



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

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN BEBEKLERDE  
ENFEKSİYON BELİRTEÇLERİ VE KOMBİNE KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. NAGİHAN AKICI KARA  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. DİDEM ALİFENDİOĞLU

KIRIKKALE

2017

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

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN BEBEKLERDE  
ENFEKSİYON BELİRTEÇLERİ VE KOMBİNE KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nagihan AKICI KARA  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU

KIRIKKALE  
2017

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Yenidoğan Sepsisi.....	2
2.2. Etiyoloji.....	2
2.3. Patogenez.....	6
2.4. Yenidoğan Sepsisinde İnflamasyon.....	8
2.5. Yenidoğan Sepsisi Semptomları.....	10
2.5.1. Yenidoğan Sepsisinde Ayırıcı Tanı.....	11
2.6. Yenidoğan Sepsis Tanısı.....	13
2.7. Yenidoğan Sepsisi Tanısında Biyobelirteçler.....	13
2.8.1. Tam Kan Sayımı.....	16
2.8.1.1.1. Lökosit sayımı.....	16
2.8.1.1.2. Trombosit sayımı.....	18
2.8.2. Akut Faz Proteinleri.....	18
2.8.2.1. C-Reaktif Protein.....	18
2.8.2.2. Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein (yd- CRP).....	19
2.8.2.3. Prokalsitonin.....	20
2.8.2.4. Serum Amiloid A.....	22
2.8.2.5. Lipopolisakkarit- Bağlayıcı Protein.....	23
2.8.2.6. İnterlökin 6.....	23
2.8.2.8. Tümör Nekrozu Faktörü (TNF- $\alpha$ ).....	25
2.8.2.10. CD11b.....	26
2.8.2.11. sCD 163.....	27
2.8.2.12. Pentraksin 3.....	27

2.8.2.13. Anjiyopietinler.....	27
2.8.2.14. Ürokinaz Tip Plazminojen Aktivatör Reseptörünün Çözünür Formu (suPAR) .....	28
2.8.2.15. Miyeloid-1 Hücrelerde Eksprese Olan Çözülebilir Tetikleyici Reseptör-1(stREM-1) .....	28
2.8.3. Diğer Neonatal Sepsis Biyobelirteç Araştırmaları .....	29
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>30</b>
3.1.Hastalarımızın ek tanıları .....	32
3.2.Laboratuvar incelemeleri .....	33
3.3. İstatistiksel Analiz.....	34
3.4.Etik Kurul Onayı.....	34
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>35</b>
4.1. Olguların Demografik Özellikleri ve Risk Faktörleri .....	35
4.1.1. Kontrol grubu.....	35
4.1.2. Sepsis Grubu .....	36
4.1.3. Sepsis Dışı Enfeksiyon Grubu .....	40
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>60</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>69</b>

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki tecrübelerimin oluşmasında önemli katkıları bulunan, bilimsel, destekleyici ve güvenli bir çalışma ortamı sağlayan, hiçbir zaman destek ve imkanlarını esirgemeyen, çalışma disiplini, iş ahlakı ve etik kurallara bağlılığıyla kendime örnek aldığım bizleri her açıdan sahiplenen iyi bir yol gösterici olan saygıdeğer hocam Anabilim Dalı Başkanımız, aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU' na,

Her konuda bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sabır ve anlayışıyla tecrübelerini aktarmaya çalışan ayrıca tez dönemimde fikirleriyle, özverili çalışmasıyla bana yol gösteren, emeğini esirgemeyen çok değerli hocam, ablam Doç. Dr. Nilüfer GÜZOĞLU' na,

Eğitim sürem boyunca insani, mesleki ve bilimsel açıdan üzerimde emekleri büyük olan Prof. Dr. Y. K. Yavuz GÜRER, Prof. Dr. F. Selda BÜLBÜL, Prof. Dr. Ayça TÖREL ERGÜR, Prof. Dr. Hacer Fulya GÜLERMAN, Prof. Dr. Banu ÇELİKEL ACAR, Prof. Dr. M. Cüneyt ENSARİ, Doç. Dr. Meryem ALBAYRAK, Doç. Dr. Dilek AZKUR, Yrd. Doç. Dr. Cihat ŞANLI, Yrd. Doç. Ayşegül ALPCAN, Yrd. Doç. Serkan TURSUN'a,

Tanıdığım ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı saydığım, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, kendilerinden çok şey öğrendiğim ve güzel dostluklar kurduğum yan dal asistanlarımdan olup şimdi başka hastanede görev yapan, Uzm. Dr. Özgül TUNÇ AKBAŞ, Uzm. Dr. Betül DİLER, Uzm. Dr. Sevinç ODABAŞI GÜNEŞ ve Uzm. Dr. Burcu GÜVEN' e,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, bilgi deneyimlerimizi ve bütün zorlukları paylaştığımız, başta Uzm. Dr. F. Nur ÖNCÜL olmak üzere tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Özel anılarımı paylaştığım, dostluklarından keyif aldığım, hayat boyu sevgiyle hatırlayacağım kardeşim Uzm. Dr. Ü. Ayşe TANDIRICIOĞLU ve dostlarım Dr. Gözde AYDIN NARİN, Dr. Münevver GÜMÜŞSOY SANCAKTAR' a,

İhtisasım boyunca pek çok şeyi pek şeyi paylaştığım Hem. Fikriye BOZDAŞ ve Hem. Elif ATEŞ başta olmak üzere isimlerini burada sayamayacağım özveri ile çalışan hemşire ve personel tüm mesai arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, sevgi ve desteğini her an yanımda hissettiğim, emekleri asla ödeyemeyeceğim sevgili anne ve babama; iyi ve kötü günde birlikte olmaya söz verdiğimiz, zorlu asistanlık döneminde benden desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım; bana tarifsiz duygular yaşatan evlatlarıma,

Sevgilerimi, minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Akıcı Kara N. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Bebeklerde Enfeksiyon Belirteçleri ve Kombine Kullanımının Değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2017.

### **Amaç:**

Yenidoğan yoğun bakımı ile ilgili önemli gelişmelere rağmen, sepsis halen hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Mortalite ve morbiditeyi azaltabilmek erken tanı ve tedavi ile mümkündür. Tanının kesinleştirilebilmesi için kan kültüründe üreme olmalıdır, ancak çoğu vakada üreme olmaması ve sonuçların hızlı elde edilememesi nedeniyle başka tanı yöntemlerine gerek duyulmaktadır. Tanıda yardımcı olan biyobelirteçlerin duyarlılık ve özgüllükleri düşük olduğu için tek başına kullanımdan çok, kombine kullanımlarının daha yararlı olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma ile yenidoğan sepsisinde CRP ve prokalsitonin (PKT) düzeyleri ile trombositopeni yanısıra albümin ve kan glukoz düzeylerinin ve birlikte kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### **Gereç ve Yöntem:**

Çalışma 01.06.2013 – 01.01.2015 tarihleri arasında YYBÜ'nde yatmakta olan yenidoğan hastalarının retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen toplam 343 yenidoğan üç grup halinde incelendi. İlk gruba sepsis, ikinci gruba sepsis dışı enfeksiyon tanısı alan ve son gruba ise enfeksiyon dışı nedenlerle izlenen yenidoğanlar dahil edildi. Gruplar gebelik haftası, doğum ağırlığı ve postnatal yaşları açısından eşleştirildi. Dosyalarından klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

### **Bulgular:**

102 sepsisli olgunun 53'ü erken (%52), 49'u ise geç başlangıçlı (% 48) sepsis idi. Hem erken hem geç başlangıçlı sepsiste en fazla üreyen bakteri *koagülaz negatif Stafilokoklar* (sırasıyla %50, %57) idi. Gruplar arasında CRP, hemoglobin, albümin ve glukoz düzeyleri ile trombosit sayıları açısından anlamlı ( $p<0.001$ ) fark yanısıra, PKT

düzeyleleri açısından da anlamlı fark ( $p<0.05$ ) saptandı. CRP için eşik değeri 10 mg/L alındığında duyarlılık %86,7, özgüllük %78, pozitif prediktif değeri (PPD)'i %59, negatif prediktif değeri (NPD) %94 olarak tespit edildi. Prokalsitonin (PKT) için eşik değeri 1 mg/L olarak alındığında erken sepsiste duyarlılığı %58, özgüllüğü %81,4, PPD'i %65,7 ve NPD'i %76 idi ve bu değerler geç sepsiste sırasıyla % 92,3, %59,2 %42 ve %96 olarak bulundu. Tedaviye yanıt açısından 48-72 saatteki değerlendirmede PKT'de, CRP'ye kıyasla daha anlamlı bir düşüş gözlemlendi (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.05$  ). Sepsisli grupta trombositopeni oranı %37,6 idi ve trombositopeninin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %72,7 ve %68,3 olarak bulundu. Ancak CRP ile kombine kullanıldığında duyarlılığın %92,8'e yükseldiği gözlemlendi. Hipoalbumineminin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD'leri sırasıyla %96.3, %73, %68 ve %97 idi ve CRP ile kombine kullanımda duyarlılık ve NPD'nin %100'e yükseldiği görüldü.

### **Sonuç:**

Bu çalışma, CRP'nin yenidoğan sepsisi tanısında olduğu gibi, sepsis ve sepsis dışı enfeksiyon ayırımında da faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Prokalsitonin, erken sepsise göre geç sepsiste daha değerli bir belirteçtir ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde CRP'ye kıyasla daha erken bilgi vermektedir. Trombositopeni sepsis tanısında tek başına kullanılamamakla birlikte, CRP ile kombine edildiğinde yardımcı olabilecektir. Hipoalbuminemi ise, sepsiste yüksek bir duyarlılık ve negatif prediktif değere sahip olmakla birlikte, CRP ile kombine edildiğinde tam bir duyarlılık ve negatif prediktif değere sahip olmaktadır. Sonuç olarak, yenidoğan sepsisinde belirteçlerin tek başına kullanımından ziyade kombine kullanımları daha yararlıdır ve trombosit sayısı ve albumin düzeylerinin sık kullanılan belirteçlerle kombine edilerek kullanımı tanı duyarlılığını artırmaktadır.

**Anahtar kelimeler: Yenidoğan, prematüre, sepsis, yenidoğan yoğun bakım ünitesi, enfeksiyon belirteçleri, C reaktif protein, prokalsitonin**



## ABSTRACT

Akici Kara N. Evaluation of Infection Indicators and Their Combined Use in Infants in the Neonatal Intensive Care Unit N. Neonatal Intensive Care Unit, Kırıkkale University Medical School, Department of Pediatric Health and Disease, Speciality Thesis, 2017.

### **Aim:**

Despite significant improvements in the neonatal intensive care, sepsis is still an important cause of morbidity and mortality in both developing and developed countries. It's possible to reduce both the morbidity and mortality of sepsis by early diagnosis and treatment. Blood cultures should be positive in order to ensure diagnosis, but in most cases of sepsis other methods of diagnosis are needed due to the lack of reproduction of the microorganisms in the blood cultures and the lack of rapid results. The use of a combination of biomarkers is thought to be more beneficial to the use of a single biomarker due to its low sensitivity and specificity when used alone. This study is aimed to evaluate the levels of blood C-reactive protein, procalcitonin and thrombocyte counts as well as albumin and glucose levels and their combined use in neonatal sepsis.

### **Material and Method:**

This study was carried out by evaluating the neonatal patients who were hospitalized in the NICU between 01.06.2013 and 01.01.2015 retrospectively. A total of 343 neonates were included in this study and they were divided into three groups. The first group includes newborns with sepsis, the second group includes newborns with nonsepsis infections and the third group includes newborns with noninfectious disorders. The groups' gestational weeks, birth weights and postnatal ages were matched. Their clinical and laboratory findings were recorded from their files.

### **Results:**

Among 102 cases with sepsis, 53 were early (52%) and 49 were late (48%) onset. The most commonly seen bacteria in the blood cultures of both early and late onset sepsis was coagulase negative staphylococci (50% and 57% respectively). Significant differences between the groups ( $p < 0.001$ ) in CRP, hemoglobin levels, albumin levels, blood glucose and platelet counts were found, as well as a significant difference between the groups PCT levels ( $p < 0.05$ ). When the threshold value for CRP was taken as 10mg/L, the sensitivity was 86.7%, the specificity was 78%, the positive predictive value (PPV) was 59% and the negative predicate value (NPV) was 94% for

CRP. When the threshold value for PCT was taken as 1 mg/L, the sensitivity of early onset sepsis was 58%, specificity was 81.4%, PPD was 65.7% and NPD was 76% and these values were 92.3%, 59.2%, 42% and 96% for late onset sepsis respectively. There was a more significant decrease in PCT compared to CRP ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ , respectively) in evaluation of response to treatment in the 48-72 hour period. The thrombocytopenia rate in the sepsis group was 37.6% and the sensitivity and specificity of thrombocytopenia was found to be 72.7% and 68.3%, respectively. However, when used in combination with CRP, sensitivity increased to 92.8%. Sensitivity, specificity, PPD and NPD of hypoalbumin were 96.3%, 73%, 68% and 97%, respectively, and sensitivity and NPD increased to 100% in combination with CRP.

### **Conclusion:**

This study suggests that CRP may be useful in distinguishing sepsis and non-sepsis infections as well as neonatal sepsis. Procalcitonin has a greater predictive value of late onset sepsis compared to early onset sepsis and provides an earlier response to treatment than CRP. Thrombocytopenia may not be used alone in sepsis diagnosis, but may be helpful when combined with CRP. Hypoalbuminemia has a very high sensitivity and negative predictive value when combined with CRP, and it even has a high sensitivity and negative predictive value in neonatal sepsis alone. In conclusion, the combined use of markers in neonatal sepsis is more beneficial than using them alone, and the use of platelet count and albumin levels in combination with commonly used markers increases their diagnostic sensitivity.

**Key words: Newborn, prematurity, sepsis, newborn intensive care unit, infection markers, C reactive protein, procalcitonin**

## KISALTMALAR

YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

EBS: Erken başlangıçlı sepsis

GBS: Geç başlangıçlı sepsis

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlığı

ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlığı

RDS : Respiratuar distres sendromu

EMR: Erken membran rüptürü

KNS : Koagölaz negatif stafilokok

Gr : Gram

GrBS: Grup B Streptokok

E. coli: Escherichia coli

TNF: Tümör nekroz faktörü

IL: İnterlökin

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

IFN-γ: İnterferon gama

PAF: Trombosit aktive edici faktör

NO: Nitrik oksit

CARS: Kompansatuar anti-inflamatuvar yanıt sendromu

HMGB-1: Yüksek hareketlilik grup kutusu protein-1

DAMP: Hasara bağlı moleküler kalıp

RAGE: Glikasyon son ürünleri reseptörü

TGF-β: Transforme edici büyüme faktörü beta

YDİP: yaygın damar içi pıhtılaşma

NEK: Nekrotizan enterokolit

YYBU: Yeni doğan yoğun bakım ünite

TKS: Tam kan sayısı

CRP: C-reaktif protein

Yd-CRP: Yüksek duyarlı C-reaktif protein

PKT: Prokalsitonin

SAA: Serum amiloid A

LPB: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein

Ig :İmmünglobulin

IL-1b: İntelökin 1b

IL-4: İnterlökin 4

IL-5: İnterlökin 5

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

IL-10: İnterlökin 10

PTX3: Pentraksin 3

Ang: Anjiyopoetin

ALB: Albümin

suPAR: Çözünür formdaki ürokinaz-tipi plazminojen aktivatör reseptörü

sTREM-1: Miyeloid hücrelerde eksprese olan çözünür tetikleyici reseptör -1

Iαip: İnter alfa inhibitör protein

VHAM-1: Vasküler hücre adezyon molekül-1

ISAM-1: İnterselüleradezyon molekül-1

α1AGi: α-1 asit glikoprotein

IMA: İskemi-modifiye albümini

TLS :Total lökosit sayısı

MNS: Mutlak nötrofil sayısı

İLS: İmmatür lökosit sayısı

TLS: Total lökosit sayısı

MAS: Mekonyum aspirasyonu sendromu

IVH: İntra ventriküler hemoraji

TDP :Taze donmuş plazma

IVIG :İntravenöz İmmünglobulin

SRCR: *Scavenger receptor cysteine rich*

a1AG: a1 asit glikoprotein

BOS: Beyin omurilik sıvısı

LP : Lomber ponksiyon

PPD : Pozitif prediktif değer

NPD : Negatif prediktif değer

AGA: Appropriate for Gestational Age

SGA: Small for Gestational Age

LGA: Large for Gestational Age

IUBG: İntrauterin büyüme geriliği

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Kontrol grubu olguların klinik durumları

Şekil 2: Sepsis grubunu oluşturan olguların enfeksiyon dışındaki klinik durum dağılımları

Şekil 3: Sepsis grubunda izole edilen bakterilerin dağılımı



## TABLULAR

Tablo 1: Yenidoğan Sepsisine Yol açabilen Mikroorganizmalar

Tablo 2: Erken, geç ve çok geç başlangıçlı sepsis için risk faktörleri, etken patojenler ve mortalite oranları

Tablo 3: Neonatal sepsis klinik bulguları

Tablo 4: Neonatal sepsis tanısında yararlanılabilecek ideal biyobelirteçlerin karakteristik özellikleri

Tablo 5: Yenidoğan sepsisinde kullanılmakta olan non-spesifik tanı testleri

Tablo 6: Nötrofil sayısının gebelik haftasına göre ortalama değerleri

Tablo 7: Neonatal sepsis klinik bulguları

Tablo 8: Kontrol grubunu oluşturan olguların demografik özellikleri

Tablo 9: Sepsis grubunu oluşturan olguların demografik özellikleri

Tablo 10: Kan Kültürü Değerlendirilmesine Göre Erken ve Geç Başlangıçlı Sepsis Etkenleri

Tablo 11: Endotrakeal Aspirat Kültürü Değerlendirilmesine Göre Erken ve Geç Başlangıçlı Sepsis Etkenleri

Tablo 12: Sepsis tanısı için olguların değerlendirme dağılımları

Tablo 13: Sepsis dışı enfeksiyon grubunu oluşturan olguların demografik özellikleri

Tablo 14: Kontrol, sepsis ve sepsis dışı enfeksiyon gruplarının inflamasyon belirteçleri bakımından istatistik analizi

Tablo 15: Kontrol, sepsis ve sepsis dışı enfeksiyon gruplarının inflamasyon belirteçleri bakımından istatistik analizi

Tablo 16: Kontrol ve sepsis grubunda inflamasyon belirteçlerinin değerlendirilmesi

Tablo 17: Kontrol ve sepsis dışı enfeksiyon grubunda inflamasyon belirteçlerinin değerlendirilmesi

Tablo 18: Sepsis ve sepsis dışı enfeksiyon grubunda inflamasyon belirteçlerinin değerlendirilmesi

Tablo 19: Sepsis ve sepsis dışı enfeksiyon grubu ile trombositopeni varlığının ki-kare testi ile karşılaştırılması

Tablo 20: Tüm gruplarda CRP ve Trombosit değeri korelasyon analizi sonuçları

Tablo 21: Tüm gruplarda CRP ve Albumin değeri korelasyon analizi sonuçları

Tablo 22: Tüm gruplar için CRP'nin istatistiksel analizi

Tablo 23: Sepsis grubu için CRP nin istatistiksel analizi

Tablo 24: Tüm gruplar için hypoalbuminemi'nin istatistiksel analizi

Tablo 25: Sepsisli grupta CRP ve hypoalbumineminin kombine kullanımının istatistiksel analizi

Tablo 26: Tüm gruplar için trombositopeni'nin istatistiksel analizi

Tablo 27: Sepsisli grupta CRP ve trombositopeninin kombine kullanımının istatistiksel analizi

Tablo 28: Sepsis ile SDE grupları arası inflamatuvar belirteçlerin istatistiksel analizi

Tablo 29: Erken ve Geç Sepsis ile İnflamasyon belirteçleri ilişkisi

Tablo 30: Prokalsitoninin her üç grupta istatistiksel analizi

Tablo 31: Prokalsitonin düzeyinin erken ve geç sepsisde istatistiksel analizi

Tablo 32: Gram pozitif ve negatif kan kültürü ile inflamasyon belirteçlerinin ilişkisi (p değerleri)

Tablo 33: Sepsis grubunda CRP ve Prokalsitonin düzeylerinin 0. ve 48. Saat değerlerinin karşılaştırılmalı analizi

Tablo 34: Gestasyon haftası grubu ile inflamasyon belirteçlerinin ilişkisi (p değerleri)



Tablo 35: Gestasyon Haftası Grupları ile İnflamasyon Belirteçlerinin İlişkisi

Tablo 36: Doğum ağırlığına grubu ile inflamasyon belirteçlerinin ilişkisi



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, yenidoğanlarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Tanıda altın standart bir veya daha fazla kan kültüründe patojenin izole edilmesidir. Ancak, değişik sebepler nedeniyle her hastada etken izole edilemediği gibi, kültür sonucunun zaman alması da yenidoğan sepsisi tanısında klinik ve laboratuvara dayalı yardımcı tanı yöntemleri gereksinimini ortaya çıkarmıştır. İdeal yardımcı tanı yöntemlerinin sepsisi yüksek oranda tanıması veya ekarte edebilmesi istenir. Fakat yine de tarama testlerinden hiçbiri enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip olmadığı için, tanıyı koymak ve ampirik tedavi başlamak için klinik değerlendirme önem arz eder. Yardımcı tanı yöntemleri, tanıya ek olarak, antibiyotik tedavisine başlama ve tedavinin kesilmesinde de yardımcı olur. Yardımcı tanı yöntemlerinin başlıcaları, hematolojik göstergeler ve akut faz belirteçleridir. Akut faz belirteçleri arasında C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PKT) ilk sıralarda yer almaktadır. Seri CRP ölçümleri yenidoğan enfeksiyonunu belirleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Prokalsitonin, ise sepsiste yardımcı tanı testi olarak kullanılan bir diğer belirteçtir. Ancak, yenidoğan sepsisi tanısında kullanılabilecek, daha iyi bir biyobelirteç arayışı halen devam etmektedir.

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda CRP ve PKT yanı sıra eş zamanlı bakılan hematolojik parametreler, albümin ve glukoz düzeylerinin, yenidoğan sepsisinde biyobelirteç olarak tek başına ve kombine kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yenidoğan Sepsisi

Sepsis, yenidoğan döneminde morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir (1). Güncel çalışmalarda, bebek mortalitesinin en önemli sebebi olduğu ifade edilmektedir (2, 4). Yenidoğan sepsisi 1000 canlı doğumda 1 ile 5 oranında görülmekte olup (5-8), insidans ve mortalite oranını düşürmek için birçok yaklaşım söz konusudur (9, 21).

Sepsis kan, idrar, serebro-spinal sıvı, periton sıvısı ve plevra sıvısı gibi steril vücut sıvılarında, bakteri varlığı ile ortaya çıkmaktadır (1, 22). Doğumdan sonra ortaya çıkış zamanına bağlı olarak erken başlangıçlı sepsis (EBS) ve geç başlangıçlı sepsis (GBS) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (23). Çok küçük prematürelere uzun süre izlenmeleri nedeniyle 30. günden sonra ortaya çıkan sepsis ise, çok geç başlangıçlı sepsis olarak adlandırılmaktadır. Erken başlangıçlı sepsis, postnatal yaşamın ilk 72 saatinde ortaya çıkmakta olup, enfeksiyonun kaynağı bakterinin anneden yenidoğana dikey geçişi ile ifade edilmektedir. Geç başlangıçlı sepsis ise, postnatal 72 saatten sonra ortaya çıkmakta olup, enfeksiyon kaynağı olan bakterinin sağlık çalışanı tarafından yenidoğana yatay geçişi ile ifade edilmektedir (24). Sepsisin EBS ve GBS olarak tanımlanması, antibiyotik seçiminde önem taşımaktadır (25).

Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) yenidoğanlar, olgunlaşmamış immün sistemleri, hastanede uzun süre kalmaları, uzun süreli invaziv solunum desteği almaları, santral kateter, endotrakeal tüp ve diğer invaziv işlemlere maruziyetleri nedeniyle sekonder sepsis gelişimine yatkınlık göstermektedirler (26).

### 2.2. Etiyoloji

Yenidoğan sepsisine yol açan etkenler ülkeden ülkeye ve zaman içinde değişiklik göstermektedir. 1930'lu yıllarda perinatal enfeksiyonlarda en sık rastlanan etken A grubu streptokoklar iken, penisilinin keşfi ile bu enfeksiyonlar azalmış ve zamanla *E.coli*, *S. aureus* ve *B grubu streptokoklar* önem kazanmaya başlamıştır. Yenidoğan sepsisi ile ilişkili olan mikroorganizmalar tablo 1 'de yer almaktadır.

Gelişmiş ülkelerde erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinde *GrBS*'lar hala önemini korumaktadır. Annelerin vajinal florasında *GrBS* kolonizasyonunun çok sık oluşu buradaki en önemli nedendir. Annenin kolonizasyon yoğunluğunun bebeğin kolonize olma olasılığını artırdığı bilinmektedir. Yenidoğan sepsisine neden olan ikinci önemli bakteri grubu *Escherichia coli* (*E. coli*)'dir. Gram (-) enterik basiller arasında *E. coli* son 60 yılda en sık rastlanan etkidir. Ancak *Klebsiella*, *Enterobakter*, *Serratia* suşları, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* ve *Salmonella* da önemli diğer patojenlerdir. Sık rastlanan diğer bir etken deri ve mukoza florasında bulunan *stafilokoklardır*. *S. aureus*'un kan veya doku kültüründe izole edilmesi mutlaka hastalık işaretidir. İnvaziv girişimlerin fazla yapılmasına bağlı olarak ise *S. epidermidis* sepsisleri de görülebilmektedir. *S. epidermidis* normal deri florasında da bulunduğu için kan kültüründen izole edilmesi, deriden kontaminasyonu da düşündürülebilir. Böyle bir durumda kan kültürü tekrarlanmalıdır. Erken, geç ve çok geç başlangıçlı sepsis için risk faktörleri, etken patojenler ve mortalite oranları tablo 2 'de yer almaktadır.

**Tablo 1.** Yenidoğanda Sepsise Yol açabilen Mikroorganizmalar

Gram pozitif aerobik bakteriler	<i>Stafilococcus aureus</i> <i>Koagulaz negatif stafilokoklar</i> <i>Grup B streptokoklar</i> <i>C, A, G, D grubu streptokoklar</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
Gram negatif aerobik bakteriler	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella türleri</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella türleri</i> <i>Citrobakter türleri</i> <i>Gardnerella vaginalis</i>
Anaerob bakteriler	<i>Bacterioides fragilis</i> <i>Clostridium perfringes</i> <i>Clostridium septicum</i> <i>Clostridium sordelli</i>
Diğer	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Mantarlar</i> <i>Virüsler</i>

**Tablo 2.** Erken, geç ve çok geç başlangıçlı sepsis için risk faktörleri, etken patojenler ve mortalite oranları

Başlangıç	Risk faktörleri	Etken	Mortalite
EBS	EMR Prematüre Erkek cinsiyet Septik Travmatik Doğum Fetal anoksi	<i>GrBS</i> <i>E. coli</i> <i>S. viridans</i> <i>Enterokoklar</i> <i>KNS</i> <i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>Klebsiella</i>	%10-20
GBS	Kateter Entübasyon Ventilasyon Cerrahi Kolonize el teması Kontamine alzeme	<i>KNS, S. aureus, GrBS</i> <i>Candida</i> <i>E. coli</i> <i>Enterokoklar</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i> <i>L. monocytogenes</i>	%5-10

### 2.3. Patogenez

Hem term hem preterm yenidoğanlarda immünoglobulin ve diğer immünolojik faktörlerin konsantrasyonunun azalmış olması, nötrofil ve diğer immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarının yetersiz olmasına karşın, obstetrik ve yenidoğana ait risk faktörlerinin bulunmaması durumunda sistemik enfeksiyonların görülme oranı düşüktür.

Erken başlangıçlı sepsis sıklıkla prematüre doğumlarda gözlenmektedir. Gebelik yaşı 37 haftanın altında olan bebeklerde EBS riski 10-15 kat artmıştır. Bu kısmen transplasental olarak geçen maternal IgG yapısındaki antikorların azlığı ile ilişkilidir. Çünkü aktif IgG transportu gebeliğin 17. haftasından sonra başlamaktadır ve 28-32. haftasında erişkin düzeyinin %50'sine ulaşmaktadır. IgA ve IgM plasentadan geçemez, fakat fetus bu antikorları intrauterin enfeksiyonlara cevap olarak sentezleyebilir. Amniyotik sıvı içinde bulunan lizozim, transferrin, IgA ile IgG fetusu enfeksiyonlara karşı korur ve bakteriyostatik etki gösterir. Amniyotik sıvının boşalmasından sonra fetus doğum kanalının mikroflorası ile karşılaşır. Bu sırada annenin enfekte olması fetus için daha büyük bir risk oluşturur. Ancak böyle bir uyarı olmadığında IgG'lerde olduğu gibi postnatal endojen yapım yavaştır (209). Yarı ömrü 3 hafta olan maternal IgG'nin seviyesi doğumdan sonra hızla azalmaya başlar. Bebek kendi IgA, IgG ve IgM'ini yapmaya başlayınca kadar geçici hipogamaglobulinemi olur. Bu durum postnatal ilk haftalarda hipogamaglobulinemi görülen, doğum ağırlığı 1500 gramdan düşük prematüre yenidoğanlarda enfeksiyon riskini artırır (173). Gebeliğin bütün dönemlerinde doğum eylemi başlamadan membranların erken rüptürü, EBS riskini artırır. İntraamniyotik enfeksiyonu veya korioamniyoniti olan bir anneden doğan bebekte EBS riski %1-5'tir. Prematürelilik veya erken membran rüptürü (EMR) ile birlikte ise bu risk %5-15'e çıkmaktadır. Amniyotik enfeksiyon (koryoamniyonit) genellikle membranların erken açılması sonucu gelişse de bazen sağlam görünen membranlar yoluyla da olabilir. Fetusun amniyotik sıvıdaki bakterilerle teması veya sıvıyı aspirasyonu konjenital pnömoni veya sepsise neden olur. Bu durum doğumdan önce fetal distres ve taşikardi, doğumda, perinatal asfiksi, doğumdan sonraki ilk birkaç saatlik latent dönemden sonra respiratuvar distres ve şok şeklinde belirti verebilir.

Bakterinin doğum sırasında aspirasyonu ile gelişen enfeksiyonda ise belirtiler genellikle doğumdan bir iki gün sonra ortaya çıkar.

Yenidoğanda yeterli spesifik IgG antikor varlığı tetanos ya da B grubu Streptokok (*GrBS*) enfeksiyonu gibi kapsüllü bakterilerle oluşan enfeksiyonlara karşı koruma sağlarken gram (-) enterik bakterilere spesifik bakterisidal ve opsonik etkili antikorlar genellikle IgM sınıfından olduğu için *Escherichia coli* (*E.coli*) ve diğer enterobakterlere karşı antikor aracılıklı koruma yetersizdir (173). Bebeğin normal deri florasında *S. epidermidis*, *difteroidler* ve *E.coli* bulunabilir. Çoğu kez bakteriler, buldukları yerde, hastalık yapmaksızın çoğalmaya devam ederler. Doğum sırasında deride meydana gelen sıyrıklar veya konjenital defektler, enfeksiyon için risk oluştururlar. Endotrakeal aspirasyon gibi işlemler sonrasında bile geçici bakteriyemiler görülebilir. Üst solunum yolları veya diğer yerlerde çoğalan bakteriler kana karışarak bakteriyemiye neden olur. Bu odağı tespit etmek genellikle mümkün olmaz. Ancak bazen enfekte göbek kordonu gibi odaklar saptanabilir. Bakteriyemi sonrasında dalak, böbrek, akciğerler, kemik veya merkezi sinir sistemi gibi organlarda sekonder enfeksiyon odakları meydana gelir. Menenjit genellikle bakteriyemi sonucu hematogen yayılma ile olur. Çok nadiren meningomiyelose gibi nöral tüp defektlerinden, saçlı derideki derin yaralardan doğrudan yayılım yoluyla da gelişebilir.

*E.coli* gibi bazı bakterilere karşı bakterisidal aktivitede aracılık eden komplemanlar ve *GrBS* gibi bakterilerin fagositozunda antikorla birlikte opsonin görevi yapar. Anneden fetusa transplasental geçişi olmayan ilk trimesterden beri üretilen komplemanların yine de term yenidoğanda da klasik yolda hafif, alternatif yolda ise orta derecede eksikliği söz konusudur.

Nötrofillerin kemotaksis, adezyon, agregasyon ve deformabilite yetenekleri term ve preterm yenidoğanlarda yetersizdir. Ancak opsonizasyon, fagositoz ve öldürme işlevleri erişkindeki gibidir. Bazı non-enfeksiyöz stres (respiratuvar distres sendromu, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, mekonyum aspirasyonu) ve enfeksiyöz (sepsis) durumlarda nötrofillerin gram (-) bakterileri fagosit etme yeteneği azalır.



Yenidoğanlarda nötrofil depo havuzunun erişkinin %20-30'u kadarı olması ve yenidoğan enfeksiyonlarında nötrofillerin hızla tükenmesi nedeniyle nötropeni kolay gelişmektedir. Preterm yenidoğanlarda ve intrauterin büyüme geriliği olan bebeklerde nötropeni siktir ve sepsis riski artışına yol açar.

Yenidoğan dolaşımındaki monosit sayısı normaldir. Term ve preterm yenidoğanlarda monosit kemotaksisi bozulmuştur. Ama yenidoğan monositi erişkinde olduğu gibi mikroorganizmayı alıp öldürebilir. Ancak retiküloendotelial sistemdeki makrofaj kitlesi ve fonksiyonu özellikle preterm yenidoğanlarda azalmıştır.

Sepsiste inflamatuvar yanıt, çeşitli proinflamatuvar sitokinler, TNF, IL-1 ve IL-6 ile kompleman ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu gelişen yan ürünlerle ilişkilidir. Yenidoğanda sitokin yapımı azalmıştır. Bu durum yetersiz inflamatuvar yanıt ile uyumludur. Ancak sepsiste IL-6, IL-8 TNF ve trombosit aktive edici faktörün yükseldiği bildirilmektedir. IL-6 yenidoğan sepsisinde en erken yükselen sitokin olarak görülmektedir.

Gebelik sırasında anne yaşının 20'nin altı veya 30'un üstünde olması, yeterli prenatal bakım almaması, ırk ve etnik özellikleri, gebelik sırasında idrarda *GrBS* izole edilmesi, ikiz gebelik, annenin nullipar veya multipar oluşu, doğum öncesi yapılan sık vajinal muayeneler EBS riskini arttırmaktadır. Annenin düşük sosyoekonomik düzeyi, prematüre doğumu ve intrauterin büyüme geriliğini arttırarak, asemptomatik bakteriüri ise erken doğum riskini arttırarak yenidoğanda sepsis ve enfeksiyon sıklığını artırır (211).

Uzun süre yoğun bakım ünitesinde yatan bebeklerde GBS genellikle endotrakeal entübasyon, umbilikal arter kateterizasyonu, santral veya perkütan vasküler girişimler, trankütan oksijen izlemi, beslenme tüpü takılması ve sık kan örneği alınması gibi çok sayıda invaziv girişimler sebebiyle oluşmakta, bu girişimlerin her biri deri ve mukozada kolonize organizmaların kana invazyonunu kolaylaştırmaktadır.

#### **2.4. Yenidoğan Sepsisinde İnflamasyon**

Yenidoğan sepsisi, 28 günlük döneme kadar yenidoğanlarda ortaya çıkan ve yenidoğanlarda morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biri olan sistemik bir

enfeksiyondur. Yetişkinlerde sepsis, genellikle bakteriyel veya fungal enfeksiyonlarla ilişkili olan çoklu fizyolojik ve immünolojik anormallikleri olan ağır sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) kompleks bir klinik sendromu olarak tanımlanır. Yetişkinlerdeki sepsis ile yenidoğan sepsisi epidemiyoloji, patofizyoloji ve klinik tedavi yaklaşımı gibi birçok açıdan farklıdır. Buna ek olarak, yenidoğanlar ile yetişkinler arasındaki farklılıklar, sepsis gelişimi sırasında sitokinlerin salınımı ve bu mediyatörlerin klinik değerlendirilmesini doğrudan etkiler. Bu nedenle inflamatuvar sürecin nasıl ilerlediğini anlamak, yenidoğan sepsisinde kullanılacak biyobelirteçler açısından yardımcı olabilir.

Sepsis, endojen inflamatuvar mediyatörlerin, lokal ve sistemik salınımını uyararak, gram-negatif endotoksinler veya salgılanmış eksotoksinler gibi yapısal elementler de dahil olmak üzere, istilacı organizmanın bir veya daha fazla bileşeninin tanınması yoluyla başlatılabilir. Bunun ardından TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar mediyatörler immün hücrelerin migrasyonunu ve aktivasyonunu destekler. Polimorfonükleer lökositlerin, histiyositlerin, plateletlerin ve endotel hücrelerinin uyarılması, trombosit aktive edici faktör (PAF), araşidonik asit metabolitleri, histamin, bradikinin, kompleman proteinleri, vazoaaktif peptitler ve nitrikoksit (NO) gibi biyolojik olarak aktif mediyatörlerin üretilmesine yol açar. Bu proinflamatuvar mediyatörlerin üretimi ve salınması, sepsisin ilk evresinde karakterize edilen sistemik bir inflamatuvar tepkiyi tetikleyebilir.

Uzun süredir sepsisin, bakteriyel enfeksiyonla tetiklenen immün yanıtın kaynaklanan kuvvetlenmiş bir inflamatuvar yanıt olduğu düşünülmekteydi. Ancak yeni araştırmalar ağır sepsis olgularında hiper inflamatuvar aşamada meydana gelen "kompansatuvar anti-inflamatuvar yanıt sendromu"nun (CARS) varlığı ve önemini ortaya çıkardı.

Yenidoğan sepsisinin biyobelirteçleri olarak kullanılan inflamatuvar mediyatörlerin ve sitokinlerin çalışma düzeninin anlaşılması, tanıda kullanımı açısından çok önemlidir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, *high mobility group box-1* (HMGB-1) gibi hücre hasarına yanıt olarak salınan *Damage-Associated Molecular Patterns*

(DAMP) rolüne işaret etmiştir. DAMPLer, ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) gibi reseptörlerin fonksiyonunu aktive etmek ve güçlendirmek için tehlike sinyalleri gibi davranırlar, dolayısıyla inflamatuvar yanıtı sürdürürler. Maternal-fetal bariyer, inflamatuvar yanıt sonucunda DAMP'lerin fetusa geçişine yol açar. Yenidoğan sepsisinin güvenilir biyobelirteçleri olarak proinflamatuvar sitokinler IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-8 ile anti-inflamatuvar sitokinler IL-10 ve TGF- $\beta$ 'nın erken sepsis tanısında ve enfeksiyonun erken evrelerinde hastalığın ciddiyetinin tahmininde potansiyel yarar sağlamaktadırlar.

Patojenin oluşturduğu endotel hasarı sonucu salınan doku faktörleri, trombin salınımı ve pıhtı oluşumunu destekleyici rol oynarken bir yandan da fibrinolizi azaltır. Böylece artan inflamasyon ve koagülasyon yanıtına, azalmış olan fibrinoliz ile hemostatik denge bozulmuş olur. Bu dengenin kontrolü sağlanamazsa Yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) yol açarak ciddi doku ve organ hasarına neden olabilir.

### **2.5. Yenidoğan Sepsisi Semptomları**

Yenidoğan sepsisinin klinik göstergeleri spesifik değildir ve değişken klinik özellikler göstermektedir. En sık görülen klinik tablo aktivitenin azalması, genel durumun bozulması ve emmenin azalması iken; letarji, vücut ısı değişiklikleri, abdominal distansiyon ise en sık tespit edilen bulgulardır (172). Klinik bulgular tek bir organ sistemine ait olabilirken çoğunlukla multisistem tutulumuna ait bulgular da görülmektedir. Yenidoğan sepsisinin farklı göstergeleri arasında cilt renginde solukluk, renk değişiklikleri, huzursuzluk, hipoaktivite, beslenmenin azalması, beslenme intoleransı, solunum güçlüğü, soluk alamama, dolaşım bozukluğu, ödem, hipotermi ve hipertermiyi içeren sıcaklık instabilitesi, nöbetler, kapiller geri dolum süresinde uzama, periferik dolaşım bozukluğu, nekrotizan enterokolit, yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP), kanama göstergeleri ve uzamış sarılık yer almaktadır(27, 35). Yenidoğan sepsisi tanısında kullanılabilecek klinik bulgular tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Yenidoğan sepsisinde klinik bulgular

Genel bulgular	Sistem bulguları
<ul style="list-style-type: none"><li>• İyi görünmeyen bebek</li><li>• Hipoaktivite</li><li>• Huzursuzluk</li><li>• Beslenme güçlüğü</li><li>• Dolaşım bozukluğu</li><li>• Ödem</li><li>• Isı düzensizliği (ateş ya da hipotermi)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Solunum sistemi: Apne, inleme, solunum sayısının artması, burun kanadı solunumu, çekilme, siyanoz, emmeme</li><li>• Dolaşım sistemi: Taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolum süresinde uzama</li><li>• Sindirim sistemi: Beslenme intoleransı, kusma, distansiyon, ishal, sarılık, hepatomegali, nekrotizan enterokolit (NEK)</li><li>• Kan sistemi: Peteşi, purpura, sarılık, kanama</li><li>• Deri bulguları: Püstül, apse, omfalit, sklerem</li><li>• Santral sinir sistemi: Huzursuzluk, uykuya eğilim, tonus azalması, konvülsiyon</li></ul>

### 2.5.1. Yenidoğan Sepsisinde Ayırıcı Tanı

Yenidoğan sepsisinin bulgularının özgül olmaması ve yenidoğan bebekte olası birçok durumu taklit etmesi nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) sıklıkla şüpheli sepsis tanısı konmaktadır.

Sepsis şüphesi ile izlenen yenidoğan bir bebekte ayırıcı tanıda, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan yenidoğanın geçici takipnesi, apne, mekonyum aspirasyonu, aspirasyon pnömonisi, respiratuvar distres sendromu (RDS), hipoksik iskemik ensefalopati, ventrikül içi kanama ve konjenital kalp hastalıkları, metabolik sorunlar gibi yenidoğan dönemine özgü sorunlar düşünülmelidir.

**Yenidoğanın Geçici Takipnesi (YGT):** Term ve terme yakın yenidoğanlarda, fetal akciğer sıvısının temizlenmesinde gecikme olması durumunda oluşan bu durum, solunum sıkıntısıyla sonuçlanır.

**Apne:** 20 saniye veya daha uzun süreli solunum durması veya satürasyon düşüklüğü ve bradikardinin eşlik ettiği solunum durması apne olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla 1500 gramın altındaki prematüre bebeklerde görülür. Ayrıca apne, yenidoğan sepsisinin geç bir göstergesi sayılabilir.

**Pnömoni:** Yenidoğan döneminde mukosilyer aktivitenin yetersizliği, konak savunma faktörlerinin zayıflığı, invaziv işlemlere maruz kalma, endotrakeal entübasyon, barotravma ve hiperoksik zedelenme yenidoğanlarda pnömoni gelişimi için risk oluşturur.

**RDS:** Sürfaktan eksikliğine ve akciğer immatüritesine bağlı olarak gelişen bir tablodur.

**İntraventriküler kanama:** Doğum ağırlığı 1500 gramın altında veya gebelik haftası 32 haftanın altında olan bebeklerde %40-50 oranında görülmektedir. Nadiren doğumda görülür, ancak olguların %80-90'ı doğumla postnatal 3. gün arasında, %50'si ise ilk gün gerçekleşir.

**Mekonyum Aspirasyonu Sendromu (MAS):** Mekonyumun aspire edilmesi ve akciğerlere dolmasıyla karakterize olan bu durum daha çok term ve postterm bebeklerde görülür. Yüksek oksijen ve solunum desteği ihtiyaçları olabilmektedir

**Nekrotizan Enterokolit (NEK):** İmmatür gastrointestinal sistemin, çeşitli nedenlerle oluşan intestinal mukoza hasarına ve beraberinde bakteri varlığına sebep oluşan bir klinik durumdur.

**Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE):** Asfiksi sonucu gelişen, klinik ve laboratuvar bulguları bulunan akut beyin hasarıdır. Yenidoğanda hayatın erken dönemlerinde solunumun başlama ve sürdürülmesinde ortaya çıkan problemler nedeniyle beyin dokusunun hipoksik-iskemik sürece maruz kalmasına bağlı olarak kas tonusu ve reflekslerde baskılanma, bilinç düzeyinde bozulma ve çoğunlukla konvülsiyonla karakterize bir sendromdur.

**EMR:** Fetal zarların bütünlüğünün doğum başlamasından en az bir saat önce bozulması ve amnion sıvısının boşalmasıdır, uzamış erken membran rüptürü ise amniyotik suyun gelmesi ile doğumun gerçekleşmesi arasındaki sürenin 18 saatten

daha uzun olmasıdır. Membranların rüptürü 18 saatten kısa da olsa perinatal enfeksiyonlarla ilişkili olduğu için önemlidir.

**Metabolik sorunlar:** Yenidoğan döneminde altta yatan hastalığa bağlı olarak sıklıkla hiperglisemi, hipoglisemi ve metabolik asidoz görülebilir.

## **2.6. Yenidoğan Sepsis Tanısı**

Yenidoğan sepsisi tanısını koymak oldukça zordur ve gerekli olmayan tedavi maruziyetine yol açmaktadır. Ayrıca klinik işaretler ve semptomlar bazen geç ortaya çıkmaktadır. Bu durum hastalığın kompanse evreden refrakter evreye geçişine dolayısıyla artan mortaliteye neden olmaktadır. yenidoğan sepsisi tanısındaki altın standart yaklaşım, kan kültüründe organizmanın izolasyonudur (36). Ancak bu işlem organizmanın gelişiminin beklenmesini gerektirdiğinden, bir miktar kanın inokülasyonu ardından, en az 24 – 48 saatlik bir süre almaktadır. Doğumdan önce anneye antibiyotik verilmiş olması, kan kültürü alınmadan önce bebeğe antibiyotik başlanmış olması, kültür için alınan kanın yeterli miktarda olmaması, bakteri yoğunluğunun düşük olması, yenidoğanlarda bakteriyeminin özellikle enfeksiyonun erken evrelerinde geçici ve kısa süreli olabilmesi yenidoğan sepsisinde patojen mikroorganizmanın kan kültürü ile saptanmasını engelleyebilmekte ve sepsisin her vakada kültürle kanıtlanması olanaksız hale getirmektedir (204). Bu nedenle kan kültüründe üreme görülmemesi durumunda bile sepsis olasılık dışı bırakılamamaktadır (37). Bu nedenle yenidoğan sepsisi tanısında ayrıca klinik ve laboratuvara dayalı yardımcı tanı yöntemleri önerilmektedir.

## **2.7. Yenidoğan Sepsisi Tanısında Biyobelirteçler**

Yenidoğan sepsis tanısında biyobelirteçler, klinik bulgulardan önce tanıyı erken koymaya olanak sağlaması amacıyla araştırılmaktadır. Böylece sepsis tedavisi erken aşamada başlatılabilecek ve sepsis kontrol altına alınabilecektir (38). İdeal yenidoğan sepsis biyobelirteçleri birçok farklı özellik taşımaktadır. Yenidoğan sepsis tanısında kullanılacak biyobelirteçlerin sahip olması gereken özellikler tablo 4 de görülmektedir.

**Tablo 4.** Yenidoğan sepsisi tanısında yararlanılabilecek ideal biyobelirteçlerin karakteristik özellikleri

Karakteristik Özellikler
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kısa yarı-ömür (sepsis başlangıcında hızlı artma ve hızlı azalma)</li><li>• Yüksek duyarlılığa (yaklaşık %100), özgüllüğe (&gt;%85), negatif prediktif değere (yaklaşık %100) ve pozitif prediktif değere (&gt;%85) sahip olma</li><li>• İlişkili diğer ko-morbiditeler ile düzeylerinde artış olmama</li><li>• Tedavi başlangıcı için klinisyene zaman kazandırma</li><li>• Antibiyotik başlangıcı ve sonlandırması için rehberlik etme</li><li>• Standardize değer sahibi olma</li><li>• Hastalığın ciddiyeti hakkında kesin prediktif yaklaşım sağlama</li><li>• Kolay uygulanabilir olma</li><li>• Ölçümde kullanılacak yöntemin hazır bulunması</li><li>• Maliyet açısından uygun olma</li><li>• Başka laboratuvarlar ile sonuçların karşılaştırılabilir olması</li><li>• Çok küçük miktarda örnek gereksinimi olma</li></ul>

Ancak bu karakteristikler göz önüne alındığında günümüzde yararlanılan biyobelirteçler yenidoğan sepsis tanısı için gereksinimi tam olarak karşılayamamaktadır (39). Bugüne kadar erken tanıda kullanılabilen çeşitli biyobelirteçler tablo 5’de yer almaktadır.

**Tablo 5.** Yenidoğan Sepsisinde kullanılmakta olan non-spesifik tanı testleri

Biyobelirteç Adı
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tam kan sayımı (TKS)</li><li>• C-reaktif protein (CRP)</li><li>• Yüksek duyarlı C- reaktif protein (yd-CRP)</li><li>• Prokalsitonin (PKT)</li><li>• Serum amiloid A (SAA)</li><li>• Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LPB)</li><li>• İntelökin 1b (IL-1b)</li><li>• İnterlökin 4 (IL-4)</li><li>• İnterlökin 5 (IL-5)</li><li>• İnterlökin 6 (IL-6)</li><li>• İnterlökin 8 (IL-8)</li><li>• İnterlökin 10 (IL-10)</li><li>• sIL2R</li><li>• Tümör nekrozu faktörü- alfa (TNF-<math>\alpha</math>)</li><li>• 11sTNFR-p55</li><li>• 12sTNFR-p75</li><li>• CD11<math>\beta</math></li><li>• Çözünür CD163</li><li>• CD64</li><li>• Pentraksin 3 (PTX3)</li><li>• Anjiyopoetinler (Ang)</li><li>• Çözünür formdaki ürokinaz-tipi plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR)</li><li>• Miyeloid hücrelerde eksprese olan çözünür tetikleyici reseptör - 1 (sTREM-1)</li><li>• İnter alfa inhibitör protein (I<math>\alpha</math>ip)</li><li>• İnterferon-gama (IF-<math>\gamma</math>)</li><li>• CXCL12</li></ul>



- sCD14-ST veya presepsin
- Vasküler hücre adezyon molekül-1 (VHAM-1)
- İnter sellüler adhezyon molekül-1 (ISAM-1)
- E-selektin
- L-selektin
- Fibronektin
- Haptoglobin
- Neopterin
- Orosomukoid
- Kompleman aktivasyon ürünleri (C3a-desArg, C3b8bP, sC5b-9)
- Asimetrik dimetilarjinin
- L-arjinin
- Mannoz bağlayıcı lektin
- Melatonin
- $\alpha$ -1 asit glikoprotein ( $\alpha$ 1AG)
- 165 rDNA
- Laktoferrin
- Serum iskemi-modifiye albumini (IMA)

### 2.8.1. Tam Kan Sayımı

#### 2.8.1.1.1. Lökosit sayımı

Term ve preterm yenidoğanlarda, doğumdan sonra kanda dolaşan nötrofil sayısı artar, postnatal 12. saatte en yüksek düzeye ulaşır ve 22. saatte normal seviyeye iner. Yenidoğanlarda çomak nötrofil sayısı %15'den azdır ve enfeksiyon veya asfiksi gibi durumlarda sayıları artar.

Total lökosit sayısının normal değerleri geniş dağılıma sahiptir.

İlk 24 saat için 6.000-30.000/mm<sup>3</sup>

24 saat sonrası 5.000-20.000/mm<sup>3</sup>

Tam kan sayımının (TKS) yenidoğan sepsis tanısı için bir biyobelirteç olarak kullanımının zayıf pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri nedeniyle yararlılığı henüz kanıtlanmamıştır. Ancak çalışmalar normal TKS'nin neonatal sepsis izleminde yardımcı olduğunu ifade etmektedir (40, 42). Birçok çalışma TKS, total lökosit sayısı (TLS), mutlak nötrofil sayısı (MNS) ve immatür lökosit sayısı (İLS) ile total lökosit sayısı (TLS) oranını (İ/T) tanıda kullanmaktadır. Total lökosit sayısının 5000-7500 mm<sup>3</sup>'ün altında olması tanıda kullanılan bir kriterdir. Tanı açısından lökopeni, düşük duyarlılık (%29) gösterirken yüksek özgüllüğe sahiptir (%91) (29). Lökosit sayısının yorumlanmasında gebelik yaşı göz önünde bulundurulmakta ve gebelik yaşının azalması ile birlikte MNS alt limiti de azalmaktadır (43, 44). Normal MNS ve İ/T oranı neonatal sepsis durumunu olasılık dışı tutmak üzere yüksek negatif prediktif değer ifade etmektedir (45). Nötrofil sayısının gebelik haftasına göre ortalama değerleri tablo 6' da verilmiştir.

**Tablo 6.** Nötrofil sayısının gebelik haftasına göre ortalama değerleri

	<b>Doğumda</b>	<b>6-8 saat sonra</b>
<b>&gt;36 hafta</b>	<b>3500/mm<sup>3</sup></b>	<b>7500/mm<sup>3</sup></b>
<b>28 –36 hafta</b>	<b>1000/mm<sup>3</sup></b>	<b>1500/mm<sup>3</sup></b>
<b>&lt;28 hafta</b>	<b>500/mm<sup>3</sup></b>	<b>1000/mm<sup>3</sup></b>

İmmatür-total oranı enfekte olmamış yenidoğanlarda ilk 24 saatte 0,16 iken beş günlük süre içerisinde derece derece azalarak 0,12 ye ulaşmaktadır (46). İmmatür-total oranının 0,2'den büyük olması sepsis lehinedir. Yanıltıcı durumlar arasında prenatal asfiksi, maternal hipertansiyon, doğum stresi ve uzun süreli oksitosin indüksiyonu yer almaktadır (45, 47). Hornik ve arkadaşlarının çalışmasına göre düşük total lökosit sayısı, düşük mutlak nötrofil sayısı (MNS) ve yüksek İ/T oranı enfeksiyonla ilişkili bulunmuş özgüllüğü ve negatif prediktif değeri yüksek (değerleri sırasıyla; 73,7-99,9 ve >99,8%) olarak saptanmış. Tüm bu belirteçler yüksek özgüllük ve negatif prediktif değer ve düşük duyarlılık teşkil etmektedir (48). Murphy ve arkadaşları (40), iki normal İ/T

oranının ve negatif kan kültürünün neonatal sepsis tanısında %100 negatif prediktif değer taşıdığını göstermektedir. Nötropeni, nötrofiliye kıyasla neonatal sepsiste daha fazla tanı değeri taşımaktadır (49). Sonuç olarak, TLS, MNS ve İ/T oranı neonatal sepsis tanısında değerli kriterlerdir.

#### **2.8.1.1.2. Trombosit sayısı**

Doğum ağırlığı ne olursa olsun, tüm bebeklerde, ilk 10 gündeki trombosit sayısı 100000/mm<sup>3</sup>, daha sonraki 3 hafta da ise 150000/mm<sup>3</sup> üzerindedir. Düşük trombosit sayısı sepsisin özgül olmayan geç bir belirticidir. Bakteri enfeksiyonu olan bebeklerin %50'sinde trombosit sayısı 100.000/mm<sup>3</sup> altındadır. Trombositopeni ortalama 1 hafta sürer. Bakterinin gram (-) veya gram (+) olması ile trombositopeni gelişimi arasında bir ilişki kurulamamıştır. Trombositopeninin nedeni, bakteri ve bakteri ürünlerinin trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adhezyonu artırmasıdır. İmmün mekanizmalar yoluyla trombosit yıkımının artması da diğer bir nedendir. Buna karşın YDİP ve aktif kanama genellikle görülmez. Umbilikal kateter ve mekanik ventilasyon kullanımı, mekonyum aspirasyonu, asfiksi ve NEK gibi sepsise yol açabilen durumlarda da kültürlerin negatif olmasına karşın tek başına trombositopeni gözlenebilmektedir. Maternal trombositopeni ve hipertansiyonda da trombositopeni gelişebilir. Bu nedenlerden dolayı, trombosit sayısı neonatal sepsis tanısında çok güvenilir değildir (105).

#### **2.8.2. Akut Faz Proteinleri**

##### **2.8.2.1.C-Reaktif Protein**

C-reaktif protein (CRP) yoğun bir şekilde çalışılan, kolaylıkla değerlendirilebilen, laboratuvar testleri arasında sıklıkla bulunan bir tanı testidir (38, 50). Pentametrik yapıda ve akut faz reaktif bir proteindir (51). CRP'nin kaynağı hepatositlerdir ve sentezi sitokinler tarafından uyarılma sonucu gerçekleşmektedir. Bu sitokinler interlökin 6 (IL-6), IL-1 ve tümör nekroz faktör alfadır (TNF- $\alpha$ ) (52, 53). Pizzini ve arkadaşlarının (187) enfeksiyonu olan yenidoğanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, CRP sentezinin başlamasıyla, serum CRP seviyesinin yükselmeye başlaması arasında, yaklaşık 10 saat olduğu, enfeksiyona ilişkin semptomların CRP yükselmesinden önce başladığı, CRP'nin

en yüksek değerine 36-50 saat sonunda ulaştığı ve enfeksiyon kontrol altına alındığında düzeyin düşmeye başladığı ve normal değere hızlı olmayarak indiği bildirilmektedir (187). CRP'nin yarı ömrü 24- 48 saat arasındadır ve 10- 12 saatte artış gösterir. Bu nedenle sepsis tanısı için düşük duyarlılığa sahip olup, güvenilir bir kriter değildir (54). Semptomların ortaya çıkışını takiben CRP'nin 24- 48 saatlik süreçte seri değerlendirilmesi neonatal sepsis tanısındaki duyarlılığını arttırmaktadır (54, 55). Ayrıca enfekte yenidoğanların antibiyotik tedavisi sonrası izleminde CRP'nin ardışık değerleri değerlendirilmektedir (56, 57). CRP'nin seri değerlerinin normal olması neonatal sepsis yokluğunun güçlü bir göstergesidir (58). CRP'nin EBS tanısında sırasıyla %29 'dan %100 'e kadar ve %6 'dan %100 'e kadar değişen duyarlılık ve özgüllük gösterdiği görülmektedir. Bazı durumlarda da artış göstermesi yanıltıcı olmaktadır. Bunlar; mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), uzamış doğum eylemi, hemoliz, doku yaralanması, ameliyat, prematür doğanların uzun süreli glikokortikoid maruziyeti, doğum sırası maternal yüksek ateş, stresli doğum süreci, doğum öncesine ait asfiksi ve şok, sürfaktan uygulaması, intraventriküler kanama (IVK) ve pnömotoraks olarak sıralanabilmektedir. Tüm bunlar CRP 'yi sepsis tanısı için spesifik olmayan bir biyobelirteç haline getirmektedir (54, 59). Otuzyedinci çalışmayı içeren yeni yayınlanmış bir meta analizde CRP'nin semptomların başlangıcında duyarlılık açısından yüksek değişkenlik gösterdiğini (%83 - %100) belirtmektedir. Ayrıca 24- 48 saatlik aralıkta duyarlılık ve özgüllük açısından artışa eğilim gösterdiği ifade edilmektedir (38).

#### **2.8.2.2.Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein (yd- CRP)**

CRP'nin anlamlı düzeyi olarak 6 mg/l'nin üstü kabul edilmektedir. yd-CRP, konvansiyonel CRP 'ye kıyasla neonatal sepsiste daha duyarlı olarak değerlendirilmektedir. Yd-CRP testleri, 1 mg/l'den düşük olmak üzere konvansiyonel CRP'ye göre daha düşük bir enfeksiyon duyarlılığına (eşik değeri) sahiptir (60). Edgar ve arkadaşları (61), yd-CRP düzeyindeki artışın hem enfekte hem de enfekte olmayan yenidoğanlarda görüldüğünü belirtmektedir. Bu bulgular daha sonra Abdollahi ve arkadaşları (62) tarafından yapılan çalışma ile de teyit edilmiştir. Hindistanda gerçekleştirilen güncel bir çalışmada IL-6, CRP ve yd-CRP neonatal sepsis açısından karşılaştırılmış ve yd-CRP IL-6 ile kıyaslandığında duyarlılık ve özgüllük açısından

başarısız bulunmuştur. Ancak yd-CRP konvansiyonel CRP ile kıyaslandığında 0,5 mg/l den düşük yd-CRP düzeyi enfeksiyon riski olmadığını, 0,5- 1 mg/l yd-CRP düzeyinin düşük risk enfeksiyonunu, 1-3 mg/l yd-CRP düzeyinin orta risk enfeksiyonunu ve 3 mg/l'den yüksek değerdeki yd-CRP yüksek risk enfeksiyonunu göstermektedir (63). Yd-CRP'nin neonatal sepsis tanısında kullanılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

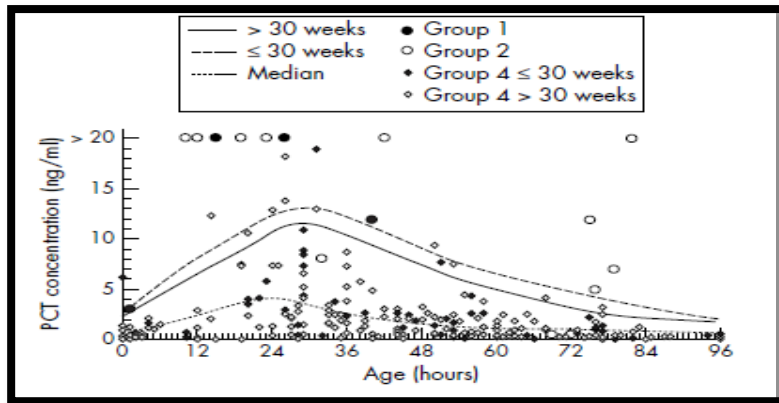
### **2.8.2.3. Prokalsitonin**

Prokalsitonin (PKT) bir akut faz proteini olup, kalsitoninin bir pro-hormonudur. PKT, 16 aminoasitten oluşan, 14-kDA molekül ağırlığındadır ve Calc-1 geni tarafından kodlanmaktadır (64). PKT düzeyleri kalsitonin düzeylerinden etkilenmemektedir ve kaynağını hepatositler ve makrofajlar oluşturmaktadır (65). PKT, immünmodülasyon ve özellikle sistemik bakteri enfeksiyonu gibi sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIYS) ile ilişkilidir. Prokalsitonin, 2- 4 saatlik bakteri endoksinine maruziyet sonunda hızlı bir artış göstermekte ve 6- 8 saatte en yüksek düzeye ulaşır 24 saat yüksek değerlerde kalmaktadır (66). PKT 'nin yarı ömrü 24- 30 saattir.

PKT'nin bakteriyel sepsis başlangıcında hızlı bir şekilde yükselmesi, yenidoğan sepsisinin erken tanısı için CRP'ye kıyasla onu daha iyi bir belirteç haline getirmektedir. Diğer avantajı, prematürelde de yükselebilesidir. Ancak son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada, gebelik yaşı 32 hafta olan prematürelde, referans PKT düzeylerinin post-natal yaştan etkilendiğini, dolayısıyla yorumlanmada dikkatli olunması gerektiğini belirtmektedir (67). Turner ve arkadaşlarının (85) çalışmasında erken sepsisli ve sağlıklı bebekler doğum sonrası fizyolojik yükselme açısından değerlendirilmiş ve P KT'ninpretermelerde daha yüksek tepe değerlere ulaştığı ve dolayısıyla bu bebeklerde sepsis için referans değerlerin daha yüksek olması gerektiği vurgulanmıştır. Yapmış oldukları değerlendirme şekil 1'de gösterilmiştir. Sistemik bakteriyel enfeksiyon; erken başlangıçlı sepsis, geç başlangıçlı sepsis (EBS, GBS) ve nekrotizan enterokolit (NEK) sırasında serum PKT düzeyleri belirgin şekilde artmaktadır (64,68).

Chiesa ve arkadaşları (68) ise EBS tanısında PKT duyarlılığının %92, özgüllüğünün %97, pozitif prediktif değerinin %94 ve negatif prediktif değerinin de %96 olduğunu

göstermiştir. PKT 'nin diğer bir avantajı serum konsantrasyonlarının, TNF- ve IL-6 gibi diğer sepsis biyobelirteçlerine kıyasla yüksek olması, böylece PKT'nin enfeksiyon şiddetinin ve tedaviye yanıtın öngörülmesinde daha yararlı olabilmesidir (64, 68). Prokalsitoninin, enfeksiyon dışı durumlarda da artış göstermesi yanıltıcı olmaktadır. Örneğin sağlıklı yenidoğanlarda doğum sonrası fizyolojik yükselme gözlenmekte, intrakraniyal kanama, doğum asfiksisi, hipoksemi, canlandırma uygulanması, annede koriyoamniyonit varlığı (69), maternal *GrBS* kolonizasyonu ve membranların uzun süreli rüptürü (17) gibi durumlarda yüksek değerler elde edilmektedir. Ayrıca, doğum öncesi yetersiz antibiyotik kullanımı, doğum sonrası antibiyotik kullanımı nedeniyle yenidoğan döneminde PKT artışının uygun şekilde değerlendirilmemesi de sözkonusudur (71). Kordek ve arkadaşları (72) nozokomiyal sepsiste tanı ve tedavi izleminde kan PKT konsantrasyonlarının klinik yararlılığını karşılaştırmış ve PKT'nin CRP ve TLS sayısı ile karşılaştırıldığında daha iyi duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerlere sahip olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, Luzzani ve arkadaşları (73), PKT'nin sepsiste CRP'ye göre daha iyi bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir. Ancak Hahn ve arkadaşları (74) PKT'e kıyasla CRP 'nin duyarlılığının sepsisin saptanmasında daha iyi olduğunu göstermiştir. Kısa süre önce yayınlanmış bir meta-analiz, PKT'nin kritik hastalardaki sepsisin erken tanısı için yararlı bir biyobelirteç olduğu sonucuna varmıştır (75). Dolayısıyla, PKT'de yanlış yükselme için sayısız koşul olduğu için, PKT 'nin tanısal doğruluğunu artırmak için daha geniş sayıda bebek gruplarında, daha fazla çalışması gerekmektedir.



**Şekil 1.** Prematürelde yaşamın ilk 4 günü prokalsitonin normogramı (85)

#### 2.8.2.4. Serum Amiloid A

Serum amiloid A (SAA), erken bir akut faz belirteci olarak kullanılan bir apolipoproteindir ve asıl kaynağı karaciğerdir. SAA'nın diğer kaynakları endotel hücreleri, monositler ve düz kas hücreleridir. SAA sentezi; IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  tarafından düzenlenir ve enfeksiyona ve yaralanmaya yanıt olarak salınır (76). SAA düzeyi yaşla değişir, bu nedenle sonuç hastanın yaşına göre yorumlanmalıdır. En düşük düzeyler kordon kanlarında görülürken en yüksek düzeyler yaşlılık döneminde görülür (77). SAA'nın inflamasyonda rolü vardır ve nötrofillerden IL-8 salınımını uyarır. Arnon ve arkadaşları (78) fulminan sepsis ve fulminan olmayan geç sepsisli 42 preterm bebekte, başlangıç, 8, 24 ve 48. saatteki CRP, SAA, IL-6 düzeyleri ile TLS sayılarını karşılaştırmış, SAA'nın en erken prognostik belirteç olduğunu ve CRP düzeyi ile TLS sayılarının da prognostik belirteçler olarak kullanılabileceğini bildirmiştir. Bir başka çalışmada da Arnon ve arkadaşları SAA'nın yenidoğan sepsis başlangıcında hızla arttığını, sonra da kademeli olarak gerilediğini, buna karşın CRP düzeylerinin sepsis başlangıcından 24 saat sonra arttığını göstermiştir [79]. Çalışmada, SAA'nın sepsis başlangıcından 0, 8 ve 24 saat sonra, 10 mcg/ml konsantrasyonda, yüksek duyarlılığa (% 95, %100 ve %97) sahip olduğu gösterilmiştir ve negatif prediktif değerler (sırasıyla %97, %100 ve %98) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, septik bebeklerdeki SAA düzeylerinin, 0, 24 ve 48. saatlerdeki değerlerinin septik olmayan bebeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.01$ ). SAA'daki yükselme ve normal düzeylere dönme CRP'ye kıyasla daha hızlı ve daha keskin şekilde meydana gelmektedir. Sepsis sonrası 0. saat değerlendirmede, CRP ile karşılaştırıldığında duyarlılık %30'a karşı %96, özgüllük %98'e karşı %95, pozitif prediktif değer %78'e karşı %85 ve negatif prediktif değer %83'e karşı %99 olarak tespit edilmiş ve EBS öngörüsünde iyi bir tanısal doğruluğa sahip olduğu düşünülmüştür (80). Çetinkaya ve arkadaşları (81) prematüre bebeklerde neonatal sepsisin tanısı ve izleminde SAA konsantrasyonlarını CRP ve PKT ile karşılaştırmak yaptıkları çalışmada SAA'nın CRP ve PKT'e kıyasla daha iyi duyarlılığa sahip olduğunu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir.

### **2.8.2.5. Lipopolisakkarit- Bağlayıcı Protein**

Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LPB), gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar sırasında salınan endotoksin ile etkileşimde önemli bir rol oynayan tanıma molekülüdür. LPB, bakteriye ait mikrobiyal ilişkili moleküler paternleri tanımakta ve enfeksiyona yanıt olarak endotoksini CD14 immün efektör hücrelere taşınmasını sağlamaktadır (82,83). LPB, gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit bileşeni ile bağlanır ve böylece lökositler tarafından akut enfeksiyon yanıtını başlatan bir kompleks oluşturur (84). LPB'nin kaynakları hepatosit, epitel ve kas hücreleridir ve akut enfeksiyonun başlangıcından sonra 6-8 saat içinde LPB düzeylerinde hızlı artış görülmektedir. Bu durum, LPB'yi EBS tanısı için yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değeri ile iyi bir belirteç haline getirmektedir. LPB'nin diğer avantajları, doğum sonrası yaşamın ilk iki gününde daha az fizyolojik dalgalanma ile stabil bir düzeye sahip olması ve diğer obstetrik olaylardan daha az etkilenmesidir (85,86). Behrendt ve arkadaşları (82), bakteriyel enfeksiyonlu preterm bebeklerde serum LBP konsantrasyonlarını incelemiştir. 57 preterm ve 17 term bebeği kapsayan bu çalışmada, maksimum LBP konsantrasyonlarının, enfeksiyonu olmayan bebeklere [13,0-46,0 lg / ml (ortanca 20,0 lg / ml) ve 0,6-17,4 lg / ml'ye (ortanca 4.2 lg / ml)] kıyasla daha fazla arttığını gösterilmiştir. Pavcnik-Arnol ve arkadaşlarının (84) çalışmasında, 29 yenidoğan LPB, PKT, IL-6 ve CRP düzeyleri açısından karşılaştırılmış, 48 saatten büyük, kritik hastalığı olan yenidoğanlarda enfeksiyon şüphesinin ilk gününde LBP'nin IL-6 ve PKT'den daha iyi bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir. Berner ve arkadaşları (87) sağlıklı yenidoğanlara kıyasla, septik yenidoğanlarda LBP düzeylerinin anlamlı şekilde arttığını göstermiştir.

### **2.8.2.6. İnterlökin 6**

Enfeksiyon esnasında artan IL-6, T lenfositleri aktive eder, B lenfositlerden antikor salınmasını uyarır ve sitotoksik T lenfositlerin farklılaşmasını artırır. IL-6, monosit, endotelial hücre ve fibroblast tarafından üretilmektedir. IL-6, hepatik hücrelerin CRP gibi akut faz belirteçleri üretimini başlatmaktadır (88, 89). IL-6'nın yapısı 184 aminoasit N-glikosilasyon alanı ve dört sistein kalıntısından meydana gelmektedir (90). IL-6'nın sepsis biyobelirteci olarak kullanılmasının avantajı, CRP seviyesinin yükselmesinden önce bakteriyemi başlangıcını izleyerek konsantrasyondaki hızlı artışı dezavantajı ise,



çok kısa bir yarılanma ömrüne sahip olmasıdır. Antimikrobiyal tedavinin başlangıcından sonra, 24 saat içinde düzey normalleşmektedir. Bu yüzden de dar olanaklara sahip olduğu söylenebilir (91, 92). Göbek kordonu IL-6 düzeyi EBS'li yenidoğanlarda yüksektir (93, 94). Kordon kanı IL-6 seviyelerinin %87 -100 duyarlılık ve %93-100 negatif prediktife sahip olduğu bildirilmektedir (94–96).

Smulian ve arkadaşları (93) spontan erken doğum eylemi ve EMR nedeniyle preterm doğan bebeklerin koryoamniyonite bağlı EBS teşhisi için IL-6 plazma seviyesini (>25 pg/ml) karşılaştırmışlardır. IL-6 plazma seviyesinin erken sepsisi öngörmede daha yüksek duyarlılık (%42,9 vs. %92,9), özgünlük (% 71,4 vs. % 92,9), pozitif prediktif değer (%60 vs. %92,9) ve negatif prediktif değere (%55,6 vs. %92,9) sahip olduğunu göstermişlerdir. IL-6 erken faz biyobelirteci olarak kullanıldığında, CRP'ye oranla daha yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değer göstermektedir (97). IL-6; TNF-a ve CRP gibi diğer biyobelirteçlerle kombine kullanıldığında, EBS teşhisinde yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değer ortaya koymaktadır (98). Raynor ve arkadaşları yenidoğanlar üzerinde bir çalışma yapıp yenidoğan sepsisi tanısında sitokin düzeylerini ölçüp bir öneride bulunmuştur. IL-6 >130 pg/ml, neonatal sepsisinde %100 duyarlılık ve %52 pozitif prediktif değer göstermiştir (91). Hou ve arkadaşlarının (99) yakın zamanda yayınladıkları meta-analizde, IL-6'nın tanıdaki duyarlılığı %80, özgüllüğü ise %85 olduğu belirtilmiştir.

### **2.8.2.7.İnterlökin 8**

İnterlökin-8 (IL-8) proinflamatuvar bir sitokindir ve monosit, makrofaj, fibroblast ve endotelial hücre kökenlidir. IL-8, nötrofillerin enfeksiyon esnasında aktivasyonunda rol oynamaktadır (100, 101). Enfeksiyon biyobelirteci olarak kullanılabilir ve hastalıkların şiddeti ile de ilişkilidir. Enfeksiyon başlangıcından sonra, IL-8 düzeyinde hızlı bir artış görülür ve konsantrasyonunun 2 ila 4 saat arasında yükselişini, 4 saat içinde hızlı düşüşü takip eder. Bu da IL-8'i IL-6 gibi erken biyobelirteç olmak konusunda yararlı kılar (102). IL-8 yenidoğan sepsisi tanısında %80-%90 aralığında bir duyarlılığa ve %76-%100 aralığında bir özgüllüğe sahiptir (97, 103). Ng ve arkadaşları (97) IL-8 ve CRP kombinasyonunun neonatal sepsis biyobelirteci olarak daha anlamlı olduğunu bildirmiş ve şüpheli sepsisi olan yenidoğanlarda antibiyotik kullanımını azalttığını vurgulamıştır.

IL-8'in yenidoğan sepsis belirteci olarak kullanılmasının avantajı, düzeyin CRP'den daha hızlı (enfeksiyonun 2 ila 4 saati içinde) yükselmesi iken, dezavantajları ise hızlı düşüşü, komplike ekipman gerektirmesi ve ölçüm imkânlarının çoğu yerde yetersiz olmasıdır. Bu nedenle geniş çapta kullanımı mümkün olamamaktadır (95). Boskabadi ve arkadaşları (104) postnatal 72. saat ya da daha büyük 80 yenidoğanın, sepsis ve kontrol grubu olarak karşılaştırıldığında, eşik değerinin >64 pg/ml olarak alınması ile %95 duyarlılık, %10 özgünlük, %97 pozitif prediktif değer ve %10 negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermiş ve yenidoğanlarda eşik değerinin 60.05 pg/ml olarak kabul edilmesinin enfeksiyon tanısında önemli olduğunu göstermiştir (105). Kocabaş ve arkadaşları (106) da IL-8 serum seviyelerinin septik yenidoğanlarda sağlıklı olanlardan daha yüksek saptandığını belirtmiştir. Yakın tarihte yayımlanan bir meta-analizde CRP ve IL-8'in birlikte kullanımında duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %78 ve %84'tür. IL8 yenidoğan sepsisi tanısı için yararlı bir biyobelirteç niteliği taşımaktadır (107). Ancak, sonuçlar umut verici olmasına rağmen, kuvvetli kanıtlara ve güçlendirir nitelikte yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır.

#### **2.8.2.8. Tümör Nekrozu Faktörü (TNF- $\alpha$ )**

Kaşektin olarak da bilinen tümör nekrozu faktörü proinflamatuvar kemokin/sitokin olup kaynağı aktive makrofajlar, T-lenfosit ve doğal öldürücü hücreler (NK) olup sistemik enfeksiyon sırasında lipopolisakkarit uyarısı ile oluşmaktadır. Pirojenik özelliği vardır. TNF- $\alpha$ 'nın karakteristik özellikleri ve farmakokinetiği IL-6'ya benzerdir (103). Bu nedenle TNF- $\alpha$  da enfeksiyon başlangıcındaki 2-4 saat içinde hızlı bir yükseliş gösterebilir. Bu yükseliş, gebelik yaşı veya postnatal yaştan etkilenmemektedir (97). TNF- $\alpha$ 'nın konsantrasyonu septik yenidoğanlarda sağlıklı yenidoğanlara oranla çok yüksek olarak gözlenmektedir (108, 109). Silveira ve arkadaşlarının (98) 117 yenidoğanla yaptıkları çalışmada, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın tanı açısından önemi araştırılmış ve IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın kombinasyonunun %98,5 duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. De Bont ve arkadaşlarının (110) çalışmasında ise TNF- $\alpha$  ve IL-6 kombine kullanımı ile tanı açısından duyarlılığının %60'a özgüllüğün ise %100'e çıktığı gözlemlenmiştir. 23 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, TNF- $\alpha$ 'nın yenidoğan sepsisi tanısında hem EBS hem de GBS'de orta dereceli anlamlı olduğu bildirilmektedir (111).

### **2.8.2.9. CD 64**

Nötrofilik granülositler, ağırlıklı olarak aktive olduklarında CD64 antijeni olarak da bilinen Fc $\gamma$  reseptörünü ifade eder. Bu, nötrofil CD64' ü enfeksiyon ve sepsis için potansiyel bir biyolojik belirteç yapar (171). CD64 ekspresyonu doğuştan bağışıklıkta nötrofilik fagositozu desteklemek gibi önemli bir görevi vardır (114, 115). CD 64 seviyesi, aktive olmuş nötrofillerde bakteriyel enfeksiyonun başlangıcından itibaren 4-6 saat arasında 10 kata kadar yükselebilmektedir. Ekspresyon düzeyi enfeksiyon uyarısının bağışıklık sistemi tarafından temizlenmesinden sonra birkaç gün içinde normale dönmektedir (112, 113). Yakın zamanda yapılmış bir meta-analizde genel olarak nötrofil CD64'ün yüksek duyarlılığa (%86) ve özgüllüğe (% 87) sahip olduğu bildirilmektedir. CD64, geleneksel hematolojik testlerden, C-reaktif proteinden ve muhtemelen prokalsitoninden daha iyi bir tanı testi gibi görünmektedir (171). Nötrofil CD64, diğer spesifik hematolojik belirteçler ile kombinasyonunda neonatal sepsisi tanısı için ideal bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (114).

### **2.8.2.10. CD11b**

CD11b (Mac-1, CR3) b2-integrin adezyon molekülünün alt birimidir ve düşük konsantrasyonda etkisizleşmiş nötrofillerde gösterilmektedir. CD11b enfeksiyon sırasında adhezyon, diyapedez ve fagositoz gibi çeşitli nötrofil fonksiyonlarında olaya dahil olmaktadır. Düzeyi birkaç dakika içinde yükselmekte olup, bu nedenle erken tanı için iyi bir biyobelirteç olarak görev yapabilir (97). Weirich ve arkadaşları (112) EBS tanı belirteci olarak nötrofil CD11b'yi araştırmış ve nötrofilik CD11b'nin enfeksiyon tanısı almış tüm bebeklerde görüldüğünü ve tanı açısından %100 negatif prediktif değer, %99 pozitif prediktif değer, %96 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. Nupponen ve arkadaşlarının (113) çalışmasında, enfeksiyonlu bebekler ile sağlıklı yenidoğanlardaki CD11b'nin ekspresyonu karşılaştırıldığında, sepsiste maksimum yükseliş gösterdiği ve yenidoğan sepsisinin tanısında %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Adib ve arkadaşları (114), gebelik yaşları 27-38 haftalar arasında olan, şüpheli sepsisli 65 bebekle yaptıkları çalışmada CD11b'nin yenidoğan sepsisi tanısında %75 duyarlılık, %100 özgüllük, %100 pozitif prediktif değer

ve %86 negatif prediktife sahip olduğunu göstermiştir. CD11b ve CRP kombinasyonu duyarlılık ve negatif prediktif değerin %100'e ulaşmasını sağlamıştır.

Bu çalışmalar CD11b'nin bir neonatal sepsis biyobelirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak tanımlama olanaklarının yetersizliği ve maliyet verimliliği engelleyici faktörlerdir.

#### **2.8.2.11. sCD 163**

Çözünebilir CD163 bir makrofaj hücre yüzeyi glikoprotein reseptörüdür. Serbest dolaşımdaki hemoglobinlerin haptoglobinler yardımı ile temizlenmesi yolu ile hemolizden kaynaklanan oksidatif hasarı azaltır (115). sCD163 gram negatif ve gram pozitif bakterilere bağlanır ve tıpkı TNF $\alpha$ , IL-1b, IL-6 ve IL-10 gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezine katkıda bulunur (116).

#### **2.8.2.12. Pentraksin 3**

Pentraksin (PTX) bir akut faz glikoproteinidir ve fagositler tarafından oluşturulmaktadır. Bağışıklık sistemi için önemli bir bileşendir. Patern tanıma reseptörü, mikroplara karşı savunma, apoptotik ve nekrotik hücrelerin temizlenmesi gibi konularda önemli roller oynamaktadır (118). PTX3'ün üretimi mikrobik endotoksin ve sitoksinler tarafından başlatılmaktadır. PTX3 büyüme faktörleri, hücrelerarası matriks ve seçilmiş patojenler ile etkileşime girmektedir. Aynı zamanda kompleman aktivasyonu, patojen tanımayı kolaylaştırma ve antikor sentezinde görev yapmaktadır (119). PTX3, yapısal olarak TNF- $\alpha$  ile %98 oranında benzerlik gösterir (120). Hâlihazırda, PTX3'ün yenidoğan sepsisi tanısındaki rolünü değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

#### **2.8.2.13. Anjiyopietinler**

Anjiyopietinler, endotelial hücre büyümesi faktörlerine karşı aktivite göstermektedir ve damarsal geçirgenlikte önemli bir göreve sahiptir. Retinopati gibi proliferatif hastalıklarda araştırılmıştır (121, 122). Ang-2 damarsal geçirgenliğe; özellikle de TNF  $\alpha$  ve IL-6'nın konakçı tepkisine karşıt olarak daha fazla etken olmaktadır (123).

Mankhambo ve arkadaşlarının (124) şiddetli bakteriyel enfeksiyonda, 293 çocukla yaptıkları çalışmada anjiyojenik faktörler araştırılmış, sepsisli çocuklarda Ang-1 ve Ang-2 düzeylerindeki değişikliğin prognostik sonuçları öngördüğü bildirilmiştir. Bu nedenle, her ikisi de yararlı birer biyobelirteç olarak kullanılabilir. Henüz yenidoğan popülasyonundaki sepsis göstergesi olarak kullanımını inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

#### **2.8.2.14. Ürokinaz Tip Plazminojen Aktivatör Reseptörünün Çözünür Formu (suPAR)**

Ürokinaz tip plazminojen aktivatör reseptörünün çözünür formu (suPAR) bağışıklık ve endotelial hücrelerde bulunmakta ve bağışıklık regülasyonunda rol oynamaktadır. İltihap sırasında salınan birçok fonksiyonu olan glikoproteindir. Kan, plöral, bronkoalveolar lavaj sıvısı, idrar ve beyin-omurilik sıvısı gibi çeşitli vücut sıvılarında mevcuttur (125, 126).

Siahanidou ve arkadaşları (127), sepsis veya enfeksiyonlu yenidoğanlarda plazma suPAR düzeylerinin klinik değerini araştırmak için yaptıkları çalışmada 47 enfeksiyonlu term yenidoğanı (19 bakteriyel ve 28 virütik) 18 sağlıklı yenidoğan ile karşılaştırmış, enfeksiyonlu yenidoğanlardaki plazma suPAR seviyelerinin belirgin olarak arttığını göstermiş ve düzeylerin CRP düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir.

#### **2.8.2.15. Miyeloid-1 Hücrelerde Eksprese Olan Çözülebilir Tetikleyici Reseptör-1 (sTREM-1)**

Çözülebilir tetikleyici reseptör (sTREM-1), immünoglobülin ailesinin mensubudur ve fagositler tarafından eksprese edilmektedir. sTREM-1 inflamatuvar yanıtta ve sepsiste önemli bir rolü vardır (129). Adly ve arkadaşlarının (130) yenidoğan sepsisinde sTREM-1'in tanısal ve prognostik değerinin araştırıldığı çalışmasında, referans düzeylerinin kültürle kanıtlanmış ( $1461.1 \pm 523$  pg/mL) ve kültür negatif sepsiste ( $1194 \pm 485$  pg/mL); kontrollere ( $162.2 \pm 61$  pg/mL) göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. 310 pg/mL konsantrasyon sınırında, duyarlılık ve özgüllüğün %100'e ulaştığı, eşik değer 110 pg/mL iken %100 duyarlılık ve %97 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, Saldır ve arkadaşlarının (131) çalışmasında sTREM-1 düzeylerinin septik

yenidoğanlarda, olmayanlara göre çok daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Yakın zamanda, 4 çalışmanın sistematik incelemesinin yapıldığı bir araştırmada sTREM'in pediatrik sepsisin tanısı ve izleminde rolünü destekleyecek verilerin yetersiz olduğu ortaya konmuştur (132).

### **2.8.3. Diğer Neonatal Sepsis Biyobelirteç Araştırmaları**

Neonatal sepsisinin tanısında kullanılmak üzere araştırılmış çeşitli biyobelirteçler mevcuttur. Bunlar sırasıyla, IL1b, sIL2R, IL4, IL5, IL10, interferon-c, CXCL12 (138), sCD14-ST veya presepsin (139, 140), 11sTNFR-p55, 12sTNFR-p75, intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), e-selektin, L-selektin, fibronektin, haptoglobin, neopterin, orosomukoid, kompleman aktivasyon ürünleri (C3a-desArg, C3bBbP, sC5b-9), asimetrik dimetil arjini, L-arginin (141), mannoz bağlayan lektin (142, 143), melatonin (141), a1 asit glikoprotein (a1AG) (145), 16 S rDNA (146), serum iskemimodifiyealbumin (IMA) (147) ve laktoferin (148). Fakat bunların hiçbiri yaygın bir kullanıma sahip değildir ve ideal bir biyobelirtecin kriterlerini yerine getirmezler, uygun maliyetli değildir ve deteksiyon için gerekli teknolojileri eksiktir aynı zamanda sonuç almada gecikmelere sebebiyet vermektedirler (97).

Son zamanlarda "Omics" teknolojisindeki gelişmeler sırasıyla şu şekildedir; genom bilimi, preteomik ve metabolomik (yeni klinik biyokimya). Genom bilimi, neonatal sepsisin patojenezi esnasında değişim gösteren genlerin tanımlanmasını içermektedir (149). Petrakou ve ekibi 42 prematüre bebeği incelemiş ve perinatal enfeksiyonda ve asfiktik prematüre bebeklerde IL-8 ve monosit kemotaktik protein-1 mRNA ekspresyonunu gözlemlemiştir. Tam kandaki IL-8 mRNA seviyelerinin perinatal asfiksi ve perinatal enfeksiyon esnasında önemli ölçüde arttığını raporlamışlardır (150). Proteinlerin veya metabolitlerin fonksiyonel ekspresyon hakkındaki Proteomik ve metabolomik çalışmalar neonatal bakteriyeminin ve mantar sepsisinin teşhisinde kullanılabilir (151). Neonatal sepsisinin teşhisinde kullanılan teknolojiler hâlen başlangıç aşamasındadır ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kolay kullanılmalrı için yapılması gereken çok şey vardır (152, 153).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 01.06.2013- 01.01.2015 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olan hastalarla yapılmış ve geriye dönük bir çalışmadır.

Veriler hastane bilgi sistemi kayıtlarından; demografik özellikleri, maternal risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulgularına ulaşılarak elde edilmiş ve önceden hazırlanmış formlara işlenmiştir. Çalışmada yer alan bebekler sepsis grubu, sepsis dışı enfeksiyon grubu ve kontrol grubu olmak üzere üç grup halinde değerlendirilmiştir.

Neonatal sepsis hayatın ilk ayında kan kültürü pozitifliği ile saptanan sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu hastalık tablosu olarak tanımlanmıştır (63). Şüpheli sepsis, bir bebekte risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündürülen klinik bulguların görülmesi olarak tanımlanmıştır. Klinik sepsis ise, etkenin gösterilemediği, ancak klinik ve laboratuvar bulgularıyla sepsisin tanı dışı bırakılmaması olarak kabul edilmiştir. Etkenin kültürle saptandığı sepsis ise kanıtlanmış sepsis olarak tanımlanmıştır.

Neonatal sepsise ait klinik bulgular tablo 7’de ayrıntılı bir şekilde verilmiştir. Rutin işlemler dışında genel durum değişikliği saptanan olgularda biyokimya ve TKS, kan kültürü yanında bazı hastalardan trakeal aspirat, kateter ucu, sürüntü, idrar kültürü ve menenjit bulguları ve kliniği olan hastalarda yapılmış olan lomber ponksiyon tetkikleri yapılmıştır.

Klinik izlem esnasında şüpheli sepsis bulguları olan ve yardımcı laboratuvar tetkikleri ile incelenen tüm bebekler çalışmaya alındı ve üç gruba ayrıldı. Sepsis grubu, klinik bulguları ile sistemik enfeksiyon düşünülen, laboratuvar tetkikleri ve kan kültürü ile desteklenen bebeklerden oluşturuldu. Sepsis dışı enfeksiyon (SDE) grubu, enfeksiyon bulguları olan bebeklerde laboratuvar tetkikleri ile neonatal sepsisin ekarte edilmesi ve lokalize enfeksiyon (pnömoni, beslenme bozukluğu, yenidoğanın geçici takipnesi, yumuşak doku enfeksiyonu) tanısı konulan bebeklerden oluşturuldu. Kontrol grubu ise, sepsis taraması yapılmış olan, ancak antibiyotik başlanmasına gerek

kalmayan ve klinik durumu çok hızlı düzelen, sepsisin ekarte edildiği bebeklerden oluşturuldu.

Yaşamın ilk 28 günü içerisinde hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı yapılmış, klinik sepsis ve kesin tanılı tüm olgular çalışma grubumuzu oluştururken; majör malformasyonu olanlar, verileri eksik olanlar, bilgilerine ulaşılamayanlar, erken dönemde exitus olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu dönemde kliniğimizde yatmakta olan 676 bebek değerlendirildiğinde, kriterlere uygun olan 344'ü çalışmaya dahil edildi. Çalışmada ilk 24 saatten sonra alınmış olan laboratuvar incelemeleri gözönüne alındı.

**Tablo 7. Neonatal sepsis klinik bulguları**

<b>GENEL BULGULAR</b>	<b>HEMATOLOJİK</b>
Genel durum bozukluğu, hipoaktivite Isı düzensizliği, hipotermi, ateş Beslenme güçlüğü	Sarılık Splenomegali Peteşi, purpura, kanama
<b>KARDİOVASKÜLER</b>	<b>METABOLİK</b>
Bradikardi/taşikardi Hipotansiyon Siyanoz	Metabolik asidoz, Hiperglisemi Hipoglisemi
<b>SOLUNUM SİSTEMİ</b>	<b>MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ</b>
Apne, dispne Hırıltı, burun kanadı solunumu Retraksiyonlar, taşipne	Huzursuzluk, letarji Konvülsiyon, tremor Zayıf spontan hareketler Fontanel kabarıklığı, tiz ağlama Hipo-hipertoni
<b>GASTROİNTESTİNAL SİSTEM</b>	<b>DERİ BULGULARI</b>
Diyare, hemotokezya Abdominal distansiyon Kusma, gastrik rezidü Hepatomegali, hiperbilirubinemi	Solukluk, hiperemi, peteşi Sklerama, selülit, abse Cutis marmoratus Omfalit, impetigo



### 3.1.Hastalarımızın ek tanıları

Çalışmamızda gebelik yaşı 36 hafta 6 günden daha küçük olan hastalar prematüre olarak kabul edildi ve sınırdaki prematüre (34 hafta ile 36 hafta 6 gün arası), orta derecede prematüre (32 hafta ile 33 hafta 6 gün arası), ileri derecede prematüre (24 hafta ile 31 hafta 6 gün arası) olarak gruplandırıldı.

Doğum ağırlıklarına göre ise; aşırı düşük doğum ağırlığı (<1000 gram), çok düşük doğum ağırlığı (1000-1499 gram), düşük doğum ağırlığı (1500-2499 gram) ve normal doğum ağırlığı (≥2500gram) olarak gruplandırıldı.

Bebeklerin vücut ağırlığının gebelik yaşı ile uyumlu olması (10 ila 90 persentil arası) AGA, gebelik yaşına göre 10. persentilin altında olması SGA, 90. persentilin üzerinde olması LGA olarak tanımlandı.

İlk 3 gün içinde sepsis tanısı alan olgular erken başlangıçlı sepsis (EBS), dördüncü gün ve sonrasında alanlar geç başlangıçlı sepsis (GBS) olarak sınıflandırıldı.

- Yenidoğanın Geçici Takipnesi (YGT): Tanı, klinik bulgular ve akciğer grafisi ile konuldu.
- Pnömoni: Tanı; akciğer grafisi, klinik bulgular, kan gazı ve diğer laboratuvar bulguları ile konuldu.
- Respiratuvar Distres Sendromu (RDS): Tanıda klinik bulgular ve akciğer grafisi kullanıldı.
- İntraventriküler kanama: Tanı, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yenidoğanlara rutin olarak radyolog tarafından yapılan transfontanel ultrasonografi ile konuldu. Gerekli vakalarda ileri görüntüleme yöntemleri kullanıldı.
- Mekonyum Aspirasyonu Sendromu (MAS): Tanı, doğum salonunda cildinde mekonyum bulaşı olması yanısıra, klinik bulgular, akciğer grafisi ve kan gazı ile konuldu.
- Nekrotizan Enterokolit (NEK): Bell Kriterlerine göre değerlendirilip klinik bulgular, direkt grafi ve laboratuvar incelemeleri ile tanı konuldu.
- Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE): Tanı Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Birliği (ACOG) kriterlerine göre konuldu.

- EMR: Maternal öykü ve biyofizik skorlama membran rüptürü tanısında dikkate alındı.

### **3.2.Laboratuvar incelemeleri**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. Prokalsitonin ölçümleri, MINI VIDAS compact multiparametric immunoanalyzer tekniğinde kartlı sistemi ile yapıldı. Normal değer 0-0,05 ng/mL olarak kabul edildi. CRP ölçümleri (Olympus AU 600, olympus optical co ltd, japonya) latex immüno türbidimetrik olarak yapıldı. Normal değer 0-5 mg/l olarak kabul edildi. Biyokimyasal testler için kan BD Vacutainer Systems, Preanalytical Solutions içeren kuru biyokimya tüpüne alınarak; kan şekeri Roche-Hitachi E170 (New Jersey USA) otoanalizatörü ile, diğer tetkikleri Olympus AU 600 oto analizör cihazında Olympus kitleri ile çalışıldı. Tam kan sayımının değerlendirilmesi, K3 EDTA tüpüne alınan kanlardan Beckman Coulter Hmx (Florida USA) cihazında yapıldı.

Kan kültürü için uygun şartlarda alınan 0,5-1ml'lik venöz kan, BACTEC kültür vasatlarına ekildi. Vasatlar BACTEC 3D (Becton Dickinson, USA) hemokültür cihazında 1 saat-7 gün bekletildi. Bu süre içinde üreme olanlar gram boyası ile boyandı ve kanlı EMB (eozin metilen blue) kültür vasatlarına pasaj yapılarak 36,5 °C derecede etüv içerisinde 24-48 saat bekletildi. Üremeye göre VITEK 2 COMPACT cihazında 6-12 saat içinde tiplendirme ve 18-24 saat içinde antibiyogram yapıldı. Diğer kültür materyallerinin ise EMB vasatına ekimi yapılarak VITEK 2 COMPACT cihazında tiplendirme ve antibiyogram analizleri yapıldı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken önce demografik özellikler, dağılımları, minimum- maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri tanımlandı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında independent samples t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım varsa one way ANOVA testi, normal dağılım bulunmuyorsa Kruskal Wallis testi ile değerlendirme yapıldı. Aynı olgu için tekrar eden ölçümlerin karşılaştırılmasında paired t test ile değerlendirme yapıldı. Gruplar ve klinik parametrelerde korelasyon Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### **3.4. Etik Kurul Onayı**

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 29.11.2016 tarihinde 23/07 sayı numarası ile yazılı onay alınmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Olguların Demografik Özellikleri ve Risk Faktörleri

#### 4.1.1. Kontrol grubu

Yenidoğan ünitesine başka nedenlerle yatırılmış ve enfeksiyonu olmayan 175 yenidoğan, kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Olguların 90'ı kız (%51,4) ve 85'i erkek (%48,6) idi. Anne yaş aralığı 15 ile 44 arasında olup ortalama 27 idi. 60 olgu (%34,7) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile 113 olgu (%65,3) ise sezaryen (CS) ile doğmuştu. Gebelik haftası 23 ile 44 hafta aralığında olup ortalama 37 hafta olarak bulundu. Olguların çoğu uygun büyüme (AGA) göstermekteydi (154 olgu, %88,5). On bir olguda SGA (%6,3), 9 olguda ise LGA (%5,2) saptandı. 134 olgu normal doğum ağırlığına (AGA) sahipti (%75,8). Doğum ağırlığı 540 – 4900 gram aralığında olup ortalaması 2996 gram ve ortanca değer 3060 gramdı. 43 olgu düşük doğum ağırlığına (<2500 gram) (%24,2), 7 olgu çok düşük doğum ağırlığına (<1500) (%4) ve 4 olgu aşırı düşük doğum ağırlığına (<1000) (%2,3) sahipti.

Annede idrar yolu enfeksiyonu ve erken membran rüptürü 174 (%99,4) ve perinatal asfiksi 171 olguda görülmemişti (%97,7). Nekrotizan enterokolit, intrakraniyal kanama 174 olguda görülmemişti (%99,4). Umbilikal kateter 168 olguda (%96), mekanik ventilasyon 165 olguda (%94,3) uygulanmamıştı. Kontrol grubuna ait demografik özellikler tablo 8 de gösterilmektedir.

**Tablo 8. Kontrol grubunu oluşturan olguların demografik özellikleri ve risk faktörleri**

<b>Özellik</b>	<b>Durum</b>	<b>N</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kız</b>	<b>90 (% 51.4)</b>
	<b>Erkek</b>	<b>85 (% 48.6)</b>
<b>Anne Yaşı</b>	<b>15-44</b>	
	<b>Ortalama 27 (<math>\pm</math>5,69)</b>	
<b>Doğum Şekli</b>	<b>NSVY</b>	<b>60 (%34.7)</b>
	<b>C/S</b>	<b>113 (%65.3)</b>
<b>Gebelik Haftası</b>	<b>23-43.6</b>	
	<b>Ortalama 37 (<math>\pm</math>3.18)</b>	
<b>Büyüme Durumu</b>	<b>SGA</b>	<b>11 (%6.3)</b>
	<b>AGA</b>	<b>154 (%88,5)</b>
	<b>LGA</b>	<b>9 (%5.2)</b>
<b>İntrakraniyal Kanama</b>	<b>Var</b>	<b>1 (%0.6)</b>
	<b>Yok</b>	<b>174 (%99.4)</b>
<b>Umbilikal Kateter</b>	<b>Yok</b>	<b>168 (%96)</b>
	<b>Var</b>	<b>7(%4)</b>
<b>Mekanik Ventilasyon</b>	<b>Yok</b>	<b>165 (%94.3)</b>
	<b>Var</b>	<b>10 (%5.7)</b>
<b>Perinatal Asfiksi</b>	<b>Yok</b>	<b>171 (%97.7)</b>
	<b>Var</b>	<b>4 (%2.3)</b>
<b>EMR (&gt;18 saat)</b>	<b>Yok</b>	<b>174 (%99.4)</b>
	<b>Var</b>	<b>1 (%0.6)</b>

#### **4.1.2. Sepsis Grubu**

Yenidoğan ünitesinde yatmış ve neonatal sepsis tanısı alan 102 yenidoğan, sepsis grubunu oluşturmaktaydı. Olguların 55'i kız (%56,9) ve 44'ü erkekti (%43,1). Anne yaş aralığı 18 ile 43 arasında olup ortalama değer 28,7 idi. 32 olgu (%31,4) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile 70 olgu (%68,6) ise sezaryen (CS) ile doğmuştu. Gebelik haftası 23

ile 43,6 hafta aralığında değişmekte olup ortalaması 37,3 hafta idi. Büyüme durumları değerlendirildiğinde olguların çoğu uygun büyüme (AGA) göstermekteydi (89 olgu, %87,3). On üç olguda SGA (%12,7) saptandı. 32 olgu normal doğum ağırlığına sahipti (%31,3). 70 olgu (%68,6) düşük doğum ağırlığına, 44 olgu çok düşük doğum (<1500 gram) ağırlığına (%37,2) ve 19 olgu aşırı düşük doğum ağırlığına (<1000 gram) sahipti (%14,7). Doğum ağırlığı 370 – 4050 gram aralığında olup ortalama 2105 gram ve ortanca değer ise 1800 gramdı. 71 olguda (%69,6) umbilikal kateter, 75 olguda (%73,5) mekanik ventilasyon tedavisi uygulanmıştı. 9 olguda perinatal asfiksi (%8,8) mevcuttu. Sepsis grubunu oluşturan olguların demografik özellikleri tablo 9 'de gösterilmektedir.

**Tablo 9. Sepsis grubunu oluşturan olguların demografik özellikleri ve risk faktörleri**

Özellik	Durum	N
Cinsiyet	Kız	58 (% 56,9)
	Erkek	44 (% 43,1)
Anne Yaşı	18-43 Ortalama 28,7 ( $\pm$ 6,31)	
Doğum Şekli	NSVY	32 (%31,4)
	Sezaryen doğum	70 (%68,6)
Gebelik Haftası	23-41 Ortalama 33,7 ( $\pm$ 5,00)	
Büyüme Durumu	SGA	13 (%12,7)
	Uygun büyüme (AGA)	89 (%87,3)
İntrakraniyal Kanama	Var	15 (%14,7)
	Yok	87 (%85,3)
Umbilikal Kateter	Var	71 (%69,6)
	Yok	31 (%30,4)
Mekanik Ventilasyon Tedavisi	Var	75 (%73,5)
	Yok	27 (%26,5)
Perinatal Asfiksi	Var	9 (%8,8)
	Yok	93 (%91,2)
EMR (>18 saat)	Yok	100 (%99)
	Var	1 (%1)

53 olgu erken başlangıçlı sepsis (%52) iken 49 olgu ise (%48) geç başlangıçlı sepsisti. Erken ve geç başlangıçlı sepsis etkenlerinin detaylı dağılımı tablo 10 'da belirtilmektedir.

**Tablo 10. Erken ve Geç Başlangıçlı Sepsiste Etkenler**

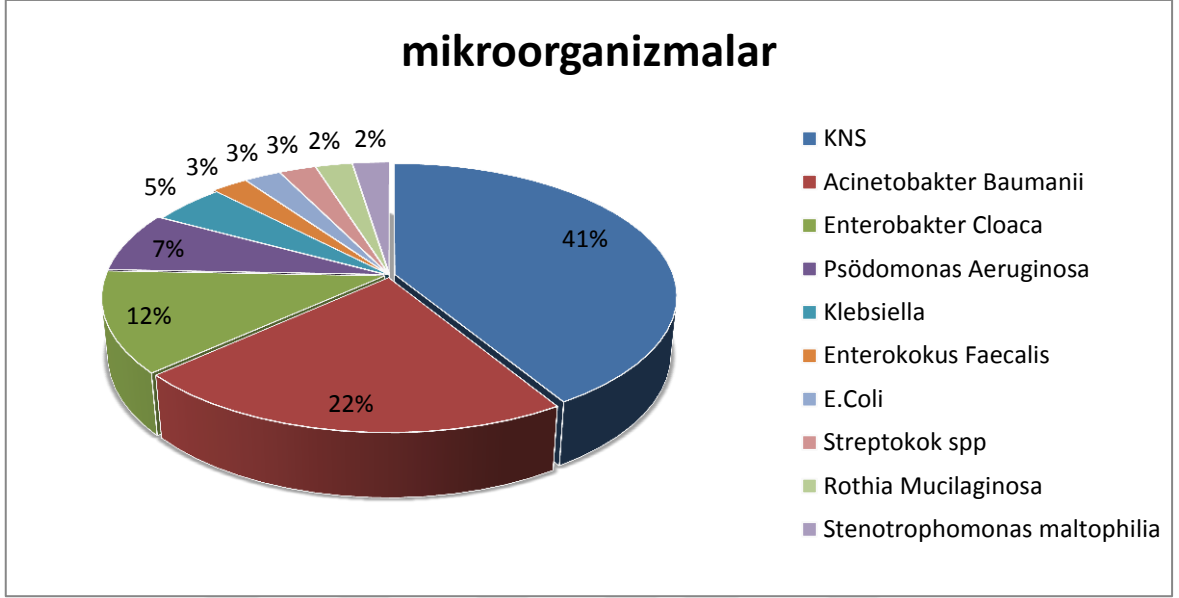
<b>KAN KÜLTÜRÜ</b>		<b>EBS (n:53)</b>	<b>GBS (n:49)</b>
<b>Gram (+)</b>	<i>Stafilokok Epidermidis</i>	<b>4 (%40)</b>	<b>6(%43)</b>
	<i>Stafilokok Hominis</i>	-	<b>2(%14)</b>
	<i>Streptokok Sanguinis</i>	-	<b>1(%7)</b>
	<i>Stafilokok Haemaliticus</i>	<b>1(%10)</b>	-
	<i>Rothia Mucilaginosa</i>	<b>1(%10)</b>	-
	<i>Enterococcus Faecalis</i>	<b>1(%10)</b>	-
	<b>Toplam</b>	<b>10</b>	<b>14</b>
<b>Gram(-)</b>	<i>E.Coli</i>	<b>1(%10)</b>	-
	<i>Enterobakter Cloaca</i>	<b>1(%10)</b>	<b>1(%7)</b>
	<i>Acinetobakter Baumanii</i>	<b>1(%10)</b>	<b>3(%22)</b>
	<i>Klebsiella</i>	-	<b>1(%7)</b>
	<b>Toplam</b>	<b>10</b>	<b>14</b>

**Tablo 11. Endotrakeal Aspirat Örneğinden Elde Edilen Etkenler**

<b>ENDOTRAKEAL ASPİRAT</b>		<b>EBS</b>	<b>GBS)</b>
<b>Gram (+)</b>	<i>Stafilokok Epidermidis</i>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Gram(-)</b>	<i>Enterobakter Cloaca</i>	-	<b>2</b>
	<i>Acinetobakter Baumanii, RSV</i>	-	<b>1</b>
	<i>Acinetobakter Baumanii</i>	-	<b>2</b>
	<i>Stenotrophomonas</i>	<b>1</b>	-
	<i>Maltophilia</i>	<b>1</b>	-
	<i>Enterobakter Cloaca</i>	-	<b>3</b>
	<i>Psödomonas Aeruginosa</i>	-	<b>1</b>
	<i>Klebsiella Pnömoni</i>	-	-
	<b>Toplam</b>	<b>3</b>	<b>13</b>

Tablo 11’de görüldüğü üzere çalışma grubundaki kan ve endotrakeal aspirat kültürlerinde en fazla üreyen mikroorganizma *KNS olup (%40,3)*, çoğu (%35,7) *Stafilokokus Epidermidis*’tir. 2 olguda (%4,76) *Stafilokokus Hominis*, 1 olgu (%2,38) *Stafilokokus Haemaliticus*’dur. Bunu 9 olgu ile *Acinetobakter baumanii* (%21,5) ve 5 olgu ile *Enterobakter Cloaca* (%12) ile izlemektedir. Üç olguda (%7,5) *P. Aeruginosa*, ikişer olguda (%4,76) *Klebsiella Pneumonia* ve *E.coli*, birer olguda (%2,38)

*Stenotrophomonas Maltophilia*, *Enterococcus Faecalis*, *Rothia Mucilaginosa*, *Streptococcus Sanguinis* ürediği saptanmıştır. Üreyen mikroorganizmaların dağılımı, Şekil 2'de grafik halinde gösterilmiştir.



**Şekil 2: İzole edilen bakterilerin dağılımı**

Sepsis şüphesi olan hastalarda laboratuvar incelemelerinin yanı sıra kan kültürü ve duruma göre eş zamanlı kateter, trakeal aspirat kültürleri veya beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi kültürü de alınmaktadır. Genel durum bozukluğu saptanan ve entübe olarak izlenen dört hastadan kan kültürü ile eş zamanlı alınmış olan trakeal aspirat kültüründe aynı mikroorganizma izole edilmiştir. Olguların sepsis tanısındaki değerlendirme şekillerine dair dağılım tablo 12' de görülmektedir.

**Tablo 12. Sepsis tanısı için olguların değerlendirme dağılımları**

SEPSİS		n:102 (%)
KLİNİK	KLİNİK+LABORATUVAR	78 (%76,5)
KANITLANMIŞ	KLİNİK+LABORATUVAR+KÜLTÜR	24 (%23,5)



#### 4.1.3. Sepsis Dışı Enfeksiyon Grubu

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmış olan ve sepsis dışında enfeksiyonu (SDE) olan olan 65 yenidoğan, çalışmanın sepsis dışı enfeksiyon grubunu oluşturmaktaydı. Yirmi altı kız (%40,0) ve 39 erkek (%60) şeklinde dağılım göstermekteydi. Anne yaş aralığı 17 ile 39 arasında olup ortalama 28 di. Yirmi dört olgu (%37,5) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile 40 olgu (%62,5) ise sezaryen doğum (CS) ile doğmuştu. Gebelik haftası 23 ile 41 hafta aralığında olup ortalama 37 haftaydı. Büyüme durumları değerlendirildiğinde olguların çoğu uygun büyüme (AGA) göstermekteydi (57 olgu, %87,7). 5 olguda SGA (%7,7) ve 2 olguda LGA (%3,1) saptandı. Annede idrar yolu enfeksiyonu sadece 1 olguda (%1,5) ve erken membran rüptürü (EMR) 3 olguda görülmüştü (%4,6). Umbilikal kateter 4 olguda (%6,2), mekanik ventilasyon tedavisi 17 olguda (%26,2) uygulanmıştı. 41 olgu normal doğum ağırlığına sahipti (%63,1). 23 olgu düşük doğum ağırlığında (<2500 gram) (%35,4), 1 olgu (%1,5) çok düşük doğum ağırlığında (<1500 gram) idi. Doğum ağırlığı 1050 – 4460 gram aralığında olup ortalama 2841 gram ve ortalanca değer 2990 gramdı. Sepsis dışı enfeksiyon grubunu oluşturan olgulara ait demografik özellikler tablo 13 'de gösterilmektedir.

Gruplar arasında CRP, prokalsitonin, albumin, trombosit ve hemoglobin düzeylerinin ortalama değerleri One-Way ANOVA testine göre karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu görüldü. Buna göre, CRP düzeyi enfeksiyona bağlı olarak anlamlı belirgin bir artış göstermektedir ( $p<0,001$ ). En yüksek düzey sepsisli olgularda görülmektedir. Prokalsitonin düzeyi de enfeksiyona bağlı olarak anlamlı artış göstermektedir ( $p=0,004$ ). Dolayısıyla en yüksek düzeye sepsisli olgularda ulaşmaktadır. Albumin düzeyi enfeksiyona bağlı olarak azalmaktadır ( $p<0,001$ ). Sağlıklı olguların yer aldığı kontrol grubunda albumin değerleri en yüksek, sepsisli olguların yer aldığı grupta ise en düşük değerlerde görülmektedir. Trombosit sayıları enfeksiyonla azalmaktadır ( $p<0,001$ ). En düşük sayılar sepsiste gözlenirken, en yüksek değerler kontrol grubundadır. Hemoglobin düzeyleri enfeksiyona bağlı olarak azalmaktadır ( $p<0,001$ ). Sepsis grubunda en düşük düzeylerde görülürken, en yüksek değerler kontrol grubundadır. Her üç grubun enfeksiyon belirteçlerinin istatistiksel analiz verileri tablo 14 ve 15 'de görülmektedir.

**Tablo 13. Sepsis dışı enfeksiyon grubunu oluşturan olguların demografik özellikleri**

<b>Özellik</b>	<b>Durum</b>	<b>N</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kız</b>	<b>26 (% 40,0)</b>
	<b>Erkek</b>	<b>39 (% 60,0)</b>
<b>Annenin Yaşı</b>	<b>17-39</b>	
	<b>Ortalama 28 (<math>\pm</math>5,73)</b>	
<b>Doğum Şekli</b>	<b>NSVY</b>	<b>24 (%37,5)</b>
	<b>Sezaryen doğum</b>	<b>40 (%62,5)</b>
<b>Gebelik Haftası</b>	<b>23-41</b>	
	<b>Ortalama 34 (<math>\pm</math>5,00)</b>	
<b>Büyüme Durumu</b>	<b>SGA</b>	<b>13 (%12,7)</b>
	<b>AGA</b>	<b>89 (%87,3)</b>
<b>Umbilikal Kateter</b>	<b>Var</b>	<b>4 (%6.2)</b>
	<b>Yok</b>	<b>61 (%93.8)</b>
<b>Mekanik Ventilasyon</b>	<b>Var</b>	<b>17 (%26.2)</b>
	<b>Yok</b>	<b>48 (%73.8)</b>
<b>EMR(&gt;18 saat)</b>	<b>Var</b>	<b>3 (%4.6)</b>
	<b>Yok</b>	<b>62 (%95.4)</b>

**Tablo 14. Grupların Enfeksiyon Belirteçleri Açısından Karşılaştırılması**

	Grupların Ortanca Değerleri (min-max)		
	Kontrol (n=176)	Sepsis (n=102)	SDE (n=65)
CRP (mg/L)	2 (0-25)	13 (1-295)	4 (0-34,7)
TLS (10 <sup>3</sup> /uL)	12800 (8500-30100)	11700 (1900-30900)	12950 (4600-31400)
Prokalsitonin(ng/mL)	0,245(0-33,3)	13,4(±0,08-200)	0,63 (0-92)
Albumin (g/dL)	3,5 (2,36-5,07)	2,855(1,70-3,86)	3,4 (2,07-3,99)
MNS (10 <sup>3</sup> /uL)	5700 (600-23800)	7256 (100-22000)	6050 (1900-26500)
PLT (10 <sup>3</sup> /uL)	262000 (54000-906000)	20310 (14000-687000)	244000 (78000-559000)
Hemoglobin (g/dL)	16,1(8-22,3)	13,526 (7,7-20,5)	16 (7,8-21)
Glukoz (mg/dL)	81 (40-271)	96 (13-285)	80 (51-187)

**Tablo 15. Grupların Enfeksiyon Belirteçleri Açısından Analizi**

	Grupların Ortalama Değerleri			P	İstatistik Analiz
	Kontrol (n=176)	Sepsis (n=102)	SDE (n=65)		
CRP (mg/L)	3,855 (±10,49)	32,901 (±46,94)	6,043 (±6,21)	<0,001*	ANOVA
TLS (10 <sup>3</sup> /uL)	13615,81 (±5414,34)	13510,89 (±7005,7)	13543,08 (±5131,1)	0,989	ANOVA
Prokalsitonin(ng/mL)	3,7971 (±18,30)	14,0347 (±30,62)	7,0675 (±15,22)	0,004*	ANOVA
Albumin (g/dL)	3,4973 (±0,55)	2,8555 (±0,39)	3,3168 (±0,46)	<0,001*	ANOVA, Kruskal Wallis
MNS (10 <sup>3</sup> /uL)	7363,16 (±4963,66)	7363,64 (±5020,25)	7862,90 (±5050,77)	0,777	ANOVA
PLT (10 <sup>3</sup> /uL)	272156,07 (±106585,7)	203881,19 (±123580,1)	258687,5 (±93289,3)	<0,001*	ANOVA
Hemoglobin (g/dL)	16,145 (±2,26)	13,548 (±2,54)	15,598 (±2,69)	<0,001*	ANOVA
Glukoz (mg/dL)	82,92 (±35,81)	112,51 (±81,32)	84,30 (±30,34)	<0,001*	ANOVA

\*p<0,05 istatistiksel anlamlı ilişki görülmektedir.

Her üç grup ayrıca kontrol- sepsis, kontrol- sepsis dışı enfeksiyon ve sepsis- sepsis dışı enfeksiyon şeklinde ikili gruplar halinde karşılaştırılmalı olarak da değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ile sepsis grubu arasında enfeksiyon belirteçleri “Independent Sample t test” ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında p değerleri tablo 16’da görülmektedir. Buna göre sepsis grubunda CRP artışı, prokalsitonin artışı, trombosit azalışı, hemogloblin azalışı, albumin azalışı şeklinde istatistiksel anlamlı ilişki görülmektedir.

**Tablo 16. Kontrol ve Sepsis Grubunda İnflamasyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi**

	Grup	N	Ortalama	P
Albumin	Kontrol	67	3,4973	<0,001*
	Sepsis	75	2,8555	
Prokalsitonin	Kontrol	129	3,7971	0,002*
	Sepsis	96	14,0347	
CRP	Kontrol	153	3,855	<0,001*
	Sepsis	99	32,901	
MNS	Kontrol	171	7363,16	0,999
	Sepsis	99	7363,64	
TLS	Kontrol	173	13615,81	0,890
	Sepsis	101	13510,89	
PLT	Kontrol	173	272156,0 7	<0,001*
	Sepsis	101	203881,1 9	
Hemoglobin	Kontrol	172	16,153	<0,001*
	Sepsis	101	13,526	
Glukoz	Kontrol	153	82,92	<0,001*
	Sepsis	99	112,51	

\*p<0,05 istatistiksel anlamlı ilişki görülmektedir.

Kontrol grubu ile enfeksiyon grubu arasında enfeksiyon belirteçleri "Independent Sample t test" ile karşılaştırıldığında elde edilen p değerleri tablo 17'de görülmektedir. Buna göre kontrol grubu ile enfeksiyon grubu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 17. Kontrol ve Sepsis Dışı Enfeksiyon Grubunda Enfeksiyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi**

	Grup	N	Ortalama	P
Albumin	Kontrol	67	3,4973	0,130
	SDE	28	3,3168	
Prokalsitonin	Kontrol	129	3,7971	0,236
	SDE	58	7,0675	
CRP	Kontrol	153	3,855	0,134
	SDE	59	6,043	
MNS	Kontrol	171	7363,16	0,500
	SDE	62	7862,90	
TLS	Kontrol	173	13615,81	0,925
	SDE	65	13543,08	
PLT	Kontrol	173	272156,07	0,373
	SDE	64	258687,50	
Hemoglobin	Kontrol	172	16,153	0,111
	SDE	65	15,598	
Glukoz	Kontrol	153	82,92	0,796
	SDE	57	84,30	

Sepsis grubu ile sepsis dışı enfeksiyon (SDE) grubu arasında enfeksiyon belirteçleri "Independent Sample t test" ile karşılaştırıldığında sepsis grubu ile sepsis dışı enfeksiyon grubu arasında albümin, CRP, trombosit, hemoglobin ve glukoz düzeyleri arasında anlamlı fark görülmüştür ( $p<0,05$ ). Albumin düzeyi SDE grubunda daha yüksek görülmekteyken CRP düzeyi sepsis grubunda enfeksiyon grubundan belirgin düzeyde daha yüksek görülmektedir. Trombosit ve hemoglobin düzeyleri de SDE grubunda daha yüksek düzeyde iken, glukoz düzeyinin sepsis grubunda daha fazla olduğu görülmektedir. Grupların ortalama değerler ve p değerleri tablo 18'de detaylı şekilde yer almaktadır.

Kontrol grubunun trombosit sayıları 42000-906000 arasında olup ortalama değer 272156 ( $\pm 106585$ ) ve ortanca değer 261000 düzeyindedir. Sepsis grubunda trombosit sayıları 28000 ile 687000 arasında olup ortalama değer 203881 ( $\pm 123580$ ) ve ortanca değer 200000 düzeyindedir. Sepsis dışı enfeksiyon grubunda ise, trombosit sayıları 78000 ile 559000 arasında olup ortalama değer 258687 ( $\pm 93289$ ) ve ortanca değer 244000 düzeyindedir. Ayrıca, sepsis grubunda 38 olguda (%37,3), sepsis dışı enfeksiyon grubunda ise 6 olguda trombositopeni saptandı (%9,2). Trombositopeni varlığı ile sepsis/ SDE grubu ki-kare testi ile değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ( $p<0,001$ ).

Her üç grup kendi içerisinde CRP ve trombosit değerlerinin korelasyon varlığı (Pearson Korelasyon testi ile) açısından değerlendirildiğinde, tablo 20 'de görüldüğü üzere kontrol ve sepsis gruplarında korelasyon saptanırken (sırasıyla  $p=0,013$  ve  $p=0,012$ ), sepsis dışı enfeksiyon grubunda bir ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 18. Sepsis ve sepsis dışı enfeksiyon grubunda enfeksiyon belirteçlerinin değerlendirilmesi**

	<b>Grup</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>P Value</b>
<b>Albumin</b>	<b>Sepsis</b>	<b>75</b>	<b>2,8555</b>	<b>&lt;0,001*</b>
	<b>SDE</b>	<b>28</b>	<b>3,3168</b>	
<b>Prokalsitonin</b>	<b>Sepsis</b>	<b>96</b>	<b>14,0347</b>	<b>0,108</b>
	<b>SDE</b>	<b>58</b>	<b>7,0675</b>	
<b>CRP</b>	<b>Sepsis</b>	<b>99</b>	<b>32,901</b>	<b>&lt;0,001*</b>
	<b>SDE</b>	<b>59</b>	<b>6,043</b>	
<b>MNS</b>	<b>Sepsis</b>	<b>99</b>	<b>7363,64</b>	<b>0,541</b>
	<b>SDE</b>	<b>62</b>	<b>7862,90</b>	
<b>TLS</b>	<b>Sepsis</b>	<b>101</b>	<b>13510,89</b>	<b>0,975</b>
	<b>SDE</b>	<b>65</b>	<b>13543,08</b>	
<b>PLT</b>	<b>Sepsis</b>	<b>101</b>	<b>203881,19</b>	<b>0,003*</b>
	<b>SDE</b>	<b>64</b>	<b>258687,50</b>	
<b>Hemoglobin</b>	<b>Sepsis</b>	<b>101</b>	<b>13,526</b>	<b>&lt;0,001*</b>
	<b>SDE</b>	<b>65</b>	<b>15,598</b>	
<b>Glukoz</b>	<b>Sepsis</b>	<b>99</b>	<b>112,51</b>	<b>0,013*</b>
	<b>SDE</b>	<b>57</b>	<b>84,30</b>	



**Tablo 19. Sepsis ve Sepsis Dışı Enfeksiyon grubunun trombositopeni açısından karşılaştırılması**

<b>Grup</b>	<b>Trombositopeni</b>	<b>N (%)</b>
<b>Sepsis</b>	<b>Var</b>	<b>38 (% 37,6)</b>
	<b>Yok</b>	<b>63 (% 62,4 )</b>
<b>SDE</b>	<b>Var</b>	<b>6 (% 9,3)</b>
	<b>Yok</b>	<b>58 (%90,7)</b>

(p<0,001)

**Tablo 20. Tüm gruplarda CRP düzeyi ve trombosit sayılarının korelasyon analiz sonuçları**

<b>(CRP x Trombosit)</b>	<b>P değeri</b>	<b>Pearson korelasyon değeri (r)</b>	<b>Korelasyon türü</b>
<b>Grup</b>			
<b>Kontrol</b>	<b>0,013*</b>	<b>-0,201</b>	<b>Ters</b>
<b>Sepsis</b>	<b>0,012*</b>	<b>-0,252</b>	<b>Ters</b>
<b>SDE</b>	<b>0,156</b>	<b>-0,189</b>	<b>Yok</b>

Gruplar, kendi içerisinde CRP ve albumin değerleri arasında ilişki açısından (Pearson Korelasyon testi ile) değerlendirildiğinde, tablo 21 'de görüldüğü üzere sadece sepsis grubunda korelasyon görülürken (p=0,023) kontrol ve sepsis dışı enfeksiyon gruplarında bir korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

**Tablo 21. Tüm gruplarda CRP ve Albumin düzeylerinin korelasyon analiz sonuçları**

(CRP x Albumin)	P değeri	Pearson korelasyon değeri (r)	Korelasyon türü
Grup			
Kontrol	0,833	0,027	Yok
Sepsis	0,023*	-0,267	Ters
SDE	0,073	-0,345	Yok

Her üç grupta da CRP nin duyarlılık ve özgüllüğü ile pozitif ve negatif prediktif değerleri ayrı ayrı incelendi. Elde edilen değerler Tablo 22 ve 23’de özetlenmiştir. Neonatal sepsis için CRP’nin eşik değeri 5 mg/L iken duyarlılık %77,8, özgüllük %84,07, PPD %74,7, NPD %86,2, eşik değer 10 mg/L iken duyarlılık %86, özgüllük %78,2, PPD %59,5 , NPD %94 olarak tespit edilmiştir. Sepsis dışı enfeksiyon grubunda ise bu değerlerin çok düşük olduğu görülmüştür.

**Tablo 22. Tüm gruplar için CRP’nin istatistiksel analizi**

<u>CRP≥5</u>	<u>DUYARLILIK %</u>	<u>ÖZGÜLLÜK %</u>
S+SDE	81,8	67,6
S	77,8	84,07
SDE	50	77,6
<u>CRP≥10</u>	<u>DUYARLILIK %</u>	<u>ÖZGÜLLÜK %</u>
S+SDE	88,8	62,6
S	86,7	78,2
SDE	59	75,7

**Tablo 23. Sepsis grubu için CRP'nin istatistiksel analizi**

	<b>CRP≥5</b>	<b>CRP≥10</b>
<b>PPD</b>	<b>% 74,7</b>	<b>% 59,5</b>
<b>NPD</b>	<b>% 86,2</b>	<b>% 94,1</b>

Serum albumin konstrasyonun düşüklüğü (<3 g/dL) ve CRP ile kombine kullanımı ile duyarlılık ve özgüllük ile pozitif ve negatif prediktif değerler ayrı ayrı incelendi. Elde edilen değerler Tablo 24 ve 25'de özetlenmiştir.

Yenidoğan sepsisinde hipoalbumineminin duyarlılığı %96,2, özgüllüğü %73, PPD % 68, NPD % 97 iken; CRP ile kombine kullanımda duyarlılık % 100, özgüllük % 60,3 PPD %41,3, NPD % 100 olarak saptanmıştır.

**Tablo 24. Tüm gruplarda hipoalbuminemi açısından duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri**

<b>ALB&lt;3</b>	<b>DUYARLILIK %</b>	<b>ÖZGÜLLÜK %</b>	<b>PPD %</b>	<b>NPD %</b>
<b>S+SDE</b>	<b>96,6</b>	<b>58,5</b>	<b>55,3</b>	<b>97</b>
<b>S</b>	<b>96,2</b>	<b>73</b>	<b>68</b>	<b>97</b>
<b>SDE</b>	<b>75</b>	<b>74,7</b>	<b>21,4</b>	<b>97</b>

**Tablo 25. Sepsisli grupta CRP ve hipoalbumineminin kombine kullanımının duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri**

<b>SEPSİS</b>	<b>ALB&lt;3, CRP≥10</b>	<b>ALB&lt;3, CRP≥5</b>
<b>DUYARLILIK %</b>	<b>100</b>	<b>97,5</b>
<b>ÖZGÜLLÜK %</b>	<b>60,3</b>	<b>66,6</b>
<b>PPD</b>	<b>% 41,3</b>	<b>% 55,5</b>
<b>NPD</b>	<b>% 100</b>	<b>% 98,4</b>

Trombositopenin (<150000) tek başına ve CRP ile kombine kullanımı sonucu olan duyarlılık ve özgüllüğü ile pozitif ve negatif prediktif değerleri ayrı ayrı incelendi. Neonatal sepsis için trombositopenin duyarlılığı %72,7, özgüllüğü %68,3, PPD'i %38,8, NPD'i %91,3 iken; CRP ile kombine kullanımda duyarlılık %92,8, özgüllük %67,5 PPD %36,6, NPD %98,6 olarak bulundu.

Eldedilen değerler Tablo 26 ve 27'de özetlenmiştir.

**Tablo 26. Tüm gruplarda trombositopeni açısından duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri**

<b>PLT&lt;150000</b>	<b>DUYARLILIK %</b>	<b>ÖZGÜLLÜK %</b>	<b>PPD %</b>	<b>NPD %</b>
<b>S+SDE</b>	<b>76,2</b>	<b>56,6</b>	<b>28,4</b>	<b>91,3</b>
<b>S</b>	<b>72,7</b>	<b>68,3</b>	<b>38,8</b>	<b>91,3</b>
<b>SDE</b>	<b>34,7</b>	<b>73,1</b>	<b>12</b>	<b>91,3</b>

**Tablo 27. Sepsisli grupta CRP ve trombositopenin kombine kullanımının duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri**

SEPSİS	TROMBOSİTOPENİ, CRP≥10
DUYARLILIK	% 92,8
ÖZGÜLLÜK	% 67,5
PPD	% 36,6
NPD	% 98,6

Sepsis grubu ile sepsis dışı enfeksiyon grubu karşılaştırıldığında sepsis tanılı olgularda CRP, albumin, hemoglobin düzeyleri arasında ileri derecede ( $p<0.01$  ve trombosit düzeyleri arasında anlamlı fark ( $p<0.05$ ) saptanmıştır. Her iki grupta da CRP, albumin ve trombositin duyarlılık ve özgüllüğü ile pozitif ve negatif prediktif değerleri ayrı ayrı incelendi. Elde edilen değerler Tablo 28’de özetlenmiştir.

**Tablo 28. Sepsis ile SDE grupları arasında enfeksiyon belirteçlerinin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri**

S- SDE	DUYARLILIK %	ÖZGÜLLÜK %	PPD	NPD
CRP≥5	77,8	60	74,7	64,4
CRP≥10	81,9	53,4	59,5	78
ALB<3	89,4	47,8	68	78,5
PLT<150000	83,3	47,9	38,8	92

Erken ve geç sepsis ile klinik parametreler arasındaki ilişki “independent samples t test” (bağımsız örneklem t testi) ile değerlendirildiğinde prokalsitonin, CRP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Prokalsitonin düzeyinin erken sepsiste geç sepsise göre daha yüksek olduğu görülürken, CRP düzeyinin GBS’de EBS’e göre daha yüksek

olduğu görülmektedir. Erken ve geç başlangıçlı sepsis ile enfeksiyon belirteçleri ilişkisi tablo 29 'de görülmektedir.

**Tablo 29. Erken ve Geç Sepsis ile Enfeksiyon Belirteçleri Arasındaki ilişki**

<b>Klinik Parametre</b>	<b>Sepsis Tipi</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>P değeri</b>
<b>Albumin</b>	<b>Erken</b>	<b>37</b>	<b>2,8303</b>	<b>0,611</b>
	<b>Geç</b>	<b>38</b>	<b>2,8763</b>	
<b>Glukoz</b>	<b>Erken</b>	<b>52</b>	<b>120,58</b>	<b>0,301</b>
	<b>Ge</b>	<b>47</b>	<b>103,57</b>	
<b>Prokalsitonin</b>	<b>Erken</b>	<b>49</b>	<b>21,8101</b>	<b>&lt;0,001*</b>
	<b>Ge</b>	<b>47</b>	<b>4,6633</b>	
<b>CRP</b>	<b>Erken</b>	<b>51</b>	<b>21,936</b>	<b>0,005*</b>
	<b>Ge</b>	<b>48</b>	<b>41,899</b>	
<b>PLT</b>	<b>Erken</b>	<b>52</b>	<b>192461,54</b>	<b>0,205</b>
	<b>Ge</b>	<b>49</b>	<b>214755,10</b>	
<b>Hemoglobin</b>	<b>Erken</b>	<b>52</b>	<b>14,731</b>	<b>0,604</b>
	<b>Ge</b>	<b>49</b>	<b>12,247</b>	
<b>MNS</b>	<b>Erken</b>	<b>52</b>	<b>7080,77</b>	<b>0,610</b>
	<b>Ge</b>	<b>47</b>	<b>7451,06</b>	
<b>TLS</b>	<b>Erken</b>	<b>52</b>	<b>12009,62</b>	<b>0,473</b>
	<b>Ge</b>	<b>49</b>	<b>15089,80</b>	

Her üç grupta da PKT'nin erken ve geç başlangıçlı sepsiste duyarlılık ve özgüllüğü ile pozitif ve negatif prediktif değerleri ayrı ayrı incelendi. Erken başlangıçlı sepsis için duyarlılık %58, özgüllük %81,4, PPD %65,7, NPD %76, geç başlangıçlı sepsis için duyarlılık %92,3, özgüllük %59,2, PPD %42, NPD %96 olarak saptandı. Elde edilen değerler Tablo 30 ve 31'de özetlenmiştir.

**Tablo 30. Tüm gruplarda Prokalsitonin düzeylerinin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri**

PKT $\geq$ 1	ERKEN SEPSİS		GEÇ SEPSİS	
	DUYARLILIK %	ÖZGÜLLÜK %	DUYARLILIK %	ÖZGÜLLÜK %
S+SDE	70	58	93,3	53,3
S	58	81,4	92,3	59,2
SDE	48,5	67	66,6	84,2

**Tablo 31. Prokalsitonin düzeylerinin erken ve geç sepsiste duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri**

PKT $\geq$ 1	ERKEN SEPSİS	GEÇ SEPSİS
PPD	% 65,7	% 42
NPD	% 76	% 96

Kanıtlanmış sepsis grubu içerisinde Ggram pozitif ve negatif etkene göre enfeksiyon belirteçleri değerlendirildiğinde, belirteçler arasında tablo 32 'de görüldüğü üzere istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmemiştir (P>0,05).

**Tablo 32. Gram pozitif ve negatif etkenlerin enfeksiyon belirteçleri ile ilişkisi (p değerleri)**

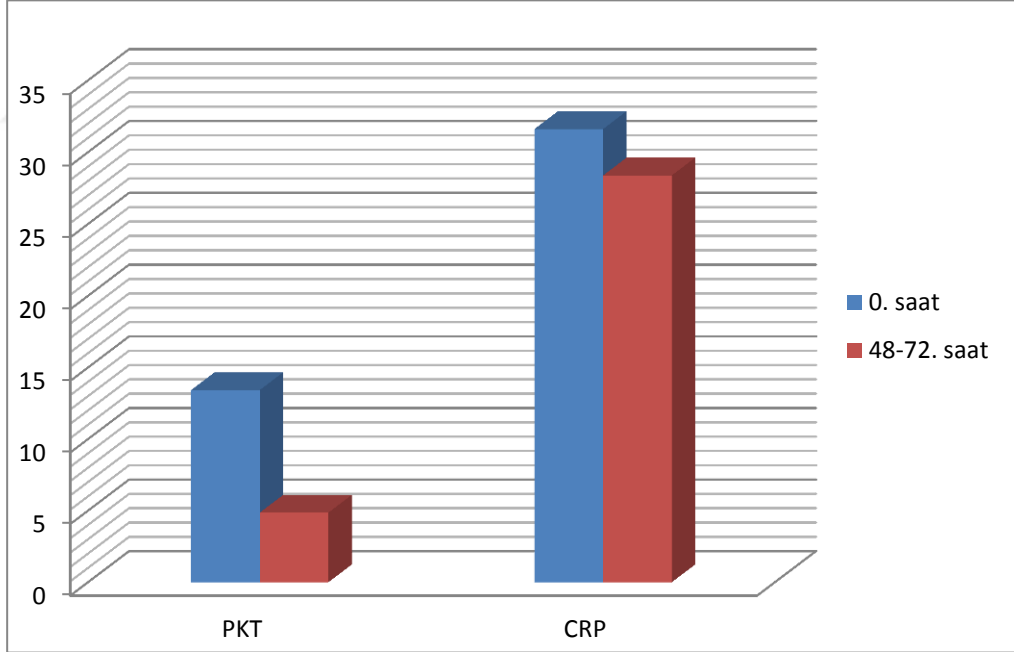
<b>GRAM+/- parametre</b>	<b>p değeri</b>
<b>CRP</b>	<b>0,576</b>
<b>PKT</b>	<b>0,905</b>
<b>Albumin</b>	<b>0,738</b>
<b>Glukoz</b>	<b>0,878</b>
<b>Hemoglobin</b>	<b>0,763</b>
<b>Trombosit Sayısı</b>	<b>0,810</b>
<b>Total lökosit Sayısı</b>	<b>0,149</b>
<b>MNS</b>	<b>0,215</b>

Sepsisli hastalarda klinik belirtilerin başlangıcı ile sı 48. saat CRP ve prokalsitonin ölçümleri arasındaki fark “Paired sample t test” ile değerlendirilmiştir. Buna göre başlangıç ve 48. saat CRP düzeyleri arasında anlamlı fark görülmezken ( $p=0,055$ ), başlangıç ve 48. saat prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı fark görülmektedir ( $p<0,01$ ). Yapılan değerlendirmeye göre prokalsitonin seviyesi başlangıç ölçümünde daha yüksek iken, 48. saatte belirgin azalma göstermektedir (Tablo 33).



**Tablo 33. Sepsis grubunda CRP ve Prokalsitonin düzeylerinin 0. ve 48. Saat değerlerinin karşılaştırılmalı analizi**

	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>P</b>
<b>CRP (0. saat)</b>	<b>99</b>	<b>31,61</b>	<b>0,055</b>
<b>CRP (48. Saat)</b>	<b>80</b>	<b>28,38</b>	
<b>Prokalsitonin (0. Saat)</b>	<b>96</b>	<b>13,42</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Prokalsitonin (48. Saat)</b>	<b>74</b>	<b>4,86</b>	



**Şekil 3. Sepsisli grupta tedaviye yanıtta CRP ve PKT dağılımı**

Çalışma grubu; gebelik haftalarına göre ayrıldığında (<32 hafta, 32-33,6 hafta ve >34 hafta) her grup için “non-parametrik independent samples test” ile enfeks’yon belirteçleri karşılaştırıldı. Üç grup arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 34).

**Tablo 34. Sepsisli Bebeklerde Gebelik haftası ile enfeksiyon belirteçlerinin ilişkisi (p değerleri)**

GH Parametre	Albumin	PKT	CRP	PLT	MNS	TLS
P Değeri	<b>0,161</b>	<b>0,066</b>	<b>0,272</b>	<b>0,081</b>	<b>0,964</b>	<b>0,055</b>

Ancak gruptaki olgu sayıları homojen bir dağılım göstermediği için 34 hafta altı ve üzeri olacak şekilde iki grup olarak incelendi. Gebelik haftasına (GH) göre oluşturulan her iki grupta enfeksiyon belirteçleri arasındaki değerlendirme, “independent samples t test” ile yapıldı. Buna göre total lökosit sayısı ile anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,042$ ). Bu ilişki <34 hafta olgularda daha yüksek sayıda total lökosit sayısının olduğu, >34 hafta olgularda ise daha düşük total lökosit sayısı olduğu şeklindedir. 34 hafta altı ve üzeri olarak gruplandırılmış gebelik haftası grubu ile enfeks’yon belirteçleri arasındaki istatistiksel ilişki tablo 35’de gösterilmektedir.

**Tablo 35. Sepsisli Bebeklerde Gebelik Haftasına Göre İnflamasyon Belirteçlerinin İlişkisi**

<b>Enfeksiyon Belirteçleri</b>	<b>GH</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>P</b>
<b>Albumin</b>	<b>&lt;34</b>	<b>36</b>	<b>2,8533</b>	<b>0,905</b>
	<b>&gt;34</b>	<b>38</b>	<b>2,8642</b>	
<b>PKT</b>	<b>&lt;34</b>	<b>43</b>	<b>11,6303</b>	<b>0,588</b>
	<b>&gt;34</b>	<b>52</b>	<b>15,0109</b>	
<b>CRP</b>	<b>&lt;34</b>	<b>43</b>	<b>26,641</b>	<b>0,362</b>
	<b>&gt;34</b>	<b>55</b>	<b>35,394</b>	
<b>PLT</b>	<b>&lt;34</b>	<b>45</b>	<b>190933,33</b>	<b>0,353</b>
	<b>&gt;34</b>	<b>55</b>	<b>214345,45</b>	
<b>MNS</b>	<b>&lt;34</b>	<b>44</b>	<b>7584,09</b>	<b>0,555</b>
	<b>&gt;34</b>	<b>54</b>	<b>6996,30</b>	
<b>TLS</b>	<b>&lt;34</b>	<b>45</b>	<b>15104,44</b>	<b>0,042*</b>
	<b>&gt;34</b>	<b>55</b>	<b>12269,09</b>	

Çalışma grubu doğum ağırlığına göre alt gruplara ayrıldığında, enfeksiyon belirteçleri non-parametrik Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre prokalsitonin, trombosit ve total lökosit sayısı ile istatistiksel anlamlı ilişki bulundu. İlgili veriler tablo 36 'da görülmektedir.

**Tablo 36. Sepsisli bebeklerin doğum ağırlığına göre gruplandırıldığında enfeksiyon belirteçleri**

<b>Doğum Ağırlığı (gr)</b>	<b>Albumin</b>	<b>PKT</b>	<b>CRP</b>	<b>PLT</b>	<b>MNS</b>	<b>TLS</b>
<1000						
N	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
Ortalama	<b>2,84</b>	<b>22,73</b>	<b>21,08</b>	<b>179133</b>	<b>9687</b>	<b>18640</b>
1000-1499						
N	<b>19</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>23</b>
Ortalama	<b>2,81</b>	<b>7,9</b>	<b>31,14</b>	<b>146217</b>	<b>5952</b>	<b>11882</b>
1500-2499						
N	<b>18</b>	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>24</b>	<b>26</b>
Ortalama	<b>2,73</b>	<b>5,80</b>	<b>45,05</b>	<b>229307</b>	<b>6621</b>	<b>13073</b>
>2500						
N	<b>23</b>	<b>35</b>	<b>37</b>	<b>37</b>	<b>37</b>	<b>37</b>
Ortalama	<b>3,00</b>	<b>18,6</b>	<b>26,17</b>	<b>230243</b>	<b>7495</b>	<b>12732</b>
<b>P değeri</b>	<b>0,192</b>	<b>0,039*</b>	<b>0,597</b>	<b>0,029*</b>	<b>0,252</b>	<b>0,044*</b>

## 5. TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakımı ile ilgili önemli gelişmelere rağmen, sepsis halen önemli bir mortalite sebebidir. Yenidoğan döneminde insidans 1000 canlı doğumda 1 ile 5 arasında değişmekte olup mortalite oranı ise %2 ile %60 arasındadır (174). Kliniğimizin mortalite oranı 2015 yılı verilerine göre %17,4 olarak bulunmuş olup, %5'i sepsis kaynaklıdır. Özellikle gelişmiş ülkelerde yenidoğan sepsisinde en önemli risk faktörleri preterm doğum ve düşük doğum ağırlığıdır. Çalışmamızda da sepsisli bebeklerin %64'ünü prematürel ve %68'ini düşük doğum ağırlıklı bebekler oluşturmaktadır. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların, bağışıklık sistemlerinin immatür olması yanısıra, bakımları sırasında daha çok invaziv uygulamalara (kateter, endotrakeal tüp, elektrod vs.) maruz kalmaları, sepsisin daha sık görülmesinin en önemli sebeplerini oluşturmaktadır. Çalışmamızda sepsis ve sepsis dışı enfeksiyon grubunda prematürite (sırasıyla %63 ve %64) ve düşük doğum ağırlığı (sırasıyla %68,6 ve %35,4) olarak bulunmuştur. Nozokomiyal enfeksiyon insidansı, Ulusal Nozokomiyal Sürveyans Sistemi verilerine göre, YYBÜ'nde izlenen bebeklerde %1.8 ile %39.8, Türk Neonatoloji Derneği (TND) verilerine göre ise %6 ile %10 arasında değişmektedir. Yenidoğan yoğun bakım kliniğimize ait 1 yıllık nozokomiyal enfeksiyon ve sepsis insidans hızı verileri ise sırasıyla %5,3 ve %2,6 olarak bulunmuş olup, bildirilen sonuçlar ile uyumludur.

Çalışmamızda, klinik bulgularında sapma nedeniyle enfeksiyon taraması yapılan yenidoğanlardan, klinik ve laboratuvar bulguları uyumlu olanlar klinik sepsis tanısı ile izlenirken, ek olarak kan kültüründe de üreme olanlar kesin sepsis tanısı almıştır. Önceki çalışmalarda tek bir kan kültürüyle tanı koyma ve etkenin üretilmesi %6 ile %80 arasında değişmektedir (180). Çalışmamızda, klinik olarak sepsis düşünülen olgularda kan kültürü pozitifliği oranı yaklaşık %25 olarak bulunmuştur. Ülkemizden yapılan çalışmalarda üreme oranları düşük düzeydedir (181). Kan kültüründe üreme oranının düşüklüğü, daha önce de bildirildiği gibi, doğumdan önce annenin antibiyotik almış olması veya kan kültürü örneklenmesinden önce bebeğe antibiyotik verilmiş

olması, kültür için kullanılan kan örneğinin yeterli miktarda olmaması ve düşük yoğunlukta bakteri bulunması ile ilişkili olabilir (204). Yenidoğanların yaklaşık %25'inin düşük bakteriyemi düzeyine sahip olması nedeniyle az miktarda kan örneğinin kullanılması kültürün hassasiyetini azaltmaktadır (204). Ayrıca yenidoğanlarda kan kültürü vasatlarının farklı hazırlanmış olması gerekliliği de üreme oranında rol oynamaktadır.

Klinik bulguların ortaya çıkma zamanı göz önüne alındığında yenidoğan sepsisi erken başlangıçlı sepsis (EBS) ve geç başlangıçlı sepsis (GBS) olarak iki gruba ayrılmakta olup, çalışmamıza alınan sepsisli bebeklerin %52'si EBS, %48'i ise GBS grubuna girmektedir. Ülkemizden yapılan çalışmalarda, bu oranlar değişkenlik göstermekte olup, EBS için %38,7 ile %70 arasında, GBS için %30 ile %61,8 arasında oranlar bildirilmektedir (176-179). Gürsu ve arkadaşlarının (178) çalışmasındaki EBS ve GBS oranları, sırasıyla %46,6 ve %53,4 olarak bulunmuştur ve çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Oranların bu kadar geniş dağılım göstermesinin, ünitelerin kabul ettiği hasta popülasyonu, enfeksiyondan korunma önlemleri ve antibiyotik politikası ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda patojenlerin dağılımlarına bakıldığında EBS'te %70 oranı ile gram (+) etkenlerin ilk sırada olduğu görülmektedir. Bunlar *koagülaz negatif Stafilocoklar (KNS)* (%50), *Stafilocokus Epidermidis* (%40), *Stafilocokus Hemolitikus* (%10) olarak bulunmuştur. Ülkemizden bildirilen çalışmaların çoğunda *Klebsiella türleri* gibi gram (-) basiller ve *Stafilocokus Epidermidis* ilk sırayı almaktadır (176, 186, 182, 195). Batı Avrupa ve ABD'de ise, en sık patojenler *Grup B streptokok (GrBS)* ve *E. Coli* olarak bildirilmektedir (209). Erken sepsiste *Grup B Streptokokların* sıklığının ülkeler arasında farklılık göstermesinin, gebe kadınların vajinal kolonizasyon oranları veya antikör düzeylerinin farklı olması, öz bakımla ilgili farklılıklar ve suşların virülansı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde gebe kadınların %15-40'ında vajinal, rektal veya rektovajinal *GrBS* kolonizasyonu olduğu bildirilmektedir (205). Ülkemizde ise, gebelerde *GrBS* kolonizasyon oranları %2 ile %7 arasında bildirilmekte olup, farklı olarak erken sepsiste *GrBS*'lerin patojenler arasında yer almadığı, sıklıkla

*Klebsiella türleri* ve *Stafilokokus Epidermidis*'in görüldüğü bildirilmektedir (206, 207). Cilt ve gastrointestinal sistem florasında bulunması ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde uzun süre santral venöz kateterlerin kullanılması zorunluluğu, *KNS*'lara bağlı kateter ilişkili bakteriyemi riskini artırmaktadır (208).

Çalışmamızda, geç başlangıçlı sepsiste de ilk sırayı (% 64,5) yine gram (+) etkenler almaktadır. Literatürde de benzer şekilde en sık etken olarak *Stafilokoklar* izole edilirken, ikinci sırayı gram (-) basillerin aldığı bildirilmektedir (173,175). Motara ve arkadaşlarının (184) çalışmasında GBS'de sırasıyla *KNS* ve *E. koli* ilk sıraları alırken, El-Din ve arkadaşlarının (183) çalışmalarında ise *KNS* ve *Klebsiella türlerinin* izole edildiği bildirilmektedir. Bulut ve arkadaşlarının (176) çalışmasında en sık üreyen etkenlerin *S. Epidermidis*, *Klebsiella Pnömonia* ve *Oksitoka* olduğu bildirilirken; Türkmen ve arkadaşlarının (182) çalışmasında *KNS* ve *Kandida* olarak bildirilmektedir. Yalaz ve arkadaşlarının (185) çalışmasında ise en sık etkenler *KNS*, *Klebsiella türleri*, *E. Koli* ve *Kandida türleri* olarak saptanırken, Gürsu ve Topuz'un çalışmasında ise %75 oranında *Stafilokok* türleri, %16,6 gram (-) basillerin ürediği bildirilmektedir (178, 195). Çalışmamızda geç başlangıçlı sepsisteki en sık etkenler, olguların %57'sinde *KNS* (%43 *Stafilokokus Epidermidis*, %14 *Stafilokokus Hominis*) ve %22'sinde *Asinetobakter Baumanii* olarak bulunmuştur. *S. Epidermidis*'in yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uzun süre izlenen ve sıklıkla invaziv girişimlere gereksinim duyan, immün sistemi immatür çok küçük bebeklerin nozokomiyal enfeksiyonlarında tüm dünyada ilk sırayı aldığı görülmektedir.

Yenidoğan sepsisi tanısında kan kültürü sonuçlarının geç elde edilmesi ve üreme oranı düşüklüğü nedeniyle tanıyı desteklemek ve erken dönemde tanımlayabilmek amacıyla sıklıkla diğer laboratuvar yöntemlerine başvurulmaktadır. Amaç, tanının erken dönemde konulup tedavinin başlatılabilmesi, mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır (38). Bu amaçla kullanılacak birçok akut faz belirteci olmakla birlikte, hiçbirisi tek başına güçlü bir duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir ve çoğu rutin laboratuvar incelemeleri arasında yer almaz. Çalışmalar bu belirteçlerin tek başına kullanımından çok, birlikte kullanımlarının daha yararlı olduğunu desteklemektedir. Yenidoğan sepsis

tanısında kliniğimizde CRP ve PKT belirteçlerini kullanmaktayız. Ancak, bu iki belirtecin de tek başına duyarlılıklarının düşük olması nedeniyle çalışmamızda, rutin laboratuvar incelemelerinde yer alan hematolojik parametreler, albümin ve kan glukoz düzeylerinin bu belirteçlerle kombine kullanımını değerlendirmeyi planladık.

Dünyada da en sık kullanılan akut faz belirteci olan C-reaktif protein, karaciğerde sentezlenmektedir. Hisamuddin ve arkadaşlarının (156) çalışmasında yenidoğan sepsisinin tanısında CRP'nin rolü olduğu gösterilmiş ancak tek başına bir belirteç olarak yeterli olmadığı bildirilmiştir. Pizzini ve arkadaşlarının (187) çalışmasında ise, CRP sentezinin başlamasıyla, serumda CRP seviyesinin yükselmeye başlaması arasında yaklaşık 10 saat olduğu ve enfeksiyon semptomlarının CRP yükselmesinden önce başladığı, en yüksek değere 36-50 saat sonunda ulaşıldığı ve tedavi ile düzeyin düşmeye başladığı ve normal düzeye inişin hızlı olmadığı bildirilmektedir (188). C-reaktif protein, plasentayı çok düşük miktarda geçebilir. Konsantrasyonunun gebelik yaşına göre değişmemesi ve maternal düzeyle ilişkili olmaması, biyobelirteç olarak kullanımında avantaj sağlamaktadır (187). Ancak, enfeksiyon yanı sıra, mekonyum aspirasyon sendromu, respiratuvar distres sendromu, perinatal asfiksi, maternal ateş, uzamış erken membran rüptürü ve intraventriküler kanama gibi enfeksiyon dışı nedenler de CRP artışına neden olduğundan özgüllüğü düşüktür (97). Birçok araştırmanın sonuçları, CRP'nin enfeksiyonun başlangıcında yeterli duyarlılık (%37-70) ve özgüllüğe (%60-90) sahip olmadığını göstermektedir (189,190). Berger ve arkadaşlarının (191) çalışmasında, enfeksiyonun erken döneminde duyarlılığı %75, özgüllüğü ise %86 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da 10 mg/L eşik değeri için duyarlılık %86,7, özgüllük %78,2, pozitif prediktif değer (PPD) %59.5, negatif prediktif değer (NPD) %94 olarak bulunmuştur ve bu değerler önceki çalışmalarla uyumlu görünmektedir.

CRP genel olarak enfeksiyonun varlığının gösterilmesi amacıyla kullanılmakta ise de enfeksiyon şiddeti ile CRP yüksekliği arasındaki pozitif bir ilişki olduğunu düşünmek mantıklı görünmektedir. Ancak bunu destekleyen pek çok çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda sepsisli bebekler, sepsis dışı enfeksiyonu olan bebekler ile



karşılaştırıldığında, sepsisli olgularda CRP düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Sepsis ve sepsis dışı enfeksiyon ayırımında duyarlılık %81,9, özgüllük %53,4, NPD ve PPD oranları ise sırasıyla %59,5 ve %79'dur. Bu bulguyu destekler şekilde, kontrol grubu ile sepsis dışı enfeksiyon grubu arasında CRP düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Prokalsitonin (PKT) neonatal sepsiste sık olarak kullanılan bir diğer biyobelirteçtir ve genellikle CRP ile kombine kullanılmaktadır (62, 64). Çalışmamızda hem erken ve hem de geç sepsiste PKT düzeylerinin anlamlı şekilde artış gösterdiği bulunmuştur. Ancak erken başlangıçlı sepsiste kontrol grubunda da PKT düzeylerinin yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Doğum sonrasında PKT düzeylerinde artışın fizyolojik bir sürecin sonucu olduğu ve erken başlangıçlı sepsis tanısında tek başına yeterli bir belirteç olamayacağı belirtilmektedir (100). Aksine, Altunhan ve arkadaşlarının (162) çalışmasında ise, doğum sonrası 24 saatlik süreçte yüksek PKT değerlerinin erken başlangıçlı sepsis tanısında önemli bir değer taşıdığı öne sürülmektedir. Lachowska ve arkadaşlarının (99) çalışmasında ise, enfeksiyonlu ve sağlıklı yenidoğanlarda PKT değerlerinin ardışık ölçümleri karşılaştırılmış, enfeksiyonun 2. ve 3. günleri arasında yükselen PKT düzeylerinin düşüğe geçtiği gösterilmiş ve bu durum tedaviye bağlı azalma olarak yorumlanmıştır. Çalışmamızda eşik değer 1 mg/L olarak alındığında PKT'nin erken sepsis tanısında duyarlılığı %58, özgüllüğü %81,4, pozitif prediktif değeri %65,7 ve negatif prediktif değeri %76 olarak bulundu. Geç sepsiste ise bu değerler sırasıyla %92,3, 59,2, %42 ve %96 idi. Chiesa ve arkadaşlarının (68) çalışmasında, EBS'de PKT duyarlılığı (%92) ve özgüllüğü (%97) daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamız PKT'nin geç sepsiste erken sepsise göre daha duyarlı olduğunu ancak, özgüllüğünün daha düşük olduğunu göstermektedir. Araştırma metodları, hasta popülasyonu ve eşik değerlerinin farklılığı durumu açıklayabilir. Ayrıca, çalışmamızda PKT'nin erken sepsiste duyarlılığının daha düşük olmasının, kontrol grubunda ki preterm bebeklerde doğum sonrası daha uzun süre devam eden ve daha yüksek değerlere ulaşan PKT'deki fizyolojik yükselme süreci ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Turner ve arkadaşlarının (85) çalışmasında erken sepsisli 30-36 haftalar arasındaki pretermli sağlıklı olanlar ile karşılaştırılmış, doğum sonrasında gözlenen fizyolojik artışın gebelik haftası küçüldükçe daha fazla

olduğunu o nedenle bu bebeklerde sepsis için kullanılan referans değerin daha yüksek olması gerektiği vurgulanmıştır.

Çalışmamızda CRP ve PKT düzeyleri tedavi başlangıcı ve sonrasında (0. ve 48-72. saat) karşılaştırıldığında, başlangıç PKT değerine göre 48-72. saatte anlamlı bir düşüş gözlenmektedir ( $p<0,001$ ). Bu sonuç, PKT düzeylerinin tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde erken bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Aynı dönemde CRP düzeylerinde de düşüş gözlenmekte ise de, başlangıç düzeyleri ile arasındaki fark daha az anlamlıdır ( $p=0,05$ ). Benzer şekilde, Kordek ve arkadaşlarının (72) çalışmasında da PKT konsantrasyonunun, tedavinin ilk gününden itibaren önemli ölçüde azalma gösterdiği ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede yararlı olacağı bildirilmektedir. Corona ve arkadaşlarının (172) 35 yenidoğanla (12'si sağlıklı, 12'si yüksek olasılıklı sepsis ve 11'i şüpheli sepsis olan) yaptığı çalışmada, tedavinin 24, 48 ve 120. saatteki CRP ve PKT düzeyleri değerlendirilmiş, PKT'deki azalmanın en düşük düzeyine 120. saatte ulaştığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, CRP düzeyleri ise sadece yüksek olasılıklı sepsis grubunda 48. saatte en yüksek değerine ulaşmış ve daha yavaş bir azalma göstermiştir. Sonuç olarak PKT'nin CRP'ye oranla daha erken ve hızlı yükseldiği ve tedaviyle daha çabuk normale döndüğü sonucuna varılmıştır. Meisner ve arkadaşları (203), yüksek düzeylerde ısrar eden veya yükselen PKT düzeylerinin, hastalığın aktivitesinin devam ettiğinin ve prognozun kötü olacağını, azalan düzeylerin ise tedavinin etkinliğinin ve prognozun daha iyi olabileceğinin kanıtı olduğunu bildirmektedir. Benzer şekilde Köksal ve arkadaşlarının (202) çalışmasında da tedavinin 24-48. saat ve 7-10. günlerinde CRP ve PKT değerleri tekrarlanmış olup, tedaviye bağlı düşüşlerin PKT'de CRP'ye kıyasla daha hızlı ve anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da PKT düzeyleri CRP düzeyleri ile kıyaslandığında daha hızlı şekilde normal düzeylere inmektedir. Bu da enfeksiyonlu bebeklerde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde PKT'nin CRP'ye kıyasla daha avantajlı olduğunu gösteren önceki çalışmalar ile sonuçlarımızın uyumlu olduğunu göstermektedir. Bulgularımız ve önceki çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, yenidoğan sepsisinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde PKT kullanımının, CRP'ye göre daha yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Enfeksiyon taramasında rutin laboratuvar incelemeleri arasında yer alan hematolojik parametreler bu belirteçlerden daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Çalışmamızda sepsisli bebeklerdeki trombosit sayıları ( $106\ 450 \pm 49\ 739$ ) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ( $262\ 925 \pm 67\ 559$ ) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Yenidoğan enfeksiyonları ve sepsiste trombositopeni gelişimi, bakteri veya bakteriyel ürünlerin trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adezyonu arttırması, megakaryositlerin hipoplazisi, azalmış üretim ve inflamatuvar sitokinler aracılı yıkıma ve dissemine intravasküler koagülasyona bağlı olduğu bildirilmektedir (193). Yenidoğanın bakteriyel enfeksiyonlarında trombositopeni oranının %10 ile %60 arasında değiştiği bildirilmektedir. Çalışmamızda sepsisli grupta trombositopeni oranı %37,6'dır ve sepsis tanısında trombositopeninin duyarlılığı %72,7, özgüllüğü %68,3 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürle de uyum göstermektedir. Berger ve arkadaşlarının (191) çalışmasında trombositopeni oranı %45,5 olarak bulunmuş, duyarlılığı %65, özgüllüğü %57 olarak bildirilmiştir. Çalışmamız, önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi, trombosit sayısının sepsis tanısında tek başına güvenilir bir belirteç olmadığı görüşünü desteklemektedir (192). Manzoni ve arkadaşlarının (210) çalışmasında ise trombositopeni ile gram pozitif, gram negatif ve fungal enfeksiyonlar arasındaki ilişki incelenmiş, sepsiste trombositopeninin mikroorganizmaya özgü bir belirteç olamayacağı bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde etkenin gram pozitif veya gram negatif olması ile trombositopeni arasında bir ilişki kurulamamıştır. Ancak çalışmamızda, sepsisli grupta CRP düzeyleri ile trombosit düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu görülmektedir. Benzer şekilde, Bhandari ve arkadaşlarının (94) çalışmasında da, CRP ve trombosit değerleri arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. CRP ile trombositopeni birlikte kullanıldığında duyarlılık %92,8, özgüllük ise %67,5 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar CRP'nin tek başına kullanımına göre, trombositopeni ile kombine kullanımının duyarlılığı artırdığını ancak özgüllüğünün daha düşük olduğunu göstermektedir. Bilebildiğimiz kadarıyla CRP ve trombositopeni kombinasyonunun sepsiste duyarlılığı ve özgüllüğünü değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda sepsisli grupta CRP ve albümin düzeyleri arasında da negatif bir ilişki gözlenmektedir. CRP ile albümin düzeyleri arasındaki ilişki daha çok kronik böbrek hastalığı, pnömoni, karaciğer sirozu gibi durumlarda değerlendirilmiş ve negatif yönde olduğu gösterilmiştir (196). Albümin inflamasyonla ilişkili (karaciğer - böbrek hastalıkları, kanser, enfeksiyon gibi) durumlarda doku hasarı ile birlikte karaciğerden üretimin baskılanması ve katabolik hızın sentez hızından daha fazla olması sonucunda azalmaktadır (98). Yang ve arkadaşlarının (159) çalışmasında ise hipoalbumineminin yenidoğan sepsis şiddeti ile ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde hastaların üç grup halinde incelendiği çalışmalarında sepsis, enfeksiyon ve kontrol grubunda hipoalbuminemi oranlarının sırasıyla %86, %50,5 ve %30,7 olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda ise bu oranlar sırayla %68, %21,4 ve %3 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hipoalbumineminin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD'leri sırayla %96,3, %73, %68 ve %97 olarak bulunmuştur. Albüminin negatif akut faz belirteci olduğu iyi bilinmesine rağmen bilebildiğimiz kadarıyla, CRP ile kombine kullanımına ilişkin çalışma bulunmamaktadır. Tek başına kullanımına göre duyarlılık ve NPD'de artış olurken (her ikisi için %100) özgüllük ve PPD oranları daha düşüktür (sırasıyla % 60,3, %41,3). Duyarlılık bu kadar yüksek iken özgüllüğün düşük olmasının, sepsisli bebeklerde yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) nedeni ile verilen taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonunun albümin düzeyinde artışa ve aradaki farkın azalmasına yol açmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda sepsisli bebeklerde kan glukoz düzeyleri de daha yüksek bulunmuştur. Yenidoğan sepsisinde hem hiperglisemi hem de hipoglisemi görülebilmektedir. Ahmad ve arkadaşlarının (88) çalışmasında yenidoğan sepsisi veya sepsis şüphesi olan olgularda kan glukoz değerlerinin 40 – 100 mg/dl aralığında olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda ise ortalama kan glukoz düzeyleri kontrol ve sepsis dışı enfeksiyon grubunda sırasıyla 82,92 ( $\pm$ 35,81) ve 84,30 ( $\pm$ 30,34) mg/dl düzeyinde iken, sepsisli grupta 112,51 ( $\pm$ 81,32) mg/dl olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Sepsiste, büyüme hormonu, somatostatin, glukagon, katekolaminler gibi insülin karşıtı hormonlarda artış olmakta, bu da hepatik glukoz üretimini arttırırken periferik dokuların glukoz kullanımını azaltarak hiperglisemiye neden olmaktadır (200).

Sepsisli bebeklerde hemoglobin düzeyleri de sepsis dışı enfeksiyon ve kontrol ve gruplarına göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Benzer şekilde Widness'ın çalışmasında da yenidoğan sepsisinin düşük hemoglobin düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89). Enfeksiyon monosit ve makrofajlardan interferon-  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interlökin-1 (IL-1) ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile eritropoetin (EPO) salınımına veya periferde EPO'ya yanıtının azalmasına ve eritroid öncü hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasının inhibisyonu ile anemiye neden olabilmektedir. Sitokinlerin bir diğer etkisi de karaciğerden peptid yapısındaki hepsidinin salınımına yol açmasıdır. Hepsidin demir emilimini azaltıp makrofajlardan demir serbestleşmesine engel olarak anemiye yol açmaktadır (201).

Sepsisli bebekler doğum ağırlığına göre (aşırı düşük, çok düşük, düşük ve normal şeklinde) gruplara ayrılarak enfeksiyon belirteçleri açısından karşılaştırıldığında, doğum ağırlığı ile PKT, trombosit ve total lökosit sayıları arasında anlamlı ilişkiler olduğu gözlenmiştir. Aşırı düşük doğum ağırlığına sahip sepsisli bebeklerde PKT düzeyleri, total lökosit sayısı normal doğum ağırlığına sahip bebeklere kıyasla daha yüksek düzeyde iken, en düşük trombosit düzeylerinin aşırı düşük doğum ağırlığı grubunda olduğu görülmüştür. Bu da küçük bebeklerde de inflamatuvar yanıtın gözlenebildiğini hatta enfeksiyona yanıtın daha şiddetli olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma, CRP'nin yenidoğan sepsisi tanısında olduğu gibi, sepsis ve sepsis dışı enfeksiyon ayırımında da faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Prokalsitonin, erken sepsise göre geç sepsiste daha değerli bir belirteçtir ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde CRP'ye kıyasla daha erken bilgi vermektedir. Trombositopeni sepsis tanısında tek başına kullanılamamakla birlikte, CRP ile kombine edildiğinde yardımcı olabilecektir. Hipoalbuminemi ise, sepsiste yüksek bir duyarlılık ve negatif prediktif değere sahip olmakla birlikte, CRP ile kombine edildiğinde tam bir duyarlılık ve negatif prediktif değere sahip olmaktadır. Sonuç olarak, yenidoğan sepsisinde belirteçlerin tek başına kullanımından ziyade kombine kullanımları daha yararlıdır ve rutin laboratuvar incelemelerinde yer alan trombosit sayısı ve albümin düzeylerinin sık kullanılan belirteçlerle kombine edilerek kullanımı tanı duyarlılığını artırmaktadır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60:367–389
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095–2128.
3. Rajaratnam JK, Marcus JR, Flaxman AD, et al. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. *Lancet.* 2010;375:1988–2008.
4. 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;384:957–979.
5. van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Maciolek MA, et al. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology.* 2010;97:22–28.
6. Puopolo KM, Eichenwald EC. No change in the incidence of ampicillin-resistant, neonatal, early-onset sepsis over 18 years. *Pediatrics.* 2010;125: e1031–e1038.
7. Bailit JL, Gregory KD, Reddy UM, et al. Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202: 245.e1–245.e12.
8. Weston EJ, 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.
9. Borghesi A, Tzialla C, Decembrino L, et al. New possibilities of prevention of infection in the newborn. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2011;24(Suppl 2): 28–30.

10. Borghesi A, Stronati M. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2008;68:293–300.
11. Brady MT. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2005;33:268–275.
12. Manzoni P, Decembrino L, Gallo E, et al. [Recent advances in prevention of sepsis in the preterm neonate]. *Recenti Prog Med.* 2010;101:483–489.
13. Kirpal H, Gathwala G, Chaudhary U, et al. Prophylactic fluconazole in very low birth weight infants admitted to neonatal intensive care unit: randomized controlled trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2016;29:624–628.
14. Cleminson J, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD003850.
15. Gupta B, Vaswani ND, Sharma D, et al. Evaluation of efficacy of skin cleansing with chlorhexidine in prevention of neonatal nosocomial sepsis: a randomised controlled trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2016;29:242–247.
16. Sharma D, Gathwala G. Impact of chlorhexidine cleansing of the umbilical cord on cord separation time and neonatal mortality in comparison to dry cord care: a nursery-based randomized controlled trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2014;27: 1262–1265.
17. Gathwala G, Sharma D, Bhakhri B. Effect of topical application of chlorhexidine for umbilical cord care in comparison with conventional dry cord care on the risk of neonatal sepsis: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2013;59:209–213.
18. Sharma DK, Gathwala G, Shastri S. Chlorhexidine- A novel intervention to decrease the nursery stay and antibiotic exposure duration: randomized trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2016;29:213–217.
19. Darlow BA, Austin NC. Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD003312.

20. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA*. 2001;285:413–420.
21. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. *Lancet*. 2000;355: 451–455.
22. Polinski C. The value of the white blood cell count and differential in the prediction of neonatal sepsis. *Neonatal Netw*. 1996;15:13–23.
23. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, et al. Seventyfive years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116:595–602.
24. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect*. 2014;68(Suppl 1): S24–S32.
25. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015;61:1–13.
26. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110:285–291.
27. Wattal C, Oberoi JK. Neonatal sepsis. *Indian J Pediatr*. 2011;78:473–474.
28. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Isr J Med Sci*. 1994;30:430–441.
29. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 1991;18: 361–381.
30. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51:939–959. (viii–ix).
31. Tosson AMS, Speer CP. Microbial pathogens causative of neonatal sepsis in Arabic countries. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24:990–994.
32. Sharma D, Patel A, Soni P, et al. *Empedobacter brevis* meningitis in a neonate: a very rare case of neonatal meningitis and literature review. *Case Rep Pediatr*. 2016;2016:7609602.



33. Sharma D, Sharma P, Soni P, et al. *Ralstonia picketti* neonatal sepsis: a case report. *BMC Res Notes*. 2017;10:28.
34. Sharma D, Patel A, Soni P, et al. *Leminorella* sepsis in very low birth weight neonate as cause of neonatal mortality. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2017;30:1057–1059.
35. Sharma D, Dasi T, Murki S, et al. *Kluyvera ascorbata* sepsis in an extremely low birth weight infant. *Indian J Med Microbiol*. 2015;33:437–439.
36. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2–8.
37. Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, et al. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:381–385.
38. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas A-M. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis-a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47:117–124.
39. Hendricks-Munoz K, Xu J, Mally P. Biomarkers for neonatal sepsis: recent developments [Internet]. *Res Rep Neonatol*. 2014;2014:157–168.
40. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:16–19.
41. Rozycki HJ, Stahl GE, Baumgart S. Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:440–442.
42. Christensen RD, Rothstein G, Hill HR, et al. Fatal early onset group B streptococcal sepsis with normal leukocyte counts. *Pediatr Infect Dis*. 1985;4:242–245.
43. Hornik CP, Fort P, Clark RH, et al. 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–S74.

44. Schmutz N, Henry E, Jopling J, et al. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol.* 2008;28:275–281.
45. Polin RA. Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics.* 2012;129: 1006–1015.
46. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, et al. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr.* 1979;95:89–98.
47. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:362–366.
48. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:799–802.
49. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics.* 1980;65:1036–1041.
50. Ismail AQT, Gandhi A. Using CRP in neonatal practice. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:3–6.
51. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999;17:1019–1025.
52. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:735–747.
53. Kolb-Bachofen V. A review on the biological properties of C-reactive protein. *Immunobiology.* 1991;183: 133–145.
54. Hofer N, Zacharias E, Müller W, et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012;102:25–36.
55. Pourcyrus M, Bada HS, Korones SB, et al. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics.* 1993;92:431–435.

56. Franz AR, Steinbach G, Kron M, et al. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics*. 1999;104:447–453.
57. Kawamura M, Nishida H. The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. *Acta Paediatr*. 1995;84:10–13.
58. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37:421–438.
59. Mussap M. Laboratory medicine in neonatal sepsis and inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(Suppl 4):24–26.
60. Wasunna A, Whitelaw A, Gallimore R, et al. C-reactive protein and bacterial infection in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 1990;149:424–427.
61. Edgar JDM, Gabriel V, Gallimore JR, et al. A prospective study of the sensitivity, specificity and diagnostic performance of soluble intercellular adhesion molecule 1, highly sensitive C-reactive protein, soluble E-selectin and serum amyloid A in the diagnosis of neonatal infection. *BMC Pediatr*. 2010;10:22.
62. Abdollahi A, Shoar S, Nayyeri F, et al. Diagnostic value of simultaneous measurement of procalcitonin, interleukin-6 and hs-CRP in prediction of early-onset neonatal sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4:e2012028.
63. Ganesan P, Shanmugam P, Sattar SBA, et al. Evaluation of IL-6, CRP and hs-CRP as Early Markers of Neonatal Sepsis. *J Clin Diagn Res*. 2016;10: DC13–DC17.
64. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem*. 2001;38:483–493.
65. Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, et al. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37:789–797.
66. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1605–1608.
67. Hahn W-H, Song J-H, Park I-S, et al. Reference intervals of serum procalcitonin are affected by postnatal age in very low birth weight infants during the first 60 days after birth. *Neonatology*. 2015;108:60–64.

68. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis.* 1998;26: 664–672.
69. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, et al. 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;49:60–68.
70. Assumma M, Signore F, Pacifico L, et al. Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clin Chem.* 2000;46:1583–1587.
71. Lee J, Bang YH, Lee EH, et al. The influencing factors on procalcitonin values in newborns with noninfectious conditions during the first week of life. *Korean J Pediatr.* 2017;60:10–16.
72. Kordek A, Łoniewska B, Podraza W, et al. Usefulness of estimation of blood procalcitonin concentration versus C-reactive protein concentration and White blood cell count for therapeutic monitoring of sepsis in neonates. *Postepy Hig Med Dosw.* 2014;68: 1516–1523.
73. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31:1737–1741.
74. Hahn W-H, Song J-H, Kim H, et al. Is procalcitonin to C-reactive protein ratio useful for the detection of late onset neonatal sepsis? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;0:1–5.
75. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:426–435.
76. Yuan H, Huang J, Lv B, et al. Diagnosis value of the serum amyloid A test in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:520294.
77. Lannergård A, Friman G, Ewald U, et al. Serum amyloid (SAA) protein and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in healthy newborn infants and healthy

- young through elderly adults. *Acta Paediatr (Oslo Nor 1992)*. 2005;94:1198–1202.
78. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, et al. The prognostic virtue of inflammatory markers during late-onset sepsis in preterm infants. *J Perinat Med*. 2004;32:176–180.
79. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, et al. Serum amyloid A protein is a useful inflammatory marker during late-onset sepsis in preterm infants. *Biol Neonate*. 2005;87:105–110.
80. Arnon S, Litmanovitz I, Regev RH, et al. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis. *J Perinatol*. 2007;27:297–302.
81. Cetinkaya M, Ozkan H, K€oksal N, et al. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol*. 2009;29:225–231.
82. Behrendt D, Dembinski J, Heep A, et al. Lipopolysaccharide binding protein in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F551–F554.
83. Delsesto D, Opal SM. Future perspectives on regulating pro-and anti-inflammatory responses in sepsis. *Contrib Microbiol*. 2011;17:137–156.
84. Pavcnik-Arnol M, Hojker S, Derganc M. Lipopolysaccharide-binding protein in critically ill neonates and children with suspected infection: comparison with procalcitonin, interleukin-6, and reactive protein. *Intensive Care Med*. 2004;30:1454–1460.
85. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, et al. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F283–F286.
86. D’Alquen D, Kramer BW, Seidenspinner S, et al. Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr Res*. 2005;57: 263–269.

87. Berner R, Furll B, Stelter F, et al. Elevated levels of lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 in plasma in neonatal early-onset sepsis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9:440–445.
88. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood.* 1989;74:1–10.
89. Hodge G, Hodge S, Han P, et al. Multiple leucocyte activation markers to detect neonatal infection. *Clin Exp Immunol.* 2004;135:125–129.
90. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature.* 1986;324:73–76.
91. Raynor LL, Saucerman JJ, Akinola MO, et al. Cytokine screening identifies NICU patients with Gram-negative bacteremia. *Pediatr Res.* 2012;71:261–266.
92. Kuster H, Weiss M, Willeitner AE, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet (Lond Engl).* 1998;352:1271–1277.
93. Smulian JC, Vintzileos AM, Lai YL, et al. Maternal chorioamnionitis and umbilical vein interleukin-6 levels for identifying early neonatal sepsis. *J Matern Fetal Med.* 1999;8:88–94.
94. Smulian JC, Bhandari V, Campbell WA, et al. Value of umbilical artery and vein levels of interleukin-6 and soluble intracellular adhesion molecule-1 as predictors of neonatal hematologic indices and suspected early sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 1997;6:254–259.
95. Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:879–887.
96. Cernada M, Badia N, Modesto V, et al. Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 2012;101:e203–e207.
97. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18:125–131.
98. Silveira RC, Procianny RS. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *SPAE.* 1999;88: 647–650.

99. Hou T, Huang D, Zeng R, et al. Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:15238–15245.
100. Reinsberg J, Dembinski J, Dorn C, et al. Determination of total interleukin-8 in whole blood after cell lysis. *Clin Chem.* 2000;46:1387–1394.
101. Franz AR, Sieber S, Pohlandt F, M K, G S. Whole blood interleukin 8 and plasma interleukin 8 levels in newborn infants with suspected bacterial infection. *Acta Paediatr (Oslo Nor 1992).* 2004;93:648–653.
102. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr.* 2003;92:243–245.
103. Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, et al. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91: F208–F212.
104. Boskabadi H, Maamouri G, Afshari JT, et al. Serum interleukin 8 level as a diagnostic marker in late neonatal sepsis. *Iran J Pediatr.* 2010;20:41–47.
105. Boskabadi H, Maamouri G, Tavakol Afshari J, et al. Evaluation of serum interleukins-6, 8 and 10 levels as diagnostic markers of neonatal infection and possibility of mortality. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16: 1232–1237.
106. Kocabas, E, Sarikcioglu A, Aksaray N, et al. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr.* 2007;49:7–20.
107. Zhou M, Cheng S, Yu J, et al. Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *PloS One.* 2015;10:e0127170.
108. Berner R, Niemeyer CM, Leititis JU, et al. Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis. *Pediatr Res.* 1998;44:469–477.
109. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77:F221–F227.

110. de Bont ES, Martens A, van Raan J, et al. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis. *Acta Paediatr.* 1994;83:696–699.
111. Lv B, Huang J, Yuan H, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a metaanalysis. *Scientific World J.* 2014;2014:471463.
112. Weirich E, Rabin RL, Maldonado Y, et al. Neutrophil CD11b expression as a diagnostic marker for earlyonset neonatal infection. *J Pediatr.* 1998;132: 445–451.
113. Nupponen I, Andersson S, Jarvenpaa AL, et al. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics.* 2001;108:E12
114. Adib M, Ostadi V, Navaei F, et al. Evaluation of CD11b expression on peripheral blood neutrophils for early detection of neonatal sepsis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2007;6:93–96.
115. Graversen JH, Madsen M, Moestrup SK. CD163: a signal receptor scavenging haptoglobin-hemoglobin complexes from plasma. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002;34:309–314.
116. Fabriek BO, Dijkstra CD, van den Berg TK. The macrophage scavenger receptor CD163. *Immunobiology.* 2005;210:153–160.
117. Prashant A, Vishwanath P, Kulkarni P, et al. Comparative assessment of cytokines and other inflammatory markers for the early diagnosis of neonatal sepsis-a case control study. *PLoS One.* 2013;8:e68426.
118. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, et al. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:337–366.
119. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, et al. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol.* 2008;28:1–13.
120. Sprong T, Peri G, Neeleman C, et al. Pentraxin 3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease. *Shock.* 2009;31:28–32.



121. Fiedler U, Augustin HG. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. *Trends Immunol.* 2006;27:552–558.
122. Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, et al. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF $\alpha$  and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med.* 2006;12:235–239.
123. Mussap M, Cibecchini F, Noto A, et al. In search of biomarkers for diagnosing and managing neonatal sepsis: the role of angiopoietins. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(Suppl 2):24–26.
124. Mankhambo LA, Banda DL, Study Group IPD, Jeffers G, et al. The role of angiogenic factors in predicting clinical outcome in severe bacterial infection in Malawian children. *Crit Care (Lond Engl).* 2010;14:R91.
125. Ni W, Han Y, Zhao J, et al. Serum soluble urokinasetype plasminogen activator receptor as a biological marker of bacterial infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:39481.
126. Huttunen R, Syrj ananen J, Vuento R, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med.* 2011;270:32–40.
127. Siahnidou T, Margeli A, Tsirogianni C, et al. Clinical value of plasma soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in term neonates with infection or sepsis: a prospective study. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:375702.
128. Okulu E, Arsan S, Akin IM, et al. Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor in infants with late-onset sepsis. *J Clin Lab Anal.* 2015;29:347–352.
129. Wu Y, Wang F, Fan X, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16:R229.
130. Adly AAM, Ismail EA, Andrawes NG, et al. Circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as diagnostic and prognostic marker in neonatal sepsis. *Cytokine.* 2014;65: 184–191.

131. Saldır M, Tunc T, Cekmez F, et al. Endocan and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells- 1 as novel markers for neonatal sepsis. *Pediatr Neonatol.* 2015;56:415–421.
132. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al. Diagnostic value of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in paediatric sepsis: a systematic review. *Ital J Pediatr.* 2016;42:44.
133. Lim Y-P, Bendelja K, Opal SM, et al. Correlation between mortality and the levels of inter-alpha inhibitors in the plasma of patients with severe sepsis. *J Infect Dis.* 2003;188:919–926.
134. Fries E, Kaczmarczyk A. Inter-alpha-inhibitor, hyaluronan and inflammation. *Acta Biochim Pol.* 2003;50:735–742.
135. Baek YW, Brokat S, Padbury JF, et al. Inter-alpha inhibitor proteins in infants and decreased levels in neonatal sepsis. *J Pediatr.* 2003;143:11–15.
136. Chaaban H, Singh K, Huang J, et al. The role of interalpha inhibitor proteins in the diagnosis of neonatal sepsis. *J Pediatr.* 2009;154:620–622.e1.
137. Degraeuwe PLJ, Nieman FHM. The diagnostic value of inter-alpha inhibitor proteins for neonatal sepsis. *J Pediatr.* 2010;156:341. (author reply 341).
138. Tunc T, Cekmez F, Cetinkaya M, et al. Diagnostic value of elevated CXCR4 and CXCL12 in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28: 356–361.
139. Mussap M, Noto A, Fravega M, et al. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2011;24(Suppl 2): 12–14.
140. Topcuoglu S, Arslanbuga C, Gursoy T, et al. Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:1834–1839.
141. Aydemir O, Ozcan B, Yucel H, et al. Asymmetric dimethylarginine and L-arginine levels in neonatal sepsis and septic shock. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:977–982.

142. Mohamed WAW, Saeed MA. Mannose-binding lectin serum levels in neonatal sepsis and septic shock. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:411–414.
143. Ozdemir O, Dinleyici EC, Tekin N, et al. Low-mannose-binding lectin levels in susceptibility to neonatal sepsis in preterm neonates with fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:1009–1013.
144. El-Mashad A-R, Elmahdy H, El-Dib M, et al. Can melatonin be used as a marker for neonatal sepsis? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:2870–2873.
145. Ipek IO, Saracoglu M, Bozaykut A. et a1-Acid glycoprotein for the early diagnosis of neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:617–621.
146. Stranieri I, Kanunfre KA, Rodrigues JC, et al. Usefulness of a 16S rDNA real-time PCR to monitor neonatal sepsis and to assist in medical decision to discontinue antibiotics. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:2141–2144.
147. Yerlikaya FH, Kurban S, Mehmetoglu I, et al. Serum ischemia-modified albumin levels at diagnosis and during treatment of late-onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27: 1723–1727.
148. Decembrino L, DeAmici M, Silvestri AD, et al. Plasma lactoferrin levels in newborn preterm infants with sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;0:1–4.
149. Fanos V, Van den Anker J, Noto A, et al. Metabolomics in neonatology: fact or fiction? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18:3–12.
150. Petrakou E, Mouchtouri A, Levi E, et al. Interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in perinatally infected and asphyxiated preterm neonates. *Neonatology.* 2007;91:107–113.
151. Dess A, Liori B, Caboni P, et al. Monitoring neonatal fungal infection with metabolomics. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(Suppl 2):34–38.
152. Dess A, Corsello G, Stronati M, et al. New diagnostic possibilities in systemic neonatal infections: metabolomics. *Early Hum Dev.* 2014;90(Suppl 1):S19–S21.
153. Fanos V, Antonucci R, Barberini L, et al. Clinical application of metabolomics in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(Suppl 1):104–109.

154. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 May;100(3):F257-63. doi: 10.1136/archdischild-2014-306213. Epub 2014 Nov 25.
155. Turkish Neonatal Society; Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr* 2010;52:50-7.
156. Hisamuddin E, Hisam A, Wahid S, Raza G. Validity of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis. *Pak J Med Sci.* 2015; 31(3): 527–531.
157. Ahmad S, Khalid R. Blood glucose levels in neonatal sepsis and probable sepsis and its association with mortality. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2012;22(1):15-8.
158. Widness JA. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. *NeoReviews.* 2008;9(11):e520. doi:10.1542/neo.9-11-e520.
159. Yang C, Liu Z, Tian M, et al. Relationship Between Serum Albumin Levels and Infections in Newborn Late Preterm Infants. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* 2016;22:92-98. doi:10.12659/MSM.895435.horn
160. Arif SH, Ahmad I, Ali SM, Khan HM. Thrombocytopenia and Bacterial Sepsis in Neonates. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion.* 2012;28(3):147-151. doi:10.1007/s12288-011-0118-7.
161. Lachowska M, Gajewska E. Usefulness of procalcitonin (PCT) as a marker of early-onset systemic infections in preterm newborns. *Med Sci Monit.* 2004;10:33–35.
162. 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(12):e854-8. doi: 10.1016/j.ijid.2011.09.007
163. Arikanoglu A, Yucel Y, Acar A, Cevik MU, Akil E, Varol S. The relationship of the mean platelet volume and C-reactive protein levels with mortality in ischemic stroke patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(13):1774-7.

164. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Jarzab J, et al., The Association between Platelet Count and Acute Phase Response in Chronic Spontaneous Urticaria. *BioMed Research International*, vol. 2014, 2014. Article ID 650913, 2014. doi:10.1155/2014/650913.
165. Saeed JR, Arif N, Zafar L, Ahmed TA. Correlation of platelet count with c-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Pakistan Journal of Pathology*. 2013;24,(2):
166. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, Levey AS, Sarnak MJ. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(1):44-52.
167. Harimurti K, Setiati S. C-reactive protein levels and decrease of albumin levels in hospitalized elderly patients with community-acquired pneumonia. *Acta Med Indones*. 2007;39(1):13-8.
168. P Bayupurnama, N Ratnasari, S Maduseno, S Nurdjanah. C-Reactive Protein Level in Decompensated Liver Cirrhosis and Its Correlation with Serum Alanine Aminotransferase and Albumin Levels. *The Internet Journal of Gastroenterology*. 2009;9(2):1-3.
169. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial*. 2004 Nov-Dec;17(6):432-7.
170. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. Early and Late Onset Sepsis in Late Preterm Infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(12):1052-1056.
171. Gaynes RP et al. Data from the National Nosocomial Infections Surveillance, 1986-1994. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics* 1996; 98: 357-61
172. Corona G, Artemisia A, Liotta C, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and absolute neutrophil count for the early diagnosis of neonatal infection. *Ital J Pediatr* 2004; 30: 240-244.

173. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2008: pp.794-811.
174. Bulkowstein et al. Comparison of early onset sepsis and community-acquired late onset sepsis in infants less than 3 months of age. BMC Pediatrics (2016) 16:82.
175. Morven SE. Postnatal bacterial infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC (eds). Neonatal perinatal medicine (9th ed). St. Louis: Elsevier Mosby Inc, 2011: pp.793-806.
176. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D, İçağasıoğlu D, Gültekin A, Toksoy HB, et al. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi. 2005;27:63-8.
177. Aygün C, Oran O, Portakal O. Yenidoğanlarda prokalsitonin düzeyleri ve sepsis tanısındaki yeri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi 2003; 46: 83-9.
178. Gürsu HA, Vitrinel A, Cömert S, Ağzıkuru T, AksoyF, Akın Y, et. Neonatal sepsisli olgularımızın prospektif değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi 2007;3:89-93.
179. Aksoy H, Orbay E, Akın Y, Vitrinel A. Neonatal sepsisli olguların retrospektif incelenmesi. Türk Aile Hek Derg 2002;6:18-23.
180. Bont ESJM, Martens A, Raan VJ, Samson G. Fetter WPF, Okken A et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , interleukin- $1\beta$ , Interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. Pediatric Research 1993; 33 (4) : 380-3.
181. Oygür N. Neonatal sepsiste tanı. XI. Ulusal Neonatoloji Kongresi Kongre Kitabı Samsun 2001;151-60.
182. Türkmen MK, Telli M, Erişen S et al. Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2010; 11(3): 15 – 20.
183. Rabie Shehab El-Din EM, Adel El-Sokkary MM et al. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Implicated Pathogens: A Study from Egypt. Biomed Res Int. 2015;2015:509484.

184. Motara et al. Epidemiology of neonatal sepsis at Johannesburg Hospital. The Southern African Journal of Epidemiology and Infection. 2005; 20 (3): 90-93.
185. Yalaz M, Arslanoğlu S, Çetin H et al. Üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım merkezinde kanıtlanmış nozokomiyal sepsis etkenlerinin değerlendirilmesi: iki yıllık analiz. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2004; 5(2) : 5 – 9.
186. Gürsu HA, Vitrinel A, Cömert S, Ağzıkuru T, AksoyF, Akın Y, et. Neonatal sepsisli olgularımızın prospektif değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi 2007;3:89-93.
187. Pizzini C, Muscop M, Plebani M, Fanos V. C-reactive protein and serum amyloid A protein in neonatal infections. Scand J Infect Dis, 2000; 32: 229-35.
188. Topuzoğlu S. Yenidoğan Sepsisinin Tanı ve İzleminde C-Reaktif Protein ile Prokalsitonin Değerlerinin Karşılaştırılması. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uzmanlık Tezi: İstanbul, 2009.
189. Haque KN. Neonatal Sepsis in the Very Low Birth Weight Preterm Infants: Part 2: Review of Definition, Diagnosis and Management. Journal of Medical Sciences (2010); 3: 11-27.
190. Şahin Y, Şahin DA. Yenidoğan sepsisinin erken tanısında C-reaktif protein ve interlökin-6'nın rolü. Türk Pediatri Arşivi 2004; 39: 171- 7.
191. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D. Comparison of C-reactive protein and White cell count with differential in neonates at risk for septicemia. Eur J Pediatr 1995.154: 138-144
192. Cole FS. Bacterial infections of the newborn. In:Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME (eds). Avery's Diseases of the Newborn (7th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 490-497
193. Klein J. Bacterial sepsis and meningitis. In Remington J, Klein J (ed) Infectious Disease of the fetus and infant (5th ed) Philedelphia : WB Saunders Co. 2001 : 944-98.
194. 2012 Ölüm İstatistikleri, Türkiye İstatistik Kurumu, 16 Nisan 2013 Sayı: 15848
195. Topuz S. Yenidoğan sepsisinin tanı ve izleminde C-Reaktif Protein ile prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması. Nobel Medicus 2012; 8: 6-72.

196. Gholamreza K. Serum C-Reactive Protein in Children with Liver Disease and Ascites Hepat Mon. 2016 16(8)
197. Öztürk M, Adnan. Enfeksiyon Hastalıkları. In: Yurdakök M, Erdem G (eds).Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji . Ankara 2004 ; 354-383.
198. Michael D. Weiss MD, David J, Burchfield MD. Adjunct therapies to bacterial sepsis in the neonate. Newborn and Infant Nursing Reviews. 2004;4:46-50.
199. Solmaz Çelebi. Çocuklarda Sepsis ve Septik Şok. Güncel Pediatri 2006 ; 2 : 13-20
200. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345(19):1359-67.
201. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fifth Edition. Chapter 5; 98 Figure 5-2
202. Köksal N, Harmancı R, Çetinkaya M, Hacımustafaoğlu M. Role of procalcitonin and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. Turk J Pediatr 2007; 49: 21-29
203. Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. In: Meisner M(ed). Biochemistry(3th ed).Georg Thieme Verlag.2000; 1-196.
204. Yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi izlem rehberi, Türk Neonatoloji Derneği 2014
205. Arısoy ES. Yenidoğan sepsisi: tanı ve tedavi yaklaşımları. ANKEM Derg 2010; 24(Ek 2): 168-75.
206. Gül HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pasha A. Üçüncü trimester hamilelerde vaginal grup B streptokok kolonizasyonu. Klimik Derg 2005; 18: 27-29
207. Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir Ş, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. Turk J Pediatr 2006; 48: 13-es18.



208. Raimundo O, Heussler H, Bruhn JB et al: Molecular epidemiology of coagulase negative staphylococcal bacteremia in a newborn intensive care unit, *J Hosp Infect* 2002;51:33
209. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL. (eds). *Krugman's Infectious Disease of Children*. (11.th ed). Philadelphia: Mosby; 2004. 545-61.
210. Manzoni P, Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis? *Pediatr Int*. 2009; 51(2):206-10.
211. Kara H. 2012-2014 yılları arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizdeki kültür ile kanıtlanmış sepsisli hastalarımız. *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık Tezi: Diyarbakır, 2014*