması bilinmemektedir. Organ fonksiyon bozukluğu olan septik hastalarda azalmış klirens, serum düzeylerinde gözle görülür yükselmelere katkıda bulunmuş olabileceği belirtilmiştir (271).

Ayrıca, yetişkin sepsis hastalarında artmış IL-18 seviyeleri belgelenmiştir ve akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE) II skoru (45,46) ile ilişkili bulunmuştur (37).

Sepsis hastalarında hem IL-18 hem de IL-1 seviyeleri belirgin şekilde yükselmiştir (253). Dahası, hayatta kalamayan septik şoklu hastalarda hayatta kalanlardan daha yüksek

IL-18 düzeyleri gösterilmiştir (253).

Michelle ve arkadaşları yoğun bakım ünitesine girişten 24 saat sonra sepsis-şiddetli sepsis (n = 23) ve septik şok (n = 25) tanısı konan kritik hastaları ve kontrol grubunu (n = 17) değerlendirerek, enflamatuar mediatörlerin serum seviyelerini ölçülmüşler (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-18 ve nitrik oksit) (272). Sonuç olarak IL-18'in, insanlarda, hem ciddi sepsis hem de septik şoklu hastalarda IL-1 β 'dan bağımsız olarak mortalitenin önemli bir belirteci olduğunu göstermişlerdir. İnflamatuar yolağın inflamazom aktivasyonu ile yakından bağlantılı olmasına ve enfeksiyöz süreçte eşzamanlı salınmasına rağmen, IL-18'in diğer inflammatuar mediatörlerden, özellikle de IL-1 β 'dan bağımsız olarak doğrudan mortaliteyle ilişkili olduğu saptanmıştır (272).

Bizim çalışmamızda da serum IL-18 düzeyleri sepsis ve kontrol grubunda tespit edilmiştir ve her iki grup arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda human IL-18 kiti (Sun Red, Hu Tai Road, Baoshan District, Shanghai) kullanıldı ve IL-18 düzeyleri ng/L olarak ölçüldü. Testin hassasiyeti 0,537 ng/L ve tahlil aralığı 0,6 ng/L – 100 ng/L idi. Çalışmamızda serum IL-18 0.saat için cut off aralığı 11,35 ng/L (duyarlılık %64, özgüllük % 69) (AUC: 0,627, p=0,027) ve IL-18 24.saat için cut off aralığı 12,56 ng/L (sensitivitesi %64, spesifitesi % 71) (AUC: 0,662, p=0,005) olarak saptandı. Sepsis grubunda numune alım zamanına göre IL-18 ortalama değerleri 0.saat için 18,62 \pm 15,64 ng/L , 12.saat için 33,53 \pm 25,68 ng/L, 24. saat için 25,06 \pm 24,35 ng/L, 48.saat için ise 36,49 \pm 31,15 ng/L olarak saptandı. Kontrol grubunda ise numune alım zamanına göre IL-18 ortalama değerleri 0.saat 13,00 \pm 11,83 ng/L, 24. saat ortalama değeri 13,95 \pm 11,95 ng/L idi. Bu değerler erişkin çalışmasındakine göre daha düşük gözükmeyle birlikte neonatal sepsiste IL-18 'in kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Kanai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Crohn hastalığı'nda iltihaplı intestinal mukozadaki makrofajların / dendritik hücrelerin IL-18 ürettiğini göstermiştir (273). Esasen aktive makrofajlar / dendritik hücrelerden köken alan ve lokal olarak üretilen IL-18'in intestinal mukozal lenfositler için potent bir düzenleyici büyüme faktörü olabileceğini göstermişlerdir. Böylece, IL-18'in Crohn hastalığı'nda kronik bağırsak enflamasyonuna katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (273).

Melissa ve arkadaşları, IL-18'in NEK'de bağırsak patolojisine katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek için, yenidoğan sıçanlarda deneysel NEK geliştirerek yaptıkları çalışmada, IL-18'in yükseldiğini göstermişlerdir. Böylece IL-18'in deneysel NEK patogeneğinde önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir (274).

Çalışmamızda ise sepsis grubunda nekrotizan enterokolit bulgusu saptanan 12 olgu (%21,8) nekrotizan enterokolit bulgusu saptanmayan 43 olgu (%78,2) ve kontrol grubu vakalarıyla kıyaslandı. Her üç grup arasında beyaz küre sayısı dışında diğer tüm parametrelerde (MNS, trombosit sayısı, MPV, CRP, prokalsitonin, IL-18) anlamlı fark bulunurken NEK saptanan ve saptanmayan vakalar arasında anlamlı herhangi bir fark olmadığı saptandı ($p>0,05$, $p>0,017$). NEK saptanan vakalar ile kontrol grubu kıyaslandığında ise trombosit sayısı 24.saat ve CRP ve prokalsitonin için de 0. ve 24. saat değerlerinde anlamlı fark saptanırken IL-18 düzeyleri için anlamlı bir fark saptanmadı. NEK saptanmayan sepsis vakaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise beyaz küre sayısı dışında diğer tüm parameterelerde (MNS, trombosit sayısı, MPV, CRP, prokalsitonin, IL-18) yine anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,017$).

Cui ve arkadaşları, altmış hastayı (19-62 yaş aralığında) trombositopeni olan 28 ciddi sepsis hastası ve 32 trombositopeni bulunmayan ciddi sepsis hastası olarak iki grubu ayırarak araştırmışlardır (275). Sonuçlar, trombositopeni olan şiddetli sepsis hastalarında IL-18'in miRNA (mikro RNA) ekspresyonu ve plazma konsantrasyonunun, trombositopeni olmayan şiddetli sepsisli hastalardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (sırasıyla $P = 0.015$ ve $P = 0.034$) (275).

Bizim çalışmamızda ise sepsis grubu hastalarında trombositopenisi olan ve olmayan vakalar arasında IL-18 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Cusumano ve arkadaşları deneysel GBS enfeksiyonunda IL-18'in rolünü araştırmışlardır (276). GBS ile septik hale getirilen yenidoğan farelerinden alınan plazma örneklerinde başlangıç değerlerine kıyasla IL-18 seviyelerinin belirgin olarak yükseldiği tespit edilmiştir. IL-18'in nötralizasyonunun, mortaliteyi ve bakteri yükünü önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir ($P < 0.05$). Buna karşılık, rekombinant IL-18'in (rIL-18) GBS öncesi veya sonrasında verilmesinin, dalak hücrelerinde IFN- γ üretiminin artmasıyla ilişkili olarak sağkalımı arttırdığı ve kan koloni sayısını azalttığı bildirilmiştir (276). Rekombinant IL-18'in faydalı etkileri, nötralize edici anti-IFN- γ monoklonal antikorların verilmesiyle engellenmiş, böylece IL-18'in etkilerine IFN- γ 'nın aracılık ettiği belirtilmiştir. Sonuçta, endojen IL-18'in, GBS hastalığında konakçı savunma faktörü olarak önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymuşlardır (276). Rekombinant IL-18'in tek başına veya recombinant IL-12 ile kombinasyon halinde uygulanmasının neonatal yaşa bağlı IFN- γ yanıtlarındaki defektlerin düzeltilmesi için yararlı olabileceği belirtilmiştir. IL-18'in bakteriyel enfeksiyonlar sırasında önemli bir doğal bağışıklık faktörü olduğu düşüncesini vurgulamışlardır (276).

Anakinra, IL-1 sinyalini bloke eder ve romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıklara sahip hastaları tedavi etmek için kullanılır ve anti-IL-18 antikorlarını nötralize etmek, Crohn hastalığının klinik çalışmalarındadır (253). Anakinra kullanılarak yapılan klinik çalışmalarda IL-1'in sinyalizasyonunun nötralize edilmesi hayatta kalımı biraz artırırken, IL-18'in nötralizasyonu şimdiye kadar sadece bir strateji olarak önerilmiştir (253).

IL-18 aktivitesini azaltma stratejileri IL-18'e yönelik monoklonal antikorlar, kaspaz-1'in nötralizasyonu ve IL-18 reseptör zincirlerine karşı bloke edici antikorları içerir (236).

Kaspaz-1 'e müdahale edilmesi veya IL-18 bağlayıcı proteinin uygulanması yoluyla IL-18'in biyolojik olarak nötralizasyonu umut verici bir terapötik yaklaşım olarak ilan edilmiştir. Ancak akut enflamasyonlu hastalıklarda tam potansiyelini değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (253,255).

Çalışmamızda IL-18 0.saat için cut off aralığı 11,35ng/L (duyarlılık %64, özgülük % 69) (AUC: 0,627, p=0,027) ve IL-18 24.saat için cut off aralığı 12,56ng/L (sensitivitesi %64, spesifitesi % 71) (AUC: 0,662, p=0,005) olarak saptandı.

Çalışmamızda IL-18 0. saat ile IL-18 24. saat (r=0,570; p=0,000), CRP 24.saat (r=0,240; p=0,015), prokalsitonin 0.saat (r=0,268; p=0,007), prokalsitonin 24.saat (r=0,224; p=0,024), doğum tartısı (r=0,261; p=0,008) ve doğum boyu (r=0,210; p=0,034) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Yani IL-18 24. saat, CRP 0.saat, CRP 24.saat, prokalsitonin 0.saat, prokalsitonin 24.saat , doğum tartısı ve doğum boyu değerleri arttıkça IL18 0.saat değeri artmaktadır.

Bizim çalışmamızda sepsis grubunda 9 hasta eksitus oldu (sepsis grubunun % 16,4'ü, tüm vakaların %8,7'si). Bunların 5'i erken sepsis (ilk 7 günde) iken 4'ü geç sepsis vakasıydı. Çok geç sepsis grubunda eksitus görülmedi. Sepsis grubunda eksitus olan ve olmayan vakalar IL-18 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı.

NICHHD (National Institute of Child Health and Human Development) (Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişim Merkezi) Yenidoğan Araştırma Ağı verilerine göre, geç başlangıçlı sepsis ilk ataklarının yaklaşık % 70'i Gram pozitif bakterilerden kaynaklanmaktadır; en sık görülen patojenler koagülaz negatif stafilkoklardır (Gram pozitif enfeksiyonların% 68'inde ve tüm enfeksiyonların% 48'inde) (8). Bunu S. aureus (% 8), Enterococcus türleri (% 3) ve GBS (% 2) izlemekteydi. Gram negatif organizmalar geç başlangıçlı yenidoğan sepsisinin % 18'inden sorumlu tutulmuştur. Geriye kalan% 12'lik kısımda ise etken patojen fungal organizmalar olup bunların da çoğunda Candida albicans

(% 6) rol almaktaydı. Geç başlangıçlı sepsis (7-89 gün) ortalama insidansı % 0.24 (% 95 CI 0.17-0.30); Afrika'da (% 0.71,% 95 CI 0.38-1.04) en yüksek değere ulaşılmış ve onu Amerika izlemiştir (% 0.31,% 95 CI 0.16-0.89) (8).

Çalışmamızda sepsis grubunda kan kültürlerindeki 21 üremenin 9'u erken sepsis, 10'u geç sepsis, 2'si çok geç sepsis vakası idi. Sepsis grubunda kanda üreyen mikroorganizmaların %25'i MRSE iken bunu E. faecium (%15), Klebsiella pneumonia (%10), Acinetobacter baumannii (%10), MSSE (%10), Alfa hemolitik streptokok (%5), Klebsiella oxytoca (%5), S.aureus (%5), Metisilin dirençli S. capitis (%5), Enterobacter cloacae (%5), Candida kefir (%5) izledi.

Kan dışı diğer numunelerden alınan kültürlerin ise %69'u kateter kültürü idi [(MRSE (%18,8), A. Baumannii (%18,8), Enterococcus faecium (%12,5), Klebsiella pneumonia (%6,3), Klebsiella oxytoca (%6,3), Candida kefir (%6,3)]. Geri kalan %13'ünde beyin omurilik sıvısı kültürü (%6,5 A. Baumannii, %6,5 E.faecalis) , %12'sinde cilt yara sürüntüsü kültürü (%6 Staph. Sciuri ve %6 E.faecalis), %6'sında ise idrar kültüründe (Klebsiella pneumonia) üreme oldu.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden biri de IL-18'in ilk 12. saatteki kan düzeyinin gerek sepsis grubunda, gerekse kontrol grubunda değerlendirilememesidir. Yarılanma ömrü ve hızlı klirensi değerlendirildiğinde sepsis tanı anında veya tanıyı takip eden 12 saat içindeki IL-18 kan düzeyinin değerlendirilmesi yönünde ileri çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen vakaların yaşları 0 ile 82 gün arasında değişmekte olup klinik sepsis tanısı almış olan 55 olgu sepsis grubunu oluşturmakta ve klinik sepsis şüphesi yada bulgusu olmayan 48 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Gestasyon haftaları 23-40 gebelik haftası arasında olup ortalama gebelik haftası sepsis grubu için $32,09 \pm 4,91$ hafta ve kontrol grubu için $32,21 \pm 3,80$ hafta idi. Ortalama doğum ağırlıkları sepsis grubunda $1821,91 \pm 998,50$ gram ve kontrol grubunda $1647,08 \pm 824,30$ gramdı. Klinik olarak sepsis tanısı alan 55 hastanın 34'ü (% 61,8) erkek, 21'i (% 38,2) kız ve 48 kontrol grubununun 17'si (% 35,4) erkek, 31'i (%64,6) kız idi.
2. Sepsis ve kontrol grubundaki hastalar hematolojik bulguları [beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı (MNS), trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV)], serum C reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve (human) IL-18 düzeyleri açısından numune alım zamanlarıyla birlikte değerlendirildiğinde beyaz küre sayısı dışında diğer tüm parametrelerde sepsis ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Numune alım zamanlarına göre sepsis grubu değerlendirildiğinde ise serum C reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve IL-18 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
3. Hastalardan sepsis kliniği yada şüphesi olan yenidoğanlardan 0., 12., 24. ve 48. saatlerde hemogram (beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi), CRP, prokalsitonin ve IL-18 düzeyi çalışılarak kontrol grubuyla (sepsis grubundaki vakaların gestasyon haftası ve postnatal yaşına uyan günlerdeki sepsis kliniği yada şüphesi olmayan olgulardan seçildi) karşılaştırıldı. Sepsis için ilk tetkikler alındıktan sonra hastaların ampirik antibiyoterapisine başlandı. Sepsis grubunda 24 hasta erken sepsis (0-7gün) (sepsis grubunun %43,6'sı, tüm vakaların %23,3'ü) , 23 hasta geç sepsis (8-30gün) (sepsis grubunun %41,8'i, tüm vakaların 22,3'ü) ve 8 hasta çok geç sepsis (> 30gün) (sepsis grubunun %14,5, tüm vakaların %7,7'si) grubundaydı.
4. Sepsis grubunda kandaki 21 üremenin 9'u erken sepsis (% 42,9) , 10'u geç sepsis (% 47,6) , 2'si çok geç sepsis (% 9,5) vakası idi. Sepsis grubunda tüm kültür pozitif sonuçlar değerlendirildiğinde (n=24, sepsis grubunu %43,6'sı) 8 vaka erken sepsis

(tüm sepsis vakalarının % 14,5'i), 13 vaka geç sepsis (tüm sepsis vakalarının % 23,6'sı), 3 vaka çok geç sepsis (tüm sepsis vakalarının % 5,5'i) idi.

5. Sepsis grubunda kanda üreyen mikroorganizmaların %25'i MRSE iken bunu E. faecium (%15), Klebsiella pneumonia (%10), Acinetobacter baumannii (%10), MSSE (%10), Alfa hemolitik streptokok (%5), Klebsiella oxytoca (%5), S.aureus (%5), Metisilin dirençli S. capitis (%5), Enterobacter cloacae (%5), Candida kefir (%5) izledi. Kan dışı diğer numunelerden alınan kültürlerin ise %69'u kateter kültürü idi [(MRSE (%18,8), A. Baumannii (%18,8), Enterococcus faecium (%12,5), Klebsiella pneumonia (%6,3), Klebsiella oxytoca (%6,3), Candida kefir (%6,3)]. Geri kalan %13'ünde beyin omurilik sıvısı kültürü (%6,5 A. Baumannii, %6,5 E.faecalis) , %12'sinde cilt yara sürüntüsü kültürü (%6 Staph. Sciri ve %6 E.faecalis), %6'sında ise idrar kültüründe (Klebsiella pneumonia) üreme oldu.
6. Sepsis ve kontrol grupları arasında demografik olarak (ağırlık, gebelik haftası, postnatal yaş, doğum şekli, anne yaşı) istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak toplam popülasyonda erkek/kız oranı 51/52 olmasına rağmen sepsis grubunda erkek cinsiyet oranı fazla idi (%61,8). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.
7. Sepsis grubunda 30 hastada (%55'i) herhangi bir numune alım zamanında trombosit sayısı $<150000/\text{mm}^3$ idi, 25 hastada (%45'i) trombosit sayısı normal idi ($>150000/\text{mm}^3$). Çalışmamızda sepsis grubunda trombositopenisi olan ve olmayan hastalar arasında herhangi bir numune alım zamanı için IL-18 düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı (IL-18 0.saat $p= 0,735$; İL-8 12.saat $p=0,826$; IL-18 24.saat $p=0,793$, IL-18 48.saat $0,761$). Aynı şekilde şiddetli sepsis için daha anlamlı olan trombosit sayısı $<100000/\text{mm}^3$ olarak sepsis hastaları (20 hastada (%36) trombosit sayısı $<100000/\text{mm}^3$ iken, 35'inde (%64) $>100000/\text{mm}^3$ idi) tekrar değerlendirildiğinde de IL-18 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (IL-18 0.saat $p= 0,401$; İL-8 12.saat $p=0,700$; IL-18 24.saat $p=0,806$, IL-18 48.saat $0,834$).
8. Sepsis ve kontrol grubu vakaları postnatal yaşlarına göre erken sepsis için ilk 4 günde tanı alanlar baz alınarak tekrar değerlendirildi. Sepsis vakalarında erken (0-4gün) , geç (5-30gün) ve çok geç (> 30 gün) sepsis evrelemesi olarak yapılan karşılaştırmada ise 48.saatteki beyaz küre değerleri ve ortalama trombosit hacmi (tüm zamanlarda), CRP 0. ve 12. Saatlerde alınan değerler, IL-18 0.saatteki değerlerde anlamlı fark saptandı.
9. Kontrol grubunda prokalsitonin ve IL-18 düzeylerinde, prokalsitonin için ilk 30 güne kadar olan sonuçlarda ve IL-18 için ilk 4 güne kadar olan sonuçlarda anlamlı fark olması dikkat çekici idi. Bununla birlikte IL-18 ilk 4 gün ve 30. günden sonraki

sonuçlar arasında 0.saatlerde (P=0,053) ve 24.saatlerde (P=0,315) ayrıca, 5-30 gün ile 30.günden sonraki sonuçlar arasında da 0.saatlerde (P=0,516) ve 24. saatlerde (p=0,037) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

10. Sepsis grubundaki kültür pozitif ve kültür negatif vakalar ile kontrol grubundaki vakalar arasında her üç grup karşılaştırıldığında 0. ve 24. saatlerdeki CRP, prokalsitonin ve IL-18 düzeyleri arasında belirgin fark vardı. Ancak kültür pozitif ve kültür negatif sepsis vakaları arasında yapılan karşılaştırmada CRP ve prokalsitonin düzeylerindeki fark anlamlı iken IL-18 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Aynı şekilde kültür pozitif vakalar ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada da CRP ve prokalsitonin düzeylerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı iken IL-18 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,017, p>0,05).
11. IL-18 0.saat için kültür negatif (31 olgu) ve kontroller (48 olgu) arasındaki cut off değeri 11,35 (duyarlılık %71, zgllk % 69) (AUC: 0,674, p=0,009) saptanırken, IL-18 24.saat için kültür negatif (31 olgu) ve kontroller (48 olgu) arasındaki cut off değeri 12,56 (duyarlılık %68, zgllk % 71) (AUC: 0,655, p=0,020) saptandı.
12. Sepsis grubunda nekrotizan enterokolit bulgusu saptanan 12 olgu (%21,8), bulgu saptanmayan diğer olgular (%78,2) ve kontrol grubu vakalarıyla kıyaslandığında beyaz küre sayısı dışında diğer tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05). Ancak, NEK saptanan ve saptanmayan vakalar arasında fark olmadığı saptandı (p>0,05, p>0,017). NEK saptanan vakalar ile kontrol grubu kıyaslandığında ise trombosit sayısı 24.saat ve CRP ve prokalsitonin için de 0. ve 24. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken IL-18 düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. NEK saptanmayan sepsis vakaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise beyaz küre sayısı dışında diğer tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.
13. Sepsis grubundaki hastalar doğum ağırlıklarına göre 1000gr altı (n=11, %23), 1000-1499gr (n=14, %29), 1500-2500gr (n=15, %31) ve 2500gr üstü (n=8, %17) IL-18 için 0.saat sonuçlarında anlamlı fark olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise IL-18 için 24.saatlerdeki sonuçlarda anlamlı fark vardı.
14. Sepsis grubu doğum haftalarına göre 30 hafta altı (n=21, % 38), 30-37 hafta arası (n=15, % 27) ve 37 hafta üstü (n=19, % 35) olarak ayrıldığında veriler arasında CRP 24. ve 48. saatler dışında anlamlı bir fark bulunmadı. Kontrol grubunda ise haftalar arasında herhangi bir fark yoktu.

15. Sepsis ve kontrol grubu vakaları gestasyon haftası 37 hafta altı ve üstüne göre doğum ağırlığı 1500gr altı ve üstü şeklinde karşılaştırıldığında IL-18 için sepsis grubunda 0. saat ve kontrol grubunda 24. saat değerlerinde anlamlı fark olduğu saptandı.
16. Sepsis grubu vakalarının 38'inde (%30,9) kateter mevcutken 17'sinde (%69,1) yoktu. . Kontrol grubunda ise 26 (%54,2) vakada kateter mevcutken 22'sinde (%45,8) yoktu. Tüm vakaların toplamında %62,1 vakada kateter mevcuttu ve sepsis ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,119).
17. Her iki grup arasında ventilatörde kalma süresi (p=0,073), nazal CPAP uygulama süresi (p=0,413) ve küvöz içi oksijen desteği uygulama süresi (p=0,059) açısından anlamlı fark bulunmadı.
18. Sepsis grubunda 9 hasta eksitus oldu (%16,4'ü, tüm vakaların %8,7'si). Bunların 5'i erken sepsis (ilk 4 günde) (tüm vakaların %4,8'i) iken 4'ü (tüm vakaların %3,8'i) geç sepsis vakasıydı. Çok geç sepsis grubunda eksitus görülmedi. Sepsis grubunda eksitus olan ve olmayan vakalar IL-18 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında (0.,12.,24. Ve 48. saatler için p değeri sırasıyla 0,716 ; 0,982; 0,767; 0,601) istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.
19. Sepsis grubunda 15 kişide (%27,3) kolestaz bulgusu varken, %72,7 sinde (40kişi) kolestaz bulgusu yoktu. Kontrol grubunda ise hiçbir vakada kolestaz bulgusu saptanmadı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000).
20. Sepsis grubundaki 37 vakanın ekokardiyografik incelemesinde 23'ünde (%62,2) (tüm sepsis vakalarının (%41,8'i) eşlik eden kardiyak bulgu saptanırken, 14'ünde (%37,8) normal idi. Kontrol grubunda ise 48 vakanın 18'inin yapılan ekokardiyografik incelemesinde 9'unda (%50) (tüm kontrol grubu vakalarının (%18,7'si) eşlik eden kardiyak bulgu saptanırken, 9'unda (%50) normal idi. Tüm vakaların toplamında %31,0 vakada eşlik eden kardiyak bulgu saptanırken, sepsis ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,391).
21. Sepsis grubundaki 42 vakanın transfontanel ultrasonografik incelemesinde, 22'sinde (%52,4) (tüm sepsis vakalarının (%40'ı) eşlik eden kranial bulgu saptanırken, 14'ünde (%47,6'si) normal idi. Kontrol grubunda ise 48 vakanın 38'inin yapılan transfontanel ultrasonografik incelemesinde 3'ünde (%50) (tüm kontrol grubu vakalarının (%6,2'si) eşlik eden kranial bulgu saptanırken, 35'inde (%92,1) normal idi. Tüm vakaların toplamında %24,2 vakada eşlik eden kranial bulgu saptanırken, sepsis ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000) (ki-kare testi).
22. Sepsis grubundaki 37 vakanın yapılan tüm abdomen ultrasonografik incelemesinde

13'ünde (%35,1) (tüm sepsis vakalarının %23,6'sı) eşlik eden abdominal patolojik bulgu saptanırken, 24'ünde (%64,9'u) normal idi. Kontrol grubunda ise 38 vakanın yapılan tüm abdomen ultrasonografik incelemesinde 7'sinde (%18,4) (tüm kontrol grubu vakalarının (%14,5'i) eşlik eden abdominal patolojik bulgu saptanırken, 31'inde (%81,6) normal idi. Tüm vakaların toplamında %19,4 vakada eşlik eden patolojik abdominal ultrasonografik bulgu saptanırken, sepsis ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,102$). Sepsis grubundaki 9 vakanın tüm abdomen ultrasonografik incelemesinde böbrek patolojisi saptandı (tüm sepsis vakalarının %16,3'ü). Böbrek patolojisi açısından sepsis ve kontrol grubu arasında böbrek patolojisi olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında IL-18 düzeyleri istatistiksel olarak açısından anlamlı fark bulunmadı.

23. Sepsis grubundaki 25 vakanın prematüre retinopatisi açısından takiplerinde yapılan göz muayenelerinde 21 vakanın (%84,0) prematüre retinopatisi açısından takibine devam edildi (tüm sepsis vakalarının (%38,1'i), 1 vakada prematüre retinopatisi geliştiğinden lazer tedavisi uygulandı, 2 hastada Z1E1 hemoraji gözlemlendi. Kontrol grubunda ise 12 vaka (%25'i) prematüre retinopatisi açısından takibe alındı ve bunların sadece 1'inde zon 1'de vaskülarizasyon aşamasında idi. Çalışmamıza dahil edilen tüm vakaların %35,9 'u prematüre retinopatisi açısından takibe alınmıştı ve 4'ünde matür retina gelişimi henüz yatmaktayken görülmüştü. Sepsis ve kontrol grubu arasında prematüre retinopatisi gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,142$).
24. Çalışmamızda IL-18 0.saat için cut off aralığı 11,35ng/L (duyarlılık %64, özgüllük %69) (AUC: 0,627, $p=0,027$) ve IL-18 24.saat için cut off aralığı 12,56ng/L (sensitivitesi %64, spesifitesi %71) (AUC: 0,662, $p=0,005$) olarak saptandı.
25. Çalışmamızda IL-18 0. saat ile IL-18 24. saat ($r=0,570$; $p=0,000$), CRP 24.saat ($r=0,240$; $p=0,015$), prokalsitonin 0.saat ($r=0,268$; $p=0,007$), prokalsitonin 24.saat ($r=0,224$; $p=0,024$), doğum tartısı ($r=0,261$; $p=0,008$) ve doğum boyu ($r=0,210$; $p=0,034$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Yani IL-18 24. saat, CRP 0.saat, CRP 24.saat, prokalsitonin 0.saat, prokalsitonin 24.saat , doğum tartısı ve doğum boyu değerleri arttıkça IL18 0.saat değeri artmaktadır.
26. Çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden biri de IL-18'in ilk 12. saatteki kan düzeyinin gerek sepsis grubunda, gerekse kontrol grubunda değerlendirilememesidir. Yarılanma ömrü ve hızlı klirensi değerlendirildiğinde sepsis tanı anında veya tanıyı takip eden 12 saat içindeki IL-18 kan düzeyinin değerlendirilmesi yönünde ileri çalışmalara ihtiyaç

olduğuna inanıyoruz.



KAYNAKLAR

1. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ., Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis, *Pediatr Clin North Am* 2013; 60:367-89.
2. R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra et al., "Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. 1992," *Chest*, vol. 136, no. 5, supplement, p.e28, 2009.
3. B. Goldstein, B. Giroir, and A. Randolph, "International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics," *Pediatric Critical Care Medicine*, vol. 6, no. 1, pp. 2–8, 2005.
4. B. J. Stoll, "The global impact of neonatal infection," *Clinics in Perinatology*, vol. 24, no. 1, pp. 1–21, 1997.
5. Alonso Zea-Vera and Theresa J. Ochoa, Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis, *Journal of Tropical Pediatrics*, 2015, 61, 1–13
6. Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F9–14.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Sa'nchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127: 817–26.
8. Francesca Cortese, Pietro Scicchitano , Michele Gesualdo, Antonella Filaninno, Elsa De Giorgi, Federico Schettini et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review, *Pediatrics and Neonatology*: 2016:Aug;57(4):265-73.
9. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr., Smith PB et al. M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2012; 88(Suppl 2):S69-74.
10. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17:638-80.
11. Beena G. Sood, Seetha Shankaran, Robert L. Schelonka, Shampa Saha, Danny K.

- Benjamin Jr, Pablo J. Sanchez, Ira Adams-Chapman et al. Cytokine profiles of preterm neonates with fungal and bacterial sepsis. *Clin Microbiol Rev* Pediatric Research Volume 72, Number 2, August 2012; p. 212-220; doi:10.1038/pr.2012.56
12. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005; 116:595-602.
 13. Kari A. Simonsen, Ann L. Anderson-Berry, Shirley F. Delair, H. Dele Davies, Early-Onset Neonatal Sepsis, Divisions of Infectious Diseases and Neonatology, Department of Pediatrics, Omaha, Nebraska, USA, January 2014 Volume 27 Number 1 *Clinical Microbiology Reviews* p. 21-47
 14. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379: 2151-61.
 15. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, et al. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005; 365:891-900.
 16. Wang H, Liddell CA, Coates MM, et al. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384:957-79.
 17. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(3 Suppl): S45-9.
 18. Juliana Reis Machado, Danilo Figueiredo Soave, Marcos Vinícius da Silva, Liliana Borges de Menezes, Renata Margarida Etchebehere et al. Neonatal Sepsis and Inflammatory Mediators, *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*, 2014(1):269681 December 2014.
 19. Balk RA: Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations, *Crit Care Clin* 2000;16(2):179-92.
 20. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, *Crit Care Med* 2003;31(4):1250-6.
 21. VARDAR Fadıl, Sepsis ve septik şok epidemiyolojisi ve tanımlamalar, *ANKEM Derg* 2009;23(Ek 2):254-257
 22. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP et al: A controlled clinical trial of high-dose

- methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med* 1987; 317(11):653-8.
23. Goldstein B, Giroir B, Randolph A: International Consensus Conference on Pediatrics sepsis, *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):2-8.
24. Karaböcüoğlu M: Yenidoğan sonrası çocuklarda sepsis değerlendirme ve tedavi, 3. Uludağ Pediatri Kış Kongresi 2007, *Kongre özet kitabı, Güncel Pediatri* 2007;5:132-7.
25. Alhan E: Sepsiste tanı ve klinik, *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2007;1(Özel sayı 1):66-72.
26. Kurt C: Sepsis ile ilişkili tanımlar, epidemiyoloji, insidans ve klinik, “Güncel Bilgiler Işığında Sepsis”, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No.51,s.17-26, İstanbul (2006).
27. Yurdakök M. Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Taburcu Olduktan Sonra İzlemi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003; 25(1): 71-115
28. Canbak Y. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda mortalite ve morbidite oranları. *Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Uzmanlık Tezi*, İstanbul 2009.
29. T. Özdoğan, Esin Yıldız Aldemir, Sultan Kavuncuoğlu. Orta Derece ve Geç Prematüre Bebekler ve Sorunları *İKSST Derg* 6(2):57-64, 2014
30. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118:1207-14.
31. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd H. Intrauterin growth as estimated from liveborn birthweight data at 24-42 weeks of gestation. *Pediatrics* 32:793-800, 1963
32. B. Goldstein, B. Giroir, and A. Randolph, “International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics,” *Pediatric Critical Care Medicine*, vol.6, no.1, pp.2–8, 2005.
33. R. N. Celes, C. M. Prado and M. A. Rossi, “Sepsis: going to the heart of the matter,” *Pathobiology*, vol.80, no.2, pp.70–86, 2012.

34. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:379–90.
35. Malek A, Sager R, Kuhn P, et al. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36: 248-255.
36. Behrman Kliegman Jenson, *Nelson Pediatri* (Çev: Teoman Akçay), cilt 1 s.624-625, 17.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.
37. Stephen F. Kingsmore, Neil Kennedy, Henry L. Halliday, Jennifer C. Van Velkinburgh, Shengiang hong et al. Identification of Diagnostic Biomarkers for Infection in Premature Neonates, *Molecular & cellular proteomics*, 2008 Oct;7(10):1863-75.
38. McGuire, W., Clerihew, L., and Fowle, P. W. Infection in the preterm infant. *BMJ Clin. Res. Ed.* (2004) 329, 1277–1280
39. Stoll, B. J., Hansen, N., Fanaroff, A. A., Wright, L. L., Carlo, W. A. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* (2002) 110, 285–291
40. Baltimore, R. S. Neonatal sepsis: epidemiology and management. *Paediatr. Drugs* (2003) 5, 723–740
41. Polin, R. A. The “ins and outs” of neonatal sepsis. *J. Pediatr.* (2003) 143, 3–4
42. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect* 2014; 68: S24–32.
43. Birju A Shah and James F Padbury Neonatal sepsis an old problem with new insights *Virulence* 5:1, 170–178; January 1, 2014.
44. Ali Bülent Cengiz Yenidoğan Sepsisinde Değerlendirme ve Yönetim *J Curr Pediatr* 2007; 5:126-131
45. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children* (11th ed) Philadelphia: *Mosby*, 2004: 545-561.
46. Behrman Kliegman Jenson, *Nelson Pediatri* (Çev: Teoman Akçay), cilt 1 s.628, 17.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.
47. Sagori Mukhopadhyay and Karen M. Puopolo, Risk Assessment in Neonatal Early-Onset Sepsis *Semin Perinatol.* 2012 December; 36(6): 408–415.

48. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Tausch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Tausch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn* (8th ed) Philadelphia: *Elsevier Inc.*, 2005: 551-577.
49. Benirschke K. Routes and types of infection in the fetus and the newborn. *AMA J Dis Child* 1960; 99: 714e21.
50. Cagno CK, Pettit JM, Weiss BD. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: updated CDC guideline. *Am Fam Physician* 2012; 86: 59e65.
51. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics*. 2000; 105:21–26.
52. Weston EY, Pondo T, Lewis MM, et al. The Burden of Invasive Early-onset Neonatal Sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30:937–941.
53. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1–36.
54. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, et al. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F4–8.
55. Zaidi AKM, Thaver D, Ali SA, et al. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(1 Suppl): S10–8.
56. Downie L, Armiento R, Subhi R, et al. Community acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics—systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2013; 98:146–54.
57. Zaidi AKM, Huskins WC, Thaver D, et al. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 2005; 365:1175–88.
58. Ganatra HA, Zaidi AKM. Neonatal infections in the developing world. *Semin Perinatol* 2010; 34:416–25.
59. Benjamin Jr DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117:84e92.

60. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics* 2001; 108:1094-8.
61. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013; 10:e1001502
62. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:547e56
63. Imperi M, Gherardi G, Berardi A, et al. Invasive neonatal GBS infections from an area-based surveillance study in Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17:1834–9.
64. Hood M, Janney A, Dameron G. Beta hemolytic streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82:809e18.
65. Tomlinson MW, Schmidt NM, Rourke JW Jr, McDonald J. Rectovaginal *Staphylococcus aureus* colonization: is it a neonatal threat? *Am J Perinatol.* 2011; 28:673–6.
66. Baker CJ, Barrett FF. Group B streptococcal infections in infants. The importance of the various serotypes. *JAMA* 1974;230:1158e60
67. Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol.* 1996; 87:188–94.
68. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. VIP Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:1354–60.
69. Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn, Baker CJ, Byington CL, Polin RA. Policy statement Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics* 2011; 128:611e6.
70. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG.. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2008 121:689–696. [PubMed: 18381532]
71. Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am. J. Perinatol.* 2013 30:131–142.
72. Tsai CH, Chen YY, Wang KG, Chen CY, Chen CP. Characteristics of early-onset neonatal sepsis caused by *Escherichia coli*. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012; 51:26–30.

73. Moulin-Schouleur M, Schouler C, Tailliez P, Kao MR, Bre'e A, Germon P, et al. Common virulence factors and genetic relationships between O18:K1:H7 *Escherichia coli* isolates of human and avian origin. *J Clin Microbiol* 2006; 44:3484e92.
74. Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE, Martell-Cleary P, Reingold A, Schuchat A. Risk factors for invasive, early-onset *Escherichia coli* infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use. *Pediatrics*. 2006; 118: 570–6. [PubMed: 16882809]
75. Bauserman MS, Laughon MM, Hornik CP, Smith PB, Benjamin DK, Jr, Clark RH, Engmann C, Cohen-Wolkowicz M. 2013. Group B Streptococcus and *Escherichia coli* infections in the intensive care nursery in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 32:208–212.
76. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK. 2002. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N. Engl. J. Med.* 347:240–247.
77. CDC. From the Centers for Disease Control. Foodborne listeriosis--United States, 1988-1990. *JAMA*. 1992; 267:2446–8.
78. Schlech WF 3rd. Foodborne listeriosis. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:770–5.
79. Mümine Yavuz, Mihriban Korukluoğlu *Listeria monocytogenes*'in Gıdalardaki Önemi ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri *U. Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2010, Cilt 24, Sayı 1, 1-10
80. Gellin BG, Broome CV, Bibb WF, Weaver RE, Gaventa S, Mascola L. 1991. The epidemiology of listeriosis in the United States-1986. Listeriosis Study Group. *Am. J. Epidemiol.* 133:392–401.
81. Goulet V, Hedberg C, Le Monnier A, de Valk H. 2008. Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries. *Emerg. Infect. Dis.* 14:734–740.
82. Niels le Souef P, Walters BN. 1981. Neonatal listeriosis: a summer outbreak. *Med. J. Aust.* 2:188–191.
83. Miyairi I, Berlingieri D, Protic J, Belko J. Neonatal invasive group A streptococcal disease: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:161e5.
84. Lloreda-García JM, Martínez-Ferrández C, Gil-Sánchez S, Susmozas-Sánchez J. Cerebritis and cerebral abscess due to *Streptococcus pneumoniae* in a newborn. *Rev*

- Neurol* 2013; 56:543e4.
85. Prommalikit O, Mekmullica J, Pancharoen C, Thisyakorn U. Invasive pneumococcal infection in neonates: 3 case reports. *J Med Assoc Thai*. 2010; 93(Suppl 5):S46–8.
 86. Malhotra A, Hunt RW, Doherty RR. Streptococcus pneumoniae sepsis in the newborn. *J Paediatr Child Health*. 2012; 48:E79–83.
 87. Gomez M, Alter S, Kumar ML, Murphy S, Rathore MH. Neonatal Streptococcus pneumoniae infection: case reports and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18:1014–8.
 88. Appelbaum PC, Friedman Z, Fairbrother PF, Hellmann J, Hallgren EJ. Neonatal sepsis due to group G streptococci. *Acta Paediatr Scand*. 1980; 69:559–62.
 89. West PW, Al-Sawan R, Foster HA, Electricwala Q, Alex A, Panigrahi D. Speciation of presumptive viridans streptococci from early onset neonatal sepsis. *J Med Microbiol*. 1998; 47:923–8.
 90. Dobson SR, Baker CJ. Enterococcal sepsis in neonates: features by age at onset and occurrence of focal infection. *Pediatrics*. 1990; 85:165–71.
 91. Ault KA. Vaginal flora as the source for neonatal early onset Haemophilus influenzae sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13:243.
 92. De Silva GD, Kantzanou M, Justice A, Massey RC, Wilkinson AR, Day NP, et al. The ica operon and biofilm production in coagulase-negative Staphylococci associated with carriage and disease in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002; 40:382e8
 93. Didier C, Streicher MP, Chognot D, et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. *Eur J Pediatr*. 2012; 171:681–7.
 94. Lim WH, Lien R, Huang YC, et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2012; 53:228–34.
 95. Shane AL, Hansen NI, Stoll BJ, et al. Methicillin-resistant and susceptible Staphylococcus aureus bacteremia and meningitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012; 129:e914–22.
 96. Jiang Z, Ye GY. 1:4 matched case-control study on influential factor of early onset neonatal sepsis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17:2460e6.
 97. Cheung GY, Otto M. Understanding the significance of Staphylococcus

- epidermidis bacteremia in babies and children. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:208e16.
98. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28:1052–6.
99. Drudy D, Mullane NR, Quinn T, Wall PG, Fanning S. Enterobacter sakazakii: an emerging pathogen in powdered infant formula. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:996–1002.
100. Tresoldi AT, Padoveze MC, Trabasso P, et al. Enterobacter cloacae sepsis outbreak in a newborn unit caused by contaminated total parenteral nutrition solution. *Am J Infect Control*. 2000; 28:258–61.
101. Bell Y, Barton M, Thame M, Nicholson A, Trotman H. Neonatal sepsis in Jamaican neonates. *Ann Trop Paediatr*. 2005; 25:293–6.
102. Leibovitz E, Flidel-Rimon O, Juster-Reicher A, et al. Sepsis at a neonatal intensive care unit: a four-year retrospective study (1989–1992). *Isr J Med Sci*. 1997; 33:734–8.
103. Hunter CJ, Bean JF. 2013. Cronobacter: an emerging opportunistic pathogen associated with neonatal meningitis, sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 33:581–585.
104. Stoll BJ, Hansen N. 2003. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol*. 27:293–301.
105. Neu N, Malik M, Lunding A, et al. Epidemiology of candidemia at a Children's hospital, 2002 to 2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28:806–9.
106. Chitnis AS, Magill SS, Edwards JR, Chiller TM, Fridkin SK, Lessa FC. Trends in Candida central line-associated bloodstream infections among NICUs, 1999–2009. *Pediatrics*. 2012; 130:e46–52.
107. Bliss JM, Wong AY, Bhak G, et al. Candida virulence properties and adverse clinical outcomes in neonatal candidiasis. *J Pediatr*. 2012; 161:441–7 e2.
108. Roque H, Abdelhak Y, Young BK. 1999. Intra amniotic candidiasis. Case report and meta-analysis of 54 cases. *J Perinat Med*. 27:253–262.
109. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. 2000. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines. *Pediatrics* 105:438–444.
110. Pinninti SG, Angara R, Feja KN, Kimberlin DW, Leach CT, Conrad DA, McCarthy CA, Tolan RW, Jr. 2012. Neonatal herpes disease following maternal

- antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series. *J. Pediatr.* 161:134–138.e3.
111. Pinninti SG, Kimberlin DW. 2013. Neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatr. Clin. North Am.* 60:351–365.
112. Baldwin S, Whitley RJ. 1989. Intrauterine herpes simplex virus infection. *Teratology* 39:1–10.
113. Monif GR, Kellner KR, Donnelly WH, Jr. 1985. Congenital herpes simplex type II infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 152:1000–1002.
114. Hutto C, Arvin A, Jacobs R, Steele R, Stagno S, Lyrene R, Willett L, Powell D, Andersen R, Werthammer J. 1987. Intrauterine herpes simplex virus infections. *J. Pediatr.* 110:97–101
115. Toth C, Harder S, Yager J. 2003. Neonatal herpes encephalitis: a case series and review of clinical presentation. *Can. J. Neurol. Sci.* 30:36–40.
116. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001. 108:230–238.
117. Whitley R, Arvin A, Prober C, Burchett S, Corey L, Powell D et al. 1991. A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection. Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N. Engl. J. Med.* 24:444–449.
118. Abzug MJ, Levin MJ, Rotbart HA. 1993. Profile of enterovirus disease in the first two weeks of life. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 12:820 – 824..
119. Nizet V, Klein JO. 2011. Enterovirus and parechovirus infections, p 756–799. In Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA (ed), *Infectious diseases of the fetus and newborn, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA*
120. Jones MJ, Kolb M, Votava HJ, Johnson RL, Smith TF. 1980. Intra-uterine echovirus type II infection. *Mayo Clin. Proc.* 55:509–512.
121. Verboon-Macielek MA, Groenendaal F, Hahn CD, Hellmann J, van Loon AM, Boivin G, de Vries LS. 2008. Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann. Neurol.* 64:266 – 273.
122. Wolthers KC, Benschop KS, Schinkel J, Molenkamp R, Bergevoet RM, Spijkerman IJ et al. 2008. Human parechoviruses as an important viral cause of sepsis like illness and meningitis in young children. *Clin. Infect. Dis.* 47:358–363.
123. Strong BS, Young SA. 1995. Intrauterine coxsackie virus, group B type 1,

- infection: viral cultivation from amniotic fluid in the third trimester. *Am. J. Perinatol.* 12:78–79
124. Gül HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pasha A. Üçüncü trimester hamilelerde vaginal grup B streptokok kolonizasyonu. *Klinik Derg* 2005; 18: 27-29.
125. Karaeminoğulları M, Memiş S. Üçüncü trimester gebelerde hızlı tarama testi ile Grup B Streptokok kolonizasyonunun saptanması. *Klinik Derg* 1992; 5: 99-100.
126. Campbell JR, Hillier SL, Krohn MA, Ferrieri P, Zaleznik DF, Baker CJ. 2000. Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery. *Obstet. Gynecol.* 96:498–503.
127. Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, Sikes RK, Hightower A, Plikaytis B, Broome CV. 1990. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J. Infect. Dis.* 162:672–677.
128. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med.* 1976; 294:753–756.
129. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-959.
130. Le Doare K, Heath P. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine* 2013; 31:D7e12.
131. Fishman SG, Gelber SE. Evidence for the clinical management of chorioamnionitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012; 17:46–50.
132. Lookwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction preterm delivery. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1995 ; 38/4 : 675-687.
133. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004; 50: 279-287.
134. Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (5th ed) Vol. 1. Philadelphia: Saunders, 2004: 929-966.
135. Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, et al. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol.* 1998; 91:725– 729.
136. Alexander JM, McIntire DM, Leveno KJ. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. *Obstet Gynecol.* 1999; 94:274–278.
137. Scott JR, Disaina J, Hammond JB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and*

- Gynecology* (7th ed). 1994; 305-316.
138. Gabbe SG, Neebly JR, Simpson JL. *Obstetrics*; Normal and problem pregnancies (3th ed). 1996; 743-820
 139. Blanc WA. Pathways of fetal and early neonatal infection. Viral placentitis, bacterial and fungal chorioamnionitis. *J Pediatr*. 1961;59:473–496
 140. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed) Philadelphia: *Saunders*, 2004: 623-640.
 141. Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. In: Ovalı F. *Yenidoğan Enfeksiyonları* (1.baskı).
 142. St. Geme Jr Jw, Murray DL , Carter J, et. al. Perinatal infection after prolonged after membranes : an analysis of risk and management. *J. Pediatr*, 1984; 104: 608-613.
 143. Annagür A, Örs R. Yenidoğan sepsisi. *Selçuk Pediatri* 2013;1(1):1-11
 144. Boyer KM, Gadzala CA, Burd LI, et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I epidemiologic rationale. *J Infect Dis*. 1983; 148:795–801.
 145. Naeye RL. Causes of excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary tract infections, *N.England J Med.*, 1979;86:759-65
 146. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset Group B streptococcal sepsis: estimation off odds ratios by critical literature review. *Pediatrics*,1999;103(6): e77
 147. Pass MA, Gray BM, Khare S, Dillon HC. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. *J Pediatr*. 1979; 95:437–443
 148. Persson K, Bjerre B, Elfstrom L, Polberger S, Forsgren A. Group B streptococci at delivery: high count in urine increases risk for neonatal colonization. *Scand J Infect Dis*. 1986;18:525–531
 149. Gerards LJ, Cats BP, Hoogkamp-Korstanje JA. Early neonatal group B streptococcal disease: degree of colonisation as an important determinant. *J Infect*. 1985;11:119–124
 150. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, et al. Evaluation of Universal Antenatal Screening for Group B Streptococcus. *N Engl J Med*. 2009;360:2626– 2636.
 151. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations--United States,

- 2003-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56:701–705.
152. Meyn LA, Moore DM, Hillier SL, et al. Association of sexual activity with colonization and vaginal acquisition of group B Streptococcus in nonpregnant women. *Am J Epidemiol.* 2002; 155:949–957.
153. Morven S. Edwards, Posnatal bacterial infections, *Neonatal-Perinatal Medicine* (7th ed) Avroy A. Fanaroff, Richard J. Martin(eds). 2002; 706-718.
154. Wynn JL, Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37:307e37.
155. Kumar S, Ingle H, Prasad DV, Kumar H. Recognition of bacterial infection by innate immune sensors. *Crit Rev Microbiol.* 2012
156. Kollmann TR, Crabtree J, Rein-Weston A, et al. Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. *J Immunol.* 2009; 183:7150–60.
157. Belderbos ME, Levy O, Stalpers F, Kimpen JL, Meyaard L, Bont L. Neonatal plasma polarizes TLR4-mediated cytokine responses towards low IL-12p70 and high IL-10 production via distinct factors. *PLoS One.* 2012; 7:e33419. [PubMed: 22442690]
158. Guilmot A, Hermann E, Braud VM, Carlier Y, Truyens C. Natural killer cell responses to infections in early life. *J Innate Immun.* 2011; 3:280–8.
159. Tolar J, Hippen KL, Blazar BR. Immune regulatory cells in umbilical cord blood: T regulatory cells and mesenchymal stromal cells. *Br J Haematol.* 2009; 147:200-6.
160. Sautois B, Fillet G, Beguin Y. Comparative cytokine production by in vitro stimulated mononucleated cells from cord blood and adult blood. *Exp Hematol.* 1997; 25:103–8.
161. Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *J Pediatr.* 2010; 156:S8–15.
162. Hogasen AK, Overlie I, Hansen TW, Abrahamsen TG, Finne PH, Hogasen K. The analysis of the complement activation product SC5 b-9 is applicable in neonates in spite of their profound C9 deficiency. *J Perinat Med.* 2000; 28:39–48.
163. Suzuki-Nishimura T, Uchida MK. Binding of spin-labeled fatty acids and lysophospholipids to hydrophobic region of calmodulin. *J Biochem.* 1991; 110:333–8.

164. Joyner JL, Augustine NH, Taylor KA, La Pine TR, Hill HR. Effects of group B streptococci on cord and adult mononuclear cell interleukin-12 and interferon-gamma mRNA accumulation and protein secretion. *J Infect Dis* 2000; 182(3):974-7.
165. Rowen JL, Smith CW, Edwards MS. Group B streptococci elicit leukotriene B4 and interleukin-8 from human monocytes: neonates exhibit a diminished response. *J Infect Dis* 1995; 172(2):420-6.
166. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 7st Ed. Philadelphia: *Elsevier Saunders*, 2011: 222-75.
167. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Verylow birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002e2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:635e9.
168. Fahri Ovalı, Bakteriel Enfeksiyonlar, *Neonatoloji*, Türkan Dağoğlu, Fahri Ovalı, Nedim Samancı, 2000, sayfa: 679-95.
169. E.Y. Aldemir ve ark., Erken Membran Ruptürünün Term ve Preterm Yenidoğanlarda Sepsis Morbidite ve Mortalitesine Etkisi *JOPP Derg* 2(2):65-70, 2010
170. Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients. *Semin Perinatol* 1996; 20:401-8
171. Malek A. Ex vivo human placenta models: transport of immunoglobulin G and its subclasses. *Vaccine*. 2003; 21:3362-4.
172. Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011; 128:e1155-1163.
173. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No.1, Neonatal sepsis. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2002; 6: 5-11.
174. Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. In: Dağoğlu T, Ovalı F. (Eds): *Neonatoloji* (2.baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007; 765-810.
175. Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. In: Ovalı F. Yenidoğan Enfeksiyonları (1.baskı). *İstanbul medikal yayıncılık*, 2006; 109-249.

176. Satar M, Ozlu F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *Turk J Pediatr* 2012; 54:449e57.
177. Bonadio WA, Hennes H, Smith D, Ruffing R, Melzer-Lange M, Lye P, Isaacman D. Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:111-4.
178. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991; 18:361-81.
179. Gleason CA, Devaskar SU, Avery ME. Avery's diseases of the newborn / [edited by] Christine A. Gleason, Sherin U. Devaskar. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2012.
180. Behrman Kliegman Jenson, Nelson Pediatri (Çev: Teoman Akçay), cilt 1 s.631 kutu 91-2, 17.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.
181. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact. *Pediatrics* 2010; 125:1031e41.
182. Sharma R, Tepas JJ, Hudak ML, Wludyka PS, Mollitt DL, Garrison RD, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005; 40:371-6.
183. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, Pieper P, Teng RJ, Raja S, Sharma M. Neonatal gut injury and infection rate: impact of surgical debridement on outcome. *Pediatr Surg Int* 2005; 21:977-82.
184. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR et al.; Bloodstream infections in very low birth weight infants with intestinal failure. *J Pediatr* 2012; 160:54, e2.
185. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle D. Neonatology. *Appleton Lange Stamford*, 2012 (Çev: A. Çoban, Z. İnce); s.667.
186. Ann L Anderson-Berry, Neonatal Sepsis, *Medscape*, Updated: Dec 31, 2015
187. Verboon-Maciolek MA, Krediet TG, Gerards LJ, de Vries LS, Groenendaal F, van Loon AM. 2008. Severe neonatal parechovirus infection and similarity with enterovirus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 27:241–245.
188. Verboon-Maciolek MA, Groenendaal F, Cowan F, Govaert P, van Loon AM, de Vries LS. 2006. White matter damage in neonatal enterovirus meningoencephalitis.

- Neurology* 66:1267–1269.
189. Vossough A, Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Schwartz EM. 2008. Imaging findings of neonatal herpes simplex virus type 2 encephalitis. *Neuroradiology* 50:355–366.
 190. Eyssette-Guerreau S, Boize P, Thibault M, Sarda H. 2013. Neonatal parechovirus infection, fever, irritability and myositis. *Arch. Pediatr.* 20:772–774.
 191. Young Infants Clinical Signs Study Group. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *Lancet* 2008; 371:135–42.
 192. Opiyo N, English M. What clinical signs best identify severe illness in young infants aged 0-59 days in developing countries? A systematic review. *Arch Dis Child* 2011; 96: 1052–9.
 193. Edwards MS, Gonik B. 28 November 2012. Preventing the broad spectrum of perinatal morbidity and mortality through group B streptococcal vaccination. *Vaccine* [Epub ahead of print.].
 194. Arnon S, Litmanovitz I. 2008. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 21:223–227.
 195. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. 1996. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J. Pediatr.* 129:275–278.
 196. Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, Liss J, Shapiro SL, Bankert DA. 1997. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 16:381–385.
 197. Pourcyrous M, Korones SB, Bada HS, Patterson T, Baselski V. 1988. Indwelling umbilical arterial catheter: a preferred sampling site for blood culture. *Pediatrics* 81:821–825.
 198. Anagnostakis D, Kamba A, Petrochilou V, Arseni A, Matsaniotis N. 1975. Risk of infection associated with umbilical vein catheterization. A prospective study in 75 newborn infants. *J. Pediatr.* 86:759–765.
 199. Polin JI, Knox I, Baumgart S, Campman E, Mennuti MT, Polin RA. 1981. Use of umbilical cord blood culture for detection of neonatal bacteremia. *Obstet. Gynecol.*

- 57:233–237.
200. Sarkar S, Bhagat I, DeCristofaro JD. A study of the role of multiple site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis. *J Perinatol*. 2006 Jan 1. 26(1):18-22.
 201. Emin Sami ARISOY Yenidoğan Sepsisi: Tanı Ve Tedavi Yaklaşımları , *ANKEM Derg* 2010;24(Ek 2):168-175
 202. Edwards MS, Baker CJ: Bacterial infections in the neonate, “Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3.baskı” kitabında s.532-9, *Churchill Livingstone Elsevier*, Philadelphia (2008).
 203. Celik HT, Portakal O, Yigit S,, Hascelik G, Korkmaz A, Yurdakok M. Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Int* 2016; 58:119e25.
 204. Segel GB & Halterman JS *Pediatr. Rev.* 2008; 29: 12-24
 205. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:16-9.
 206. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012; 129:1006-15.
 207. 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.
 208. Christensen RD, Henry E, Jopling J, Wiedmeier SE. 2009. The CBC: reference ranges for neonates. *Semin. Perinatol.* 33:3–11.
 209. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. 2008. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J. Perinatol.* 28:275–281.
 210. Engle WD, Rosenfeld CR: Neutropenia in high-risk neonates. *J Pediatr* 982-986, 1984.
 211. Spector SA, Ticknor W, Grosman M: Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infections. *Clin Pediatr* 20: 385, 1981.
 212. Tillett WS, Francis T. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. *J Exp Med.* 1930; 52:561–71.
 213. F.Bloos and K. Reinhart, “Rapid diagnosis of sepsis,” *Virulence*, vol. 5, no. 1, pp. 154–160, 2014.
 214. Nizet V, Ferrieri P, Rubens CE. 2000. Molecular pathogenesis of group B

- streptococcal disease in newborns, p 180–221. *In* Stevens DL, Kaplan EL (ed), Streptococcal infections: clinical aspects, microbiology and molecular pathogenesis. *Oxford University Press*, New York, NY.
215. Chiesa C, Natale F, Pascone R, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta*. 2011; 412:1053–9.
216. Forest JC, Lariviere F, Dolce P, Masson M, Nadeau L. C-reactive protein as biochemical indicator of bacterial infection in neonates. *Clin Biochem*. 1986; 19:192–4.
217. Pasceri, V., Willerson, J. T., and Yeh, E. T. (2000) Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 102, 2165– 2168
218. Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. 1973. Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J. Pediatr*. 82:707–718.
219. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, Pacifico L. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003; 49:60-8.
220. Giuseppe Pontrelli, Franco De Crescenzo, Roberto Buzzetti, Alessandro Jenkner, Sara Balduzzi, Francesca Calò Carducci Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis Pontrelli et al. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:302
221. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26:664-72.
222. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38:483-93.
223. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2011
224. Altunhan H, Annagür A, Örs R, Mehmetoğlu I. Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis* 2011; 15:e854-8.
225. Assumma M, Signore F, Pacifico L, Rossi N, Osborn JF, Chiesa C. Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clin Chem* 2000; 46:1583-7.

226. Martin Stocker, Wim CJ Hop, Annemarie MC van Rossum Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on Duration of antibiotic Therapy in suspected neonatal early onset Sepsis: A multicentre randomized superiority and non-inferiority Stocker et al. *BMC Pediatrics* 2010, 10:89
227. Hatice GÜNES Sitokinlerin Hücre Döngüsü Üzerinde Etkileri Tr. J. of Biology 23 (1999) 283–292 © TÜBİTAK
228. Silveira RC, Procianoy RS. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999; 88:647-50.
229. Y. Fan and J.-L. Yu, “Umbilical blood biomarkers for predicting early-onset neonatal sepsis,” *World Journal of Pediatrics*, vol. 8,no. 2, pp. 101–108, 2012.
230. C. Simon, H. Schröder, C. Beyer, and T. Zerbst, “Neonatal sepsis in an intensive care unit and results of treatment,” *Infection*, vol.19, no. 3, pp. 146–149, 1991.
231. R. C. Bone, C. J. Grodzin, and R. A. Balk, “Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process,” *Chest*, vol.112, no. 1, pp. 235–243, 1997
232. Prashant, P. Vishwanath, P. Kulkarni et al., “Comparative assessment of cytokines and other inflammatory markers for the early diagnosis of neonatal sepsis—a case control study,” *PLoS ONE*, vol. 8, no. 7, Article ID e68426, 2013
233. Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul, cilt 1 say 448 Nobel Tıp Kitabevi, 2002.
234. W. Meadow and B. Rudinsky, “Inflammatory mediators and neonatal sepsis: rarely has so little been known by so many about so much,” *Clinics in Perinatology*, vol. 22, no. 2, pp. 519–536, 1995.
235. M. R. Anderson and J. L. Blumer, “Advances in the therapy for sepsis in children,” *Pediatric Clinics of North America*, vol. 44,no. 1, pp. 179–205, 1997.
236. Charles A Dinarello, Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process, From the Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):447S–55S.
237. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest* 1994; 93: 2379–86.
238. Nursel Dilek, Ümit Ukşa Çocuklarda Otoinflamatuvar Hastalıkların Deri Bulguları *Turk J Dermatol* 2014; 4: 216-22

239. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1794–803.
240. Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul, cilt 1 s. 432 Nobel Tıp Kitabevi, 2002.
241. Cernada M, Badía N, Modesto V, Alonso R, Mejías A, Golombek S, Vento M. Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2012; 101:e203-7.
242. Wang ZL, Yu JL. [Recent progress in the diagnosis of neonatal septicemia]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2013; 15:236-41.
243. M. Aziz, A. Jacob, W.-L. Yang, A. Matsuda, and P. Wang, “Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis,” *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 93, no.3, pp. 329–342, 2013.
244. K.R.Kasten, P. S. Prakash, J. Unsinger et al., “Interleukin-7 (IL-7) treatment accelerates neutrophil recruitment through $\gamma\delta$ Tcell IL-17 production in amurine model of sepsis,” *Infection and Immunity*, vol. 78, no. 11.
245. Kocabaş E, Aysun S, Necmi A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Paediatr*. 2007; 49(1):7-20.
246. P. C. Ng and H. S. Lam, “Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond,” *Clinics in Perinatology*, vol. 37, no. 3, pp. 599–610, 2010.
247. M.A. Flierl, D.Rittirsch, H.Gao et al., “Adverse functions of IL-17A in experimental sepsis,” *FASEB Journal*, vol. 22, no. 7, pp.2198–2205, 2008.
248. Kumar S, McDonnell PC, Lehr R, et al. Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family. *J Biol Chem* 2000; 275:10308-14.
249. J.Alastair Gracie, Susan E. Robertson and Iain B. McInnes. Interleukin-18, *Journal of Leukocyte Biology* Volume 73, February 2003 213-224
250. Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces interferon- γ . *Nature* 1995; 378: 88–91.
251. Sebastian Wawrocki, Magdalena Druszczynska, Magdalena Kowalewicz-Kulbat and Wiesława Rudnicka, Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention, *Division of Cellular Immunology*, Vol. 63, No 1/2016 59–63.
252. Steven M. Opal "Dual Inhibition of Interleukin-1 β and Interleukin-18: A New

- Treatment Option for Sepsis?" *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 189, No. 3 (2014), pp. 242-244.
253. Tom Vanden Berghe, Dieter Demon, Pieter Bogaert, Benjamin Vandendriessche, Alain Goethals, Bart Depuydt et al. "Simultaneous Targeting of IL-1 and IL-18 Is Required for Protection against Inflammatory and Septic Shock", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 189, No. 3 (2014), pp. 282-291.
 254. Novick D, Schwartsburd B, Pinkus R, et al. A novel IL-18BP ELISA shows elevated serum IL-18BP in sepsis and extensive decrease of free IL-18. *Cytokine* 2001; 14: 334–42.
 255. Charles A. Dinarello, Daniela Novick, Soohyun Kim and Gilles Kaplanski Interleukin-18 and IL-18 binding protein *frontiers in immunology* October 2013 Volume 4 Article 289
 256. Robertson MJ, Mier JW, Logan T, Atkins M, Koon H, Koch K M, et al. Clinical and biological effects of recombinant human interleukin-18 administered by intravenous infusion to patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* (2006) 12(14 Pt1):4265–73.
 257. Xiang, Y., Moss, B. (1999) IL-18 binding and inhibition of interferon gamma induction by human poxvirus-encoded proteins *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 11537-11542
 258. Treszl, A., Tulassay, T., and Vasarhelyi, B. (2006) Genetic basis for necrotizing enterocolitis-risk factors and their relations to genetic polymorphisms. *Front. Biosci.* 11, 570– 580.
 259. Puthothu, B., Krueger, M., Forster, J., Heinze, J., Weckmann, M., and Heinzmann, A. (2007) Interleukin (IL)-18 polymorphism 133C/G is associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 26, 1094–1098
 260. Shapiro, L., Puren, A. J., Barton, H. A., Novick, D., Peskind, R. L., Shenkar, R., Gu, Y., Su, M. S., Dinarello, C. A. (1998) Interleukin 18 stimulates HIV type 1 in monocytic cells *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95,12550-12555
 261. Choi, H. J., Dinarello, C. A., Shapiro, L. (2001) Interleukin-18 inhibits human immunodeficiency virus type 1 production in peripheral blood mononuclear cells *J. Infect. Dis.* 184,560-568
 262. Mallat Z, Heymes C, Corbaz A, Logeart D, Alouani S, Cohen-

- SolalA,etal.Evidence for altered interleukin18(IL)-18 pathway in human heart failure. *FASEBJ* (2004) 18(14):1752–4.
263. Novick D, Elbirt D, Dinarello CA, Rubinstein M,Stoeger ZM. Interleukin-18 binding protein in the sera of patients with Wegener’s granulomatosis. *J ClinImmunol* (2009) 29(1):38–45.doi:10.1007/ s10875-008-9217-0
264. NovickD, ElbirtD, MillerG, DinarelloCA, RubinsteinM, Stoeger ZM. High circulating levels of free interleukin-18 in patients with active SLE in the presence o felevated levels of interleukin-18 binding protein. *J Autoimmun* (2011) 34(2):121–6. doi:10.1016/j.jaut.2009.08.002
265. İstemi Han Çelik, Ömer Erdeve Neonatal sepsise tanısal yaklaşım *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013; 56: 200-207 *Derleme*
266. Elisa Pizzolato, Marco Ulla, Claudia Galluzzo, Manuela Lucchiari, Tilde Manetta et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(10): 1395–1400
267. Gürsu hazım alper yenidoğan sepsisi tanısında serum amiloid a (saa)’ nın önemi ve crp ile karşılaştırılması uzmanlık tezi dr. lütfi kırdar kartal eğitim ve araştırma hastanesi 1. çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği istanbul-2005
268. Laurenti F, Fassi F, Campi E, Ceri E, Ligi L, Donato Aİ ET AL. Originale significato delle proteine “maqqiari” della fase acuta. *Aggiornamenti in neonatologia*, 1996;4:173-193
269. Benson MD, Aldo-Benson M. Effect of purified SAA on immune response in vitro, 1979;122:2077-82
270. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle D. Neonatology. *Appleton Lange Stamford*, 2012 (Çev: A. Çoban, Z. İnce); s.872.
271. Stephen R. Grobmyer, Edward Lin, Stephen F. Lowry, David E. Rivadeneira, Strite Potter et al. Elevation of IL-18 in Human Sepsis *Journal of Clinical Immunology*, Vol. 20, No. 3, 2000.
272. Michelle V. Eidt, Fernanda Bordignon Nunes, Leonardo Pedrazza, Gabriela Caeran, Giovana Pellegrin, Denizar A.S. Melo et al. Biochemical and inflammatory aspects in patients with severe sepsis and septic shock: The predictive role of IL-18 in mortality *Clinica Chimica Acta* Volume 453, 30 January 2016, Pages 100–106.
273. Takanori Kanai, Mamoru Watanabe, Akira Okazawa, Koichi Nakamaru, Makiyo Okamoto, et al. Interleukin 18 Is a Potent Proliferative Factor for Intestinal

Mucosal Lymphocytes in Crohns Disease *Gastroenterology* Vol. 119, No. 6

274. Melissa D. Halpern, Ludmila Khailova, Dania Molla-Hosseini, Kelly Arganbright et al. Decreased development of necrotizing enterocolitis in IL-18- deficient mice
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008 January; 294(1): G20–G26.
275. Yao-Li Cui, Bing Wang, Hong-Mei Gao, Ying-Hong Xing, Jian Li, et al.
Interleukin-18 and miR-130a in severe sepsis patients with thrombocytopenia
Patient Preference and Adherence 2016: 10 313–319
276. Vitaliano Cusumano, Angelina Midiri, Valentina Valeria Cusumano, Antonella Bellantoni, Giuseppe De Sossi, et al. Interleukin-18 Is an Essential Element in Host Resistance to Experimental Group B Streptococcal Disease in Neonates *Infection And Immunity*, Jan. 2004, p. 295–300 Vol. 72, No. 1