



T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**YENİDOĞAN SEPSİSİNDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ:
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ VERİLERİ 2008-2017**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Günel YUSİFOVA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. YILDIZ PERK

İSTANBUL-2020

T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN SEPSİSİNDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ:
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ VERİLERİ 2008-2017**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Günel YUSİFOVA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. YILDIZ PERK

İSTANBUL-2020

ÖNSÖZ

Kliniğimizin huzurlu ve verimli bir çalışma ortamı olması için durmaksızın çalışan, her anlamda donanımlı birer hekim yetiştirmek adına fedakarlıkta bulunan, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan kıymetli hocam, sevgili Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Haluk Çokuğraş'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimlerimi renklendiren, tez çalışmam esnasında yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen değerli tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Yıldız Perk'e,

Çalışmamda emeği büyük olan, her yanına gittiğimde asla geri çevirmeyip yardım ve desteğini esirgemeyen, bilgisinden yararlandığım Prof. Dr. Gökhan Aygün'e,

Eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini her zaman hissettiğim tüm saygıdeğer ve kıymetli hocalarıma; sık çalışma fırsatı bulduğum bilgi, destek ve yardımlarını gördüğüm kliniğimizdeki tüm uzman doktorlara,

Dört yıl boyunca ihtisasımın aile sıcaklığı içinde geçmesinde büyük rol oynayan samimi dostluklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma,

Her türlü ihtiyaçta yardımımıza yetişen kürsü sekreterlerimiz Türkan, Bircan ve Sevim ablaya, kliniğimizin emektarı, hepimizin ağabeyi Cemil Gül'e,

Attığım her adımda desteğini hissettiğim, her an yanımda olan, sahip olduğum tüm güzellikleri, birikimleri ve kazanımlarımı borçlu olduğum canım aileme; yoğun çalışma sürecimde büyük bir sevgi ile bana her zaman destek olan ve varlığıyla hayatıma anlam katan sevgili eşime yürekten teşekkür ederim.

Dr. Günel Yusifova

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanımlar	3
2.2. Sınıflandırma.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	5
2.4. Risk faktörleri	5
2.5. Etiyoloji	7
2.6. Patogenez	9
2.7. Klinik bulgular	12

2.8. Tanı.....	14
2.9. Ayırıcı Tanı.....	29
2.10. Tedavi.....	30
2.10.1. Antibiyotik tedavisi	30
2.10.2. Destek ve yardımcı tedaviler	34
2.11. Koruma	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ.....	78
7. KAYNAKLAR	79

TABLolar LİSTESİ

Tablo1. Yenidoğan sepsisinin başlangıç yaşa göre zellikleri

Tablo 2. Neonatal sepsis için risk faktörleri

Tablo 3. Erken ve geç sepsis ile ilişkili mikroorganizmalar

Tablo 4. EMR’li bebeklerde skorldama sistemi

Tablo 5. Töllner sepsis skorldama sistemi

Tablo 6. Hematolojik skorldama-Rodwell skorldama sistemi

Tablo 7. EMA sepsis skorldama sistemi

Tablo 8. Gestasyon haftası ve postnatal yaşa göre nötrofil sayısı

Tablo 9. Erken sepsis taraması

Tablo 10. Neonatal sepsisin ayırıcı tanısı

Tablo 11. Neonatal sepsiste tedavi süreleri

Tablo 12. GBS profilaksi için intrapartum antibiyotik tedavi endikasyonları

Tablo 13. Yıllara göre yatan hasta, kanıtlanmış sepsis ve bulaş dağılımı

Tablo 14. Erken ve geç sepsisin yıllara göre dağılımı

Tablo 15. Sepsis gruplarının taburculuk durumuna göre değerlendirilmesi

Tablo 16. Sepsis gruplarına göre doğum öncesi zellikler

Tablo 17. Sepsis gruplarına göre doğum özellikleri

Tablo 18. Sepsis gruplarına göre bebek risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Tablo 19. İnvaziv işlemlerin sepsis gruplarına göre değerlendirilmesi

Tablo 20. Sepsis grubu, cinsiyet, gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre sepsis sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 21. Yatış süresi ile erken ve geç sepsis grupları ve sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 22. Yıllar içerisindeki üreme sayılarının sepsis gruplarına göre dağılımı

Tablo 23. Yıllara göre üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Tablo 24. Sepsis gruplarına göre etken patojenlerin değerlendirilmesi

Tablo 25. Stafilokokların antibiyotik direnç oranı

Tablo 26. Gram negatif enterik bakterilerin antibiyotik direnç oranı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Yıllara göre sepsis oranları

Şekil 2. Yıllara göre bulaş oranı

Şekil 3. Yıllara göre erken ve geç sepsis oranı

Şekil 4. Şifa, sevk ve ex oranlarının sepsis gruplarına göre dağılımı

Şekil 5. Maternal risk faktörlerinin erken ve geç sepsiste dağılım oranı

Şekil 6. Bebek risk faktörlerinin erken ve geç sepsise göre oranı

Şekil 7. İnvaziv girişimlerin sepsis gruplarına göre dağılımı

Şekil 8. Yıllara göre sepsis gruplarında üremelerin dağılımı

Şekil 9. Stafilokokların antibiyotik direnç oranı

Şekil 10. Gram negatif bakterilerin dirençleri

KISALTMALAR

- EMR -Erken membran rüptürü**
- GH- Gestasyon haftası**
- ÇÇDDA- Çok çok düşük doğum ağırlıklı**
- ÇDDA-Çok düşük doğum ağırlıklı**
- YYBÜ-Yenidoğan yoğun bakım ünitesi**
- KNS-Koagülaz negatif stafilokoklar**
- S.aureus-Staphylococcus Aureus**
- E.coli- Echerichia Coli**
- ENS-Erken neonatal sepsis**
- GNS-Geç neonatal sepsis**
- GBS-Grup B streptokoklar**
- TPN-Total parenteral beslenme**
- S.viridans- Streptococcus Viridans**
- S.pneumonia- Streptococcus Pneumonia**
- L.monocytogenes-Lysteria Monocytogenes**
- H.influenza- Haemophilus İnfluenza**
- İg- İmmunglobulin**
- PDA- Patent ductus arteriosus**
- DIC- Dissemine intravasküler koagulasyon**
- ABD- Amerika Birleşik Devletleri**
- GİS- Gastrointestinal system**
- SSS- Santral sinir sistemi**
- EMA- Euroean Medicine Agency**
- BOS- Beyin omurilik sıvısı**
- LP- Lomber ponksiyon**

PMNL- Polimor nüveli lökosit
İ/T- İmmatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı
İL-interlökin
CRP- C reaktiv protein
PCT-Prokalsitonin
SAA- Serum amiloid A
G-CSF- Granulosit koloni stimule edici faktör
TNF- Tümör nekroz faktör
RDS- Respiratuar distres sendromu
Hs CRP- yüksek duyarlılık C reaktiv protein
ICAM1- soluble interselüler adezyon molekulu
GM-CSF- Granülosit-makrofaj stimule edici faktör
NEK- Nekrotizan enterokolit
İVK- İntraventriküler kanama
BPD- Bronkopulmoner displazi
MBL- Mannoz bağlayıcı lektin
PCR- polimeraz zincir reaksiyonu
r-RNA- Ribozomal ribonukleik asit
A.baumannii- Acinetobacter Baumanni
C.albicans- Candida Albicans
NAAT- Nükleik asit amplifikasyon testi
GDM- Gestasyonel Diabetes Mellitus
EDT- Erken doğum tehdidi
CTF- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
DSÖ- Dünya Sağlık Örgütü
VEGF- Vascular endothelial growth factor
S FLT1- Soluble fms- like tyrosine kinase 1

C/S- Sezaryen

CDS- Centers for Disease Control and Prevention

TMP-SMX- Trimetoprim sülfametoksazol

MRSA- Metisilin resistant Staphylococcus Aureus

APA- Amerikan Pediatri Akademisi



ÖZET

Amaç: Çalışmamızda kliniğimizin yenidoğan ünitesindeki kanıtlanmış sepsis olgularının klinik özelliklerini, risk faktörlerini ve etken mikroorganizmaların antibiyotik direncini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ocak 2008 ile Aralık 2017 arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) toplam 250 kanıtlanmış sepsis olgusu ile retrospektif olarak yürütüldü.

Bulgular: 10 yıllık süreçte ünitemize yatan 1528 hastadan 250 kanıtlanmış sepsis olgusunu inceledik. Erken başlangıçlı sepsis olguları %12 (30), geç başlangıçlı sepsis olguları %88 (220) saptandı. Risk faktörleri olarak erken sepsiste erken membran rüptürü (EMR)/Koryoamniyonit, geç sepsiste ise preeklampsi, maternal yaş ve kronik hastalık anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$). Olguların %79,6'sı preterm bebeklerdi. Erken başlangıçlı sepsiste en sık rastlanan etkenler Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) (%60), Staphylococcus Aureus (S.aureus) (%13,3) ve Klebsiella (%7) saptandı. Geç başlangıçlı sepsiste ise en sık rastlanan etkenler KNS (%74,5), S.aureus (%6,3) ve Candida (%3,3) bulundu. KNS'nin metisilin direnci %72, gentamisin direnci %40,3 saptandı. Stafilokokların hepsi vankomisine %100 duyarlıydı. Gram negatif bakteriler ampisiline %100 dirençli bulundu. Sefotaksime sadece Klebsiella'da %50 direnç saptandı. Gentamisin direnci Escherichia Coli (E.coli) için %33, Klebsiella için %25, Serratia için %17, Enterobacter için ise %50 saptandı. Üremelerde meropeneme direnç saptanmadı.

Sonuç: Etken mikroorganizmalar ve değişen antibiyotik duyarlılığı göz önünde bulundurularak, her ünite kültür sonuçlarına göre kendi tedavi stratejilerini oluşturmalı ve akılcı antibiyotik kullanımı uygulamalıdır.

Anahtar kelimeler: yenidoğan sepsisi, neonatal mortalite, risk faktörleri, antibiyotik direnci

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the clinical characteristics, causative organisms and antibiotic resistance of newborns with proven sepsis in our Neonatal Intensive Care Unit (NICU).

Materials and Methods: Medical records of 250 sepsis patients who have blood culture positivity in NICU at Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Pediatrics department between January 2008 and December 2017 were evaluated retrospectively.

Results: In a 10-year period, a total of 1528 patients were hospitalized and 250 cases were diagnosed with proven sepsis. Early-onset sepsis included 12% of cases and late-onset sepsis covered 88%. 79.6% of patients were premature newborns. Early Membrane Rupture and Chorioamnionitis in early-onset sepsis; preeclampsia, maternal age and chronic disease in late-onset sepsis were found to be significantly higher as risk factors ($p < 0,05$). Pathogenic microorganisms were 60% Coagulase negative staphylococci (CoNS), 13,3% *S.aureus* and 7% *Klebsiella* spp. for early-onset sepsis. For late-onset sepsis 74.5% CoNS, 6.3% *S.aureus* ve 3.3% *Candida* spp. were the pathogenic microorganisms. Antibiotic resistance of CoNS was 72% to methiciline and 40.3% to gentamicin. All staphylococcus susceptible for vancomycin. 50% resistance to cefotaxime was detected in *Klebsiella* spp. Gentamicin resistance was 33% for *E.coli*, 25% for *Klebsiella*, 17% for *Serratia*, and 50% for *Enterobacter*. No resistance to meropenem was detected.

Conclusion: Considering the causative microorganisms and changing antibiotic susceptibility, each unit should establish their own treatment strategies according to culture results and use rational antibiotics.

Key Words: neonatal sepsis, neonatal mortality, risk factors, antimicrobial resistance

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tıp dünyasında ilerleyen teknolojik gelişmeler ve iyileştirilen sağlık hizmetine karşın tüm dünyada sepsis neonatal mortalitetin en önemli sebeplerinden olmaya devam etmektedir.

Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk ayı içinde sistemik enfeksiyon bulgularının varlığı ve kandan patojenin izole edildiği klinik sendromdur. Neonatal sepsis insidansı perinatal bakıma, perinatal risk faktörlerine ve ekonomik standartlara göre değişkenlik göstermektedir. Ayrıca gebelik haftası ve doğum kilosuyla ters orantılı olup, prematüre bebeklerde ve doğum kilosu düşükçe sepsis insidansı artmaktadır (1). Erken tanı konularak antibiyotik tedavisinin hızlıca başlanması hayati önem arz etmektedir (2-4). Tanıda altın standart olarak kan kültürü kabul edilmektedir. Doğumdan önce anneye antibiyotik verilmesi, kültür alınmadan önce bebeğe antibiyotik başlanması, alınan kan örneğinin yetersizliği gibi faktörlerin kültürle tanı koyarken sonuçları yanlış yönde etkileyebileceği de unutulmamalıdır (7,8).

Yenidoğan sepsisi bulguların ortaya çıkma zamanına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsis olarak sınıflandırılmaktadır. Hayatın ilk 72 saatinde ortaya çıkan sepsis erken neonatal sepsis (ENS), 72 saatten sonra ortaya çıkan sepsis ise geç neonatal sepsis (GNS) olarak kabul edilir. Çok geç başlangıçlı sepsis ise 30.günden taburculuğa kadar gelişen sepsisi tanımlamaktadır (5,6).

Yapılan çalışmalarda yenidoğan sepsisine neden olan mikroorganizmaların farklı ülkelerde, farklı coğrafi bölgelerde, hatta farklı zamanlarda aynı üniteye bile değişkenlik gösterdiği saptanmıştır (3,4,10,18,20). Etkenlerin sıklığı sepsisin başlangıç zamanına göre erken ve geç sepsis gruplarında farklılık göstermektedir.

Çalışmalarda erken sepsisin maternal kaynaklı olup, sepsise neden olan etkenlerin doğum yolundan geçişi gösterilmiştir (3,11,19,20). Erken sepsis için özellikle gelişmiş ülkelerde grup B streptokoklar (GBS) ve E.coli en sık saptanan etkenler arasında bildirilmektedir (37). Gelişmekte olan ülkelerde ise Klebsiella

türlerinin en sık erken sepsise sebep olduğu, S.aureus ve E.coli'nin ise onu izlediği bildirilmiştir.

Geç sepsisin en önemli nedeni nozokomiyal enfeksiyonlar olup, en sık etken KNS olduğu bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde geç sepsise neden olan ana patojen KNS olduğu bildirilmiş olsa da, E.coli, Klebsiella gibi gram negatif bakterilerin yüksek saptandığı merkezler de mevcuttur (26). Türkiyede de geç sepsise neden olan etkenler arasında KNS en sık izole edilen patojendir (22).

Yenidoğan sepsisinde klinik semptomlar çok değişkendir. Bu semptomların hiçbiri sepsis için özgül olmayıp, yenidoğanların enfeksiyon dışı durumlarında da sık görülebilir. Bu sebepten neonatal sepsisin erken tanısı zorlaşmaktadır. Tanı için birçok skorlama sistemleri ve yöntemler geliştirilmesine rağmen altın standart kan kültüründe patojenin izole edilmesidir (10,14,21). Erken tanı ve uygun ampirik tedavisi mortaliteyi önemli oranda azaltmaktadır.

Son yıllarda uygun antibiyotik tedavisinin kullanımıyla mortalite oranı azalarak, gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda ENS için bu oran %10-20, GNS için ise %5-10 olarak saptandığı bildirilmiştir. Çok geç başlangıçlı sepsis için mortalite oranı %5 olarak tespit edilmiştir (19). Son yıllarda özellikle düşük ve orta gelirli ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz ve sık kullanılması yenidoğan sepsisine bağlı ölümlerin en önemli nedenlerinden olan antibiyotiklere dirençli patojenleri önemli sorun haline getirmiştir.

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Servisinde 2008 Ocak ve 2017 Aralık tarihleri arasında tedavi alan hastalardan hemokültür pozitif sepsis olgularını retrospektif inceleyerek, olgularda etken mikroorganizmalar ve geliştirdikleri antibiyotik dirençlerinin yıllar içerisindeki değişimini değerlendirmeyi ve elde edilen veriler ışığında kendi ünitemiz için uygun tedaviyi belirlemeyi hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanımlar

Yenidoğan sepsisi hayatın ilk 28 günü içinde mikroorganizmin vücuda girerek çoğalması ile ortaya çıkan ve kan kültürlerinden özgül bir patojen izole edilmesi ile tanımlanan bir klinik sendromdur (1). Neonatoloji alanında yaşanan gelişmelere karşın yenidoğan sepsisi gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere hala yüksek morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Erken tanı konarak hızlı bir şekilde uygun tedavinin başlanması hayat kurtarıcıdır (2-4).

Sepsis tanımı şüpheli sepsis, klinik sepsis ve kanıtlanmış sepsis olarak ayrılır. Hem klinik hem laboratuvar bulguların sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin gösterildiği hastalar, kanıtlanmış sepsis, klinik ve laboratuvar bulguların sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği hastalar ise klinik sepsis olarak tanımlanır. Şüpheli sepsis ise bebekte sepsis için risk etmenleri bulunması ya da izlemde sepsis düşündürülen klinik bulguların olmasıdır (5).

2.2.Sınıflandırma

Ortaya çıkış zamanına göre yenidoğan sepsisi "erken başlangıçlı sepsis" ve "geç başlangıçlı sepsis" olarak ikiye ayrılmaktadır. Fakat çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yoğun bakım ünitelerinde yatış sürelerinin uzamasına bağlı olarak "çok geç başlangıçlı sepsis" terimi de kullanılmaktadır (6).

Yaşamın 3.gününden (<72 saat) önce gelişen sepsis erken başlangıçlı sepsis, yaşamın 4-30. günlerinde tanı alan sepsis ise geç başlangıçlı sepsis olarak tanımlanır (5). Bazı kaynaklarda yaşamın 7. gününden önce veya ilk haftası içinde ortaya çıkan sepsis "erken sepsis" olarak adlandırılır (9-13). İlk 3, 4 veya en fazla 5 gün içinde gelişen sepsisi "erken sepsis" olarak kabul eden kaynaklar da vardır (13-17).

ENS fulminan seyirli çoklu sistem hastalığı olarak doğumdan hemen sonra veya ilk günlerde ortaya çıkar. ENS'nin oluşumunda genellikle doğum kanalından kazanılan patojenler rol oynar (3,11,19,20). Patojenin doğum kanalından kazanılması çoğunlukla doğum sırasında bazen de doğumdan önce serviks, vajen veya rektumda bulunan

mikroorganizmaların asendan yolla intakt veya rüptüre olmuş membranlardan geçerek koryoamniyonite yol açması ile gerçekleşir (3,11). Geç başlangıçlı sepsise göre daha yüksek mortaliteye sahiptir.

GNS ilk 3 günden sonra gelişen sepsisi tanımlar, hem fokal hem de multiorgan sistem tutulumu ile seyr eder. ENS’de etken daha çok maternal kaynaklı iken , GNS maternal, hastane veya toplum kaynaklı olabilir (21-23). Çok geç başlangıçlı sepsis ise çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun süre hastanede yatmalarına bağlı olarak 30. günden taburculuğa kadar gelişen sepsisi tanımlamakadır (5).

Tablo 1. Yenidoğan sepsisinin başlangıç yaşa göre özellikleri (32)

Özellikleri	Erken başlangıçlı	Geç başlangıçlı	Çok geç başlangıçlı
Başlangıç yaşı	Doğumdan sonra ilk 72 saat	3-30 gün arası	30 günden sonra
Maternal komplikasyonlar	Yaygın	Nadir	Değişken
Prematürite sıklığı	Sık	Değişken	Olağan
Organizmanın kaynağı	Anne genital sistemi	Anne genital sistemi ve çevre	Çevre ve topluluk
Etkilediği sistem	Çoklu sistem	Çoklu sistem veya tek bir sistem	Çoklu sistem veya tek bir sistem
Görülme yeri	YYBÜ ve toplum	YYBÜ ve toplum	YYBÜ ve toplum

2.3.Epidemiyoloji

Yenidoğan sepsisinin sıklığı zamana ve coğrafi bölgelere, bir perinatal merkezden diğerine, perinatal risk faktörleri ve ekonomik standartlara bağlı olarak değişebilir. Yenidoğan sepsisi insidansı gelişmiş ülkelerde daha düşük olmak üzere 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmektedir (24). Sepsis insidansı doğum kilosu ve GH ile ters orantılı olup, prematüre bebeklerde term bebeklere göre daha yüksektir. Doğum kilosu 2500 gr üstünde olan her 1000 canlı doğumda ENS insidansı 0,57 iken, doğum kilosu 401-1500 gr arasında olanlarda 10,96 olarak bildirilmiştir (25). GNS insidansı ise 501-750 gr arasında %51,2, 1500 gr altı bebeklerde %15-25 arasında saptanırken 2500 gr üzerinde %1,6 olarak bildirilmiştir (26).

Türkiyede ise GNS insidansı %6,4- 14,1, mortalite %0-75 arasında bildirilmiştir (27,28). Mortalite oranı son yıllarda %30-40'lardan %5-10'lara inmiştir (29). Gelişmiş ülkelerde erken sepsisli bebeklerde mortalite oranı %10-20 iken, geç sepsisli bebekler için bu oran %5-10, çok geç sepsisli bebeklerde ise %5 olarak kaydedilmiştir (19). Prematüre bebeklerde mortalite daha yüksek oranlara çıkabilmektedir.

2.4.Risk faktörleri

Tüm dünyada sağlık alanında özellikle neonatoloji ve perinatoloji alanında gelişmelere karşın hala yüksek mortalite oranına sahip yenidoğan sepsisinde erken tanı ve tedavi hayati önem arz etmektedir. Spesifik klinik bulguların olmaması ve etken mikroorganizmanın bazı nedenlere bağlı kültürde her zaman üretilmemesi yenidoğanlarda sepsis tanısını oldukça zorlaştırmaktadır. Bu nedenle sepsis için risk faktörlerinin önceden belirlenmesi tanıda önemlidir (30,31). Genel olarak bu risk faktörleri maternal (obstetrik) ve neonatal risk faktörleri olarak iki ana başlık altında toplanabilir. Bu risk faktörlerinin, postnatal yaşa göre etken organizm ve klinik bulgular açısından farklılık gösterdiğinden, erken ve geç şeklinde ikiye ayrılmasının yararlı olduğu düşünülmektedir (21).

Maternal risk faktörleri: Annenin sağlık durumu, prenatal izlem, antepartum ve intrapartum olaylar değişik risk faktörleri içerebilir. Gebelik öncesi annenin kronik bir

hastalığının bulunması, düşük sosyoekonomik düzey, ırk ve etnik özellikleri, maternal yaşı 18 yaşından küçük veya 40 yaşından büyük olması, annenin nullipar veya multipar oluşu sepsis riskini artırır (21).

Obstetrik komplikasyonlar sıklıkla erken sepsis için risk taşıırken, madde kullanımı ve diğer çevresel etkenler ise anatomik defekt gelişme riskini artırarak geç sepsis için risk oluşturur. Ayrıca annenin tedavi edilmemiş ürogenital sistem enfeksiyonları da sepsis riskini arttırmaktadır (32,33). Doğum travmaları, antepartum kanama (1. ve 2. trimester), doğum sırasında yenidoğana forseps uygulanması, çoğul gebelik, polihidramnios, annenin sigara içmesi ve alkol alışkanlıklarının olması sepsis riskini artıran faktörlerdendir. Ayrıca doğum sırasında sık-sık vajinal muayene yapılması, uzun süreli internal fetal monitorizasyon, erkek cinsiyet, Apgar skorunun düşük olması ve resüsitasyon diğer risk faktörlerindedir (3,10,13,14,20). İntrauterin enfeksiyon, EMR, koryoamniyonit ve erken doğum sepsis gelişimi için en önemli maternal risk faktörlerindedir.

Neonatal risk faktörleri: Doğum sırasında resüsitasyon ihtiyacı, erken stabilizasyon sırasında gereken müdahaleler ve ilk dönemde bebeğin klinik durumu bebeğe ait risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. YYBÜ'de yatış süresinin uzaması, yatış sırasında bebekleri yaşatmak için hastanede yapılan uygulamalar, sık-sık kan alınması, invaziv girişimler, santral veya periferik kateter kullanımı, uzun süreli mekanik ventilasyon uygulaması, enteral beslenmeye geç başlanması, total parenteral beslenme (TPN) gibi faktörler özellikle GNS riskini artıran ana faktörlerdendir (3,10,15,23,34). Düşük doğum ağırlığı ve prematürelilik hem erken, hem geç sepsis için en önemli risk faktörü olup, prematürelde sepsis riski term bebeklere göre 3-10 kat daha fazladır (35). Özellikle prematüre bebekler olmakla tüm yenidoğan bebeklerin tam olgunlaşmamış bağışıklık sistemine sahip olması, prematüriteye bağlı nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi gibi komplikasyonlar sepsis için bebeğe ait risk faktörlerindedir.

Etken organizm ve sepsisin klinik bulguları postanatal yaşa bağlı olarak farklılık gösterdiğinden risk faktörlerinin erken ve geç şeklinde ikiye ayrılmasının da yararlı olduğu düşünülmektedir (21).

Tablo 2. Neonatal sepsis için risk faktörleri (36)

Neonatal sepsis	Risk faktörleri
Erken neonatal sepsis	Maternal Grup B streptokok kolonizasyonu Koryoamniyonit Erken membran rüptürü Membran rüptürünün 18 saatten uzun olması Maternal idrar yolu enfeksiyonu Çoğul gebelikler Erken doğum <37 GH
Geç neonatal sepsis	Deri ve mukozadaki doğal bariyerin kırılması Uzun süreli kalıcı kateter kullanımı İnvaziv işlemler (endotrakeal entübasyon) Nekrotizan enterokolit Uzun süreli antibiyotik kullanımı H2-reseptör blokörü ve proton pompa inhibitörü kullanımı
Neonatal*	Prematürite Maternal immunglobulin veya spesifik antikorların yetersiz geçişi Bağışıklık sisteminin immatür fonksiyonu

Neonatal * faktörler hem erken hem geç sepsis riskini artırır.

2.5.Etiyoloji

Yenidoğan sepsisinin ana etkeni olan bakterilerin görülme sıklığı ülkeden ülkeye, coğrafi bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye değişebilir ve hatta farklı zamanlarda aynı hastanede içinde dahi farklılık gösterebilmektedir (3,4,10,18,20).

ENS'eye en sık neden olan patojenler GBS ve E. coli olduğu bilinmektedir (3,4,5,13,32). Vakaların %43-58'inde GBS, %18-29'unda E. coli etkindir (37). Streptococcus viridans (S.viridans), Streptococcus pneumoniae (S.pneumoniae) ve diğer grup streptokoklar, Listeria monocytogenes (L. monocytogenes), Haemophilus influenzae (H. influenza) ve diğer gram negatif enterik basiller ve stafilokoklar daha az sıklıkla görülen etkenlerdir (10,13,14). Term bebeklerde GBS (%73), preterm bebeklerde ise E. coli (%81) daha sıktır (25). Bu bakteriler genellikle annenin vajinal ve rektal florasından kazanılır.

Gelişmekte olan ülkelerde erken sepsise en sık sebep olan patojen Klebsiella türlerinin olduğu ve bunu S. aureus ve E. coli takip ettiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada GBS oranının düşük olduğu ve gram negatif bakterilerin gram pozitif bakterilere oranının 2:1 olduğu gösterilmiştir. Gram negatif bakterilerin ön planda olması bu bakterilerin doğum sırasında annenin vajinal florasından kazanılmasından çok doğum sırasında ve sonraki dönemde hastane veya toplumdaki hijyenik olmayan uygulamalar nedeniyle kazanılmış olabileceğini düşündürmektedir. Erken sepsiste GBS sıklığının ülkelere göre farklılık göstermesi vajinal kolonizasyon oranlarının veya antikör düzeylerinin farklı olmasından, aynı zamanda da suşların virulansından kaynaklanmaktadır (12).

Gelişmiş ülkelerde vajinal ve rektal kültürlerde GBS kolonizasyonu saptanan gebe kadınlara intrapartum antibiyotik (penisilin veya ampicilin) profilaksisi uygulamasının GBS ile ilişkili erken sepsis riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (10,13,14,20). Amerika Birleşmiş Devletlerinde (ABD) rutin olarak tarama ve intrapartum antibiyotik profilaksisi uygulanmaya başladıktan sonra GBS sıklığı azalırken bazı çalışmalarda özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde E.coli insidansında artış bildirilmektedir (38).

Gelişmiş ülkelerde bildirilenlerin aksine Türkiyede GBS kolonizasyonu daha düşük oranda olup, erken sepsiste en sık etken gram negatif enterik basillerdir ve bunu stafilokoklar izler (35,39).

KNS geç sepsisin en sık görülen etkenidir. Aynı zamanda klebsiella, pseudomonas ve enterobakter türleri gibi gram negatif bakteriler, GBS'ler, L.monocytogenes, kandida ve aspergillus gibi patojenler de geç sepsise neden olabilir (7,19). Gelişmiş ülkelerde geç sepsis için başta Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis) olmak üzere KNS %53,2-77,9 oranında en sık görülen etken iken E. coli, klebsiella, pseudomonas türleri gibi gram negatif basillerin ön planda olduğu ülke ve klinikler de mevcuttur (26). Türkiyede de geç sepsiste en sık izole edilen patojen KNS'dir (22). Geç sepsisin azaltılmasının başlıca yolu nozokomiyal enfeksiyonların kontrolü ve önlenmesidir. Doğumdan sonra uzun süre hastanede tedavi görmüş preterm ve ÇDDA bebeklerde görülen çok geç başlangıçlı sepsise sebep olan etkenler ise genelde hastaneden olmakla nadiren de toplumdaki kazanılır (40).

Tablo 3. Erken ve geç sepsis ile ilişkili mikroorganizmalar (36).

Erken başlangıçlı sepsis	Geç başlangıçlı sepsis
Grup B streptokok	Koagülaz negatif stafilokok
Escherichia coli	Stafilococcus Aureus
Listeria monocytogenes	Enterococcus
Diğer streptokok türleri (S.viridans, S.pneumoniae, S.pyogenes)	İlaca dayanıklı Gram negatifler (E.coli, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobakter, Sitrobakter, Serratia)
Enterococcus	Kandida
Haemophilus influenzae	

2.6. Patogenez

Yenidoğan sepsisinin patogenezi multifaktöriyel olup, intrauterin çevre, konağa ait faktörler, çevresel faktörler ve patojene ait özellikler patogenezde rol oynar. Yenidoğanın humoral, fagositik ve hücreli immunitesindeki immatürasyon hem term, hem preterm bebeklerin sepsise yatkınlığını artıran en önemli faktörlerdendir. Fagositik sistemin ana hücreleri olan nötrofillerin yenidoğan döneminde hem sayısal hem de fonksiyonel olarak farklı olduğu gösterilmiştir. Neonatal nötrofillerin adezyon, agregasyon fonksiyonlarının yeterli olmaması enfeksiyona yanıtı geciktirir. Hücre yüzey adezyon moleküllerinin anormal ekspresyonu (beta 2 integrin ve selektinler) ile neonatal nötrofil hücre iskeletinin anormalliği kemotaksis aktivitesindeki azalmayı artırır. Term ve preterm bebeklerde dolaşımdaki nötrofiller doğumdan hemen sonra artmaya başlar, 12.saatte zirve yapar ve 22.saatte normal değerlere ulaşır. Normalde çomak nötrofillerin oranı %15'in altında olup, bu değer enfeksiyon veya asfiksi gibi stress faktörlerinin varlığında artış gösterir. Yenidoğan bebeklerin nötrofil depoları erişkinlerin %20-30'u kadar olup enfeksiyonla karşılaşma anında hızlıca tükenir.

Sepsis ile ilişkili nütropeni ve kemik iliği yetersizliği sepsiste kötü prognozu etkileyen önemli faktörlerdendir.

Komplemanların transplasental geçişi yoktur. Fetüs kendi komplemanlarını ilk trimesterden itibaren sentezlemeye başlar. Term ve preterm bebeklerde hem klasik hem alternatif kompleman sisteminin yetersiz olduğu, kompleman düzeyleri ve aktivitesinin ise preterm bebeklerde term bebeklere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu yetersizlik, kompleman aracılı kemotaktik aktivitenin ve antikor yokluğunda E.coli ve GBS gibi bazı mikroorganizmaların opsonize edilme kapasitesinde azalmaya yol açabilir.

Yenidoğan döneminde B lenfositlerden plazma hücresi oluşumunda da düzensizlik ve immünglobulin (Ig) seviyesinde yetersizlik mevcuttur. İntrauterin hayatta B lenfositlerin antijenik uyarı ile IgM, IgG veya IgA ve plazma hücrelerine dönüşebilme yeteneği vardır. Diğer immünglobulin tiplerinin aksine IgG plasentadan aktif olarak taşınır ve term bebeklerde IgG konsantrasyonu annenin serum düzeyine benzerdir. Bu nedenle doğum ağırlığı 1500 gr'dan küçük pretermelerde ilk haftalarda belirgin hipogammaglobulinemi (ortalama IgG düzeyi 200-300 mg/dl) görülür. Fetüsteki GBS'eye karşı spesifik IgG seviyesi 28. haftada annedeki seviyenin %30'u kadarken, 32. haftada yarısına, termde %100'üne ulaşır. İntrauterin yaşamda anneden fetüse geçen IgG sınıfı antikorlarla yenidoğan ilk aylarda annenin bağışık olduğu enfeksiyonlara karşı korunurken, 5-6. aydan itibaren antikor titreleri koruyucu düzeylerin altına inerek kaybolur ve bebek kendi IgG sentezini oluşturmaya başlar. Anneden bebeğe geçişi olmayan IgM'nin yenidoğandaki düzeyi normalin %10'u kadarken 3 aylıkken erişkin düzeyinin %30'una, 6 aylıkken de %50'sine ulaşır. Gram negatif enterik bakterilere karşı oluşan bakterisidal ve opsonik antikorlar genelde IgM sınıfında olduğu için, yenidoğanlarda E.coli ve diğer enterobakterlere karşı antikor aracılığı ile koruma yetersizdir.

Fetüs ve yenidoğana patojen mikroorganizmalar 4 farklı yol ile ulaşarak enfeksiyona neden olmaktadır (32).

Transplasental yol: Gebeliğin herhangi bir döneminde maternal enfeksiyona yol açan patojenler hematogen transplasental yolla fetüsü enfekte edebilir. Enfeksiyonlar yenidoğan döneminde erken spontan abortusa, konjenital

malfarmasyonlara, intrauterin gelişme geriliğine, prematüre doğumlara, ölü doğumlara sebep olur. Akut bir hastalığa yol açtığı gibi, yaşamın geç dönemlerine kadar semptomsuz persistan enfeksiyon olarak da kalabilir ve geç dönemde sekellerle sonuçlanabilir (32).

Assendan yol: Fetüs ya da yenidoğan patojenik bakteriyle membran rüptürü olduktan, bebek doğum kanalına girdikten sonra temas eder. Doğum kanalı aerobik ve anaerobik mikroorganizmalarla kolonize olup, bu organizmalar asendan yolla enfeksiyonlara sebep olur. Amniyotik sıvıyı enfekte eden bu bakteriyel ajanların vertikal geçişi intrauterin, daha sıklıkla ise doğum eylemi sırasında gerçekleşir. Amniyotik sıvının mikrobial invazyonu ve koryoamniyotik membranların rüptürüne bağlı olarak koryoamniyonit oluşur. Histolojik olarak koryoamniyonitin gelişme sıklığı GH ile ters, membran rüptürünün süresi ile doğru orantılıdır. Membranların rüptür zamanının 24 saatden uzun sürmesi uzamış membran rüptürü anlamına gelmektedir. Ancak membran rüptürünün 18.saatinden itibaren GBS'nin yol açtığı ENS gelişme olasılığlığı artar. Bu nedenle 18 saat membran rüptürü sonrası yenidoğan enfeksiyonların gelişimi için değer olarak kabul edilmektedir.

Doğum sırasında enfeksiyon bulaşması: Doğum sırasında bebek aerobik ve anaerobik organizmalarla kolonize olmuş doğum kanalından geçerken karşılaşarak kolonize olabilir. Ayrıca vajinal sekresyonların aspirasyonu veya yutulması ile bir iki günlük aradan sonra bakteriyemi veya pnömoni gibi enfeksiyon bulguları ortaya çıkabilir. Bakteriyel enfeksiyon riskinde artışa sebep olan diğer nedenler ise doğumda canlandırma, özellikle de endotrakeal entübasyon, göbek kateteri yerleştirilmesidir. Bu durum, doğum sırasında enfeksiyonun varlığı veya resüsitasyonu ile ilişkili invaziv işlemler sırasında enfeksiyonun kazanılması ile açıklanmaktadır (18, 41–42).

Doğum sonrası enfeksiyonun bulaşması: Geç sepsis ve nozokomiyal sepsiste önem kazanan bu bulaş yolunda kaynak anne, aile üyeleri, hastane personeli veya kontamine malzemeler olabilir. Hospitalize yenidoğanlardaki postnatal enfeksiyonun en önemli kaynağı sağlık personelinin elleriyle olan kontaminasyondur (18,41).

2.7.Klinik bulgular

Yenidoğan sepsisinde semptom ve bulgular genelde nonspesifik olup, çok değişken olabilir. Genel durumu iyi olan yenidoğanda aniden fark edilen herhangi bir anormal bulgu sepsisin başlangıç bulgularından biri olabilir. Genel durumun bozulması, aktivitenin azalması ve iyi emmeye yenidoğan sepsisi için ilk fark edilen bulgulardandır. Bununla beraber huzursuzluk, siyanoz, distansiyon, kusma, taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, solunum sıkıntısı, letarji, konvulziyon sıkça rastlanan semptomlardandır. Bulgular nadiren tek sisteme ait ola bildiği gibi, sıklıkla multisistemik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu semptomların hiçbiri yenidoğan sepsisi için özgül olmayıp birçok ciddi sistemik hastalıklarda da görülebilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda kardiyak, gastrointestinal, hematolojik, metabolik, nörolojik, solunum sistemi hastalıkları önem arzeder.

ENS'de genellikle bulgular ilk 24-48 saat içinde ortaya çıkar ve birden çok organ veya sistem tutulur. GNS'de ise tutulum çok sistemli veya pnömoni, artrit, osteomyelit gibi tek odaklı olabilir (43). Tuttuğu sisteme göre bulgular farklılık gösterir.

Isı değişiklikleri: Ateş yenidoğan döneminde sepsis için spesifik olmayan bir bulgudur. Sepsisli yenidoğanların büyük bir kısmında vücut ısısı değişiklikleri (ateş veya hipotermi) saptanır. Bebek doğduktan sonraki ilk 1-2 saat sonra ortaya çıkan ateş genellikle anneden kaynaklıdır. Ateşin bir kez yüksek ölçülmesi enfeksiyon anlamına gelmez. Yenidoğan bebeğin vücut ısısı çevresel faktörlerle bağlı olarak da yüksek ölçülebilir. Eğer vücut sıcaklığındaki yüksekliğin bebeğin aşırı fazla giydirilmesi veya kundaklanmasından kaynaklandığı düşünülüyorsa, bebeğin üzerindeki fazla kıyafet ve battaniyeler uzaklaştırılmalı ve 15-30 dakika sonra vücut sıcaklığı tekrar ölçülmelidir (44). Ayrıca ortam sıcaklığındaki fazlalığa bağlı ikincil gelişen vücut sıcaklığındaki artış durumunda, tüm vücutta kızarıklık, el ve ayaklarda da sıcaklık artışı olur. Ateşli bebeklerde ise, endojen ısı üretiminde artış ve periferik vazokonstriksiyona bağlı olarak kol ve bacaklar soğuk, soluk ve mavimsi görünümde olup santral-periferik sıcaklık gradyanında artış saptanır (45). Çevresel faktörler ve ateşi olan anneden doğan bebekteki ilk 1-2 saatteki ateş dışlandıktan sonra, rektal ölçülen ateşin $<36^{\circ}\text{C}$ veya $>37,8^{\circ}\text{C}$ olarak bir saatten fazla sürmesi, aksi kanıtlanana

kadar enfeksiyon lehine düşünölmelidir. Yenidoğan sepsisinde hipotermi ateşden daha fazla göröölür. Özellikle pretermler genelde hipotermiye daha yatkındırlar (46).

Kardiyopulmoner sistem bulguları: Taşikardi veya bradikardi, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller dolum zamanında uzama, hipotansiyon, taşipne, solunum sıkıntısı yenidoğan sepsisinde göröölün bulgulardandır. Solunum sıkıntısı erken gelişen bulgulardan olup, bunun için bebek istirahat halinde iken gözlenmeli ve solunum hızı, ritmi, solunum eforu belirlenmelidir. Normalde solunumun rahat, fazla efor sarfetmeden, pasif şekilde olması gerekir. Bebekte siyanoz, inleme, burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilme, doğum sonrası ilk 24 saatte veya ani başlangıçlı apne solunum sıkıntısı bulgularındandır. Özellikle taşipne ve taşikardi sepsisin ilk göröölün en sık belirtilerindendir. Sepsise bağlı asidoz ve hipoksemi, pulmoner arter basıncını artırarak patent duktus arteriosusun (PDA) kapanmasını geciktirir. Ayrıca sepsis sırasında ortama salınan prostoglandinler de duktusun açık kalmasını veya yeni kapanmış bir duktusun açılmasını sağlayabilir.

Gastrointestinal sistem (GİS) bulguları: Kusma, batın distansiyonu, gastrik rezidü, ishal, dışkıda gizli kan, ishal ve ileus göröölülebilir. Hepatomegali genelde intrauterin başlayan sepsislerde göröölün bir bulgu olup, hem eritrosit yıkımına hem de bakteriyel endotoksinlere bağlı karaciğer disfonksiyonundan kaynaklanıp direkt ve indirekt hiperbilirubinemi ile seyreder (47). Ayrıca kalp yetersizliği, galaktozemi ve glikojen depo hastalığı gibi metabolik bozukluklarda da hepatomegali göröölülebilir.

Santral sinir sistemi (SSS) bulguları: İrritabilite, letarji, tremor, konvulziyon, hiporefleksi, hipotoni, fontonelde gerginlik, tiz sesle ağlama bulguları saptanabilir. Yenidoğan sepsisinde menenjit olmasa bile jitternes, hipotoni ve konvulziyonlar gözlenebilir. Fontanel gerginliği ve ense sertliği ise yenidoğanda çok nadir göröölür.

Hematolojik sistem bulguları ise sarılık, solukluk, anemi, trombositopeni, splenomegali, peteşi, purpura ve kanamadır. Peteşiler, sepsisin erken belirtisi olarak kabul edilirken, purpura, trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma geç dönemde ortaya çıkar. Kan alınma yerlerinden, göbek kateterinden uzun süren sızıntı tarzı kanama veya yaygın ekimozlar ve morluklar, dissemine intravasküler koagölasyona (DİC) işaret edebilir.

Deri bulguları: Enfeksiyonun deri belirtileri impetigo, selülit, mastit, omfalit ve derialtı apselerini içerir. Omfalit göbek kordonunun iltihabı olup lokal bir enfeksiyon olarak kalabildiği gibi, abdominal duvara, peritona, umblikal ve portal damarlara, karaciğere kadar da yayılım gösterebilir. Omfalitli bebeklerde abdominal duvar sellülit ya da, sepsis ile ilişkili nekrotizan fasiit ve yüksek mortalite oranı görülebilir. Deri bulguları değerlendirilirken deri bütünlüğü ile döküntülerin incelenmesinin yanı sıra deri rengi değişiklikleri de önemlidir. İlk 24 saat içinde gelişen sarılıkların üçte birinde sepsis görülür. Sarılığın nedeni bakteriyel endotoksinlerin karaciğere olan etkileri ve hemolizin artmasıyla açıklanır (48,49). Sarılık ve solukluk sepsise işaret edebildiği gibi, kül rengi deri de sepsiste orataya çıkan metabolik asidozda görülebilir.

Ayrıca renal yetmezlik, oligouri, hipoglisemi, hiperglisemi, metabolik asidoz, sklerem, psödoparalizi, artrit, osteomyelit sepsiste görülen diğer sistem bulgularındandır. Başlangıç dönemde genelde bir sisteme ait ve sınırlı semptomlar görülürken daha geç dönemlerde çoklu sistem tutulumu tablosu görülebilir.

2.8.Tanı

Erken tanı ve tedavi yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip olan neonatal sepsis için oldukça önemlidir. Sepsis tanısı için birçok yöntem geliştirilmiş olmasına karşın, mikroorganizmanın vücut sıvılarından izolasyonu standart ve en spesifik yöntemdir (10,14,21). Alınan kültürlerde üreme en erken 24 saat içinde sonuçlandıktan, sepsis tanısını bir kaç saat içinde koyduracak yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip testler üzerinde çalışılmaktadır. Çalışmalara rağmen günümüzde böyle bir test bulunamadığından, birçok farklı testin birlikte kullanılmasıyla tanıya mümkün olan en kısa sürede ulaşılması amaçlanmaktadır. Klinik olarak sepsis düşünülen bir bebekte bir yandan kültürler alınırken bir yandan da tam kan sayımı, periferik yayma, idrar tahlili, lomber ponksiyon yapılması ve akciğer grafisi çekilmesi gerekmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Komitesi tarafından kan kültüründe üreme saptanmayan ya da kan kültürü olmayan ancak klinik olarak sepsis düşünülen yenidoğanlara “klinik sepsis” tanımlaması yapılmıştır (50). Yenidoğan sepsisi için en uygun tanı stratejilerini belirlemek zor olmakla beraber, tanıda klinik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilerek karar verilmesi gerekmektedir. Bu nedenle çeşitli klinik ve laboratuvar bulgular birlikte kullanılarak sepsis skorlama sistemleri ve tarama testleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerden biri de EMR’li anne bebeklerinde kullanılan sepsis skorlamasıdır. Bu skorlama sistemine göre 3 ve üzeri puan alan bebekler sepsis olarak kabul edilir ve tedavi başlanır (51,52). EMR’li anne bebeklerinde skorlama sisteminde toplam puan 3 ve üzeri ise tam kan sayımı, CRP ve kan kültürü alınır, periferik yayma yapılarak erken sepsis tedavisi başlanır. Antibiyotik tedavisi başlanan bebekler 6. saatte akciğer grafisi ile değerlendirilir. Ampirik başlanan antibiyotiğe 2-3 gün devam edilir ve daha sonra tekrar değerlendirilir. Tablo 4.de EMR’li anne bebeklerinde skorlama sistemi gösterilmiştir.

Tablo 4. EMR’li anne bebeklerinde skorlama sistemi (51)

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

EMR süresi* rüptür sonrası geçen her gün için 1 puan verilir.

Şüpheli sepsis olgularına klinik yaklaşım sağlayan bir diğer yöntem de Töllner sepsis skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemine göre < 5 puan (0-4) sepsis şüphesi

olmayan yenidoğanları, 5-10 puan sepsis şüphesini, 10 puan üzeri ise olası sepsisi işaret eder (53).

Yenidoğan sepsis tanısında bir diğer skora sistemi Rodwell skora sistemi. Rodwell ve ark. tarafından geliştirilen bu sistemde yenidoğan sepsisinin erken tanısı için yedi göstergeden oluşan hematolojik puanlama sistemi kullanılmıştır.

Toplam puanın 3 veya üzerinde olması yüksek sepsis ihtimalini gösterirken, puanın 2 ve altında olması sepsis ihtimalinin düşük olduğunu gösterir. Tablo 5 ve 6.da bu skora sistemleri gösterilmiştir.

Tablo 5. Töllner sepsis skora sistemi (53).

PUAN	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	yok		orta	belirgin
Periferik dolaşım bozukluğu	yok		bozuk	belirgin
Hipotoni	yok	orta	belirgin	
Apne	yok	var		
Bradikardi	yok	var		
Respiratuar distress	yok	var		
Hepatomegali	yok	>4cm		
GİS bulgusu	yok	var		
Lökosit sayısı	yok	lökositoz		lökopeni
Sola kayma	yok		orta	belirgin
Trombositopeni	yok		var	
Metabolik asidoz	normal	>7.2	>7.2	

Tablo 6. Hematolojik skollama-Rodwell skollama sistemi (54)

Parametre	Anormal değerler	Puan
İmmatür /matür nötrofil oranı	>0,2	1
Total nötrofil sayısı	Matür nötrofil görölmememsi Düşük veya yüksek	2 1
İmmatür/matür lökosit oranı	≥ 0,3	1
İmmatür lökosit sayısı	yüksek	1
Lökosit sayısı	≤ 5000 mm ³ veya doğumda ≥ 25000mm ³ 12-24.saatlerde ≥ 3000mm ³ 2.günden sonra ≥ 21000mm ³	1
Nötrofillerde olan dejeneratif değişilikler	Vakuolizasyon, döhle cisimcikleri veya toksik granulasyon	1
Trombosit sayısı	≤ 15000 mm ³	1

Yenidoğan sepsis tanısında yararlı olan diğer skollama sistemi de klinik ve laboratuvar bulguların birlikte kullanıldığı European Medicines Agency (EMA) sepsis skollama sistemidir. Bu sisteme göre kardiovasküler, solunum, GİS bulgularıyla beraber lökopeni, nötropeni, immatür/total nötrofil >0,2, CRP>1,0mg/dl, prokalsitonin >2 g/ml, trombosit <100000 mm³ sepsis tanısı için anlamlıdır. 6 klinik katerogiden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılır (55).

Tablo 7. EMA sepsis skrolama sistemi (55)

Klinik bulgular	
Vücut ısı: > 38,5° veya <36°C'den az olması veya ısı düzensizliği	Solunumsal: Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler: Taşikardi, bradikardi veya ritm düzensizliği Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon İdrar <1 ml/kg/saat	Gastrointestinal: Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon
Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Sklerem ve Peteşi	Non-spesifik: İrritabilite, Letarji ve Hipotonisite
Laboratuvar bulgular	
Lökosit sayısı: <4000 mm ³ veya 20000 mm ³	
İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0,2	
Trombosit sayısı: <100.0000 mm ³	
CRP >15 mg/L (1,5mg/dl) veya prokalsitonin ≥2 ng/mL	
Kan şekeri izlemi (en az 2 kez) :Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMoL/L) veya Hipoglisemi (<45mg/dL veya 2,5 mMoL/L)	
Metabolik asidoz : Baz açığı>10 mEq/L veya serum laktat >2 mMoL	

Neonatal sepsis tanısında altın standart bir veya daha fazla kan kültüründe patojen bir mikroorganizmanın üretilmesidir (3,8,20). Bu sebepten sepsis düşünülen her hastaya ampirik antibiyotik tedavisi başlanmadan önce mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Kan kültürünün duyarlılığı %50-80 arasında değişmektedir (14-56). Yenidoğan sepsisinde pozitif kan kültürü tanı koydurken, negatif kan kültürü her zaman tanıyı dışlamaz. Bu nedenle kan kültürü alırken dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Bunlardan biri kan kültürünün uygun şartlarda alınmasıdır. Aksi durumda kontaminasyon riski yükselir ve yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir. Bu sebepten kolonizasyon ve kontaminasyon riskini azaltmak için kan kültürü alırken sterilizasyon kurallarına uyulması oldukça önemlidir. Diğer dikkat edilmesi gerekenlerden biri de, kan kültürü için alınacak kanın miktarıdır. Kan miktarının en az 1 ml alınması önerilir. Eğer kan örneği kateterden alınacaksa, kateter ilişkili sepsisi ve kontaminasyon riskini ayırt etmek için eş zamanlı periferik damardan da örnek alınması gerekmektedir. Kontaminasyon ile gerçek enfeksiyon ayırımında kan kültüründe üretilen mikroorganizmanın koloni sayısı da yardımcı olabilir. Fakat KNS'nin etken olduğu sepsis olgularında koloni sayısı düşük bulunması, kontaminasyon ve gerçek enfeksiyon ayırımında koloni sayısının çok güvenilir bir metod olmadığını göstermiştir (57).

Enfeksiyon ile kontaminasyon ayırımında çok daha güvenilir kabul edilen bir yöntem de, aynı hastada farklı bölgelerden alınan kültürlerde aynı mikroorganizmanın üremesidir. Sonuç olarak kan kültürü alınmadan antibiyotik tedavisinin başlanması, annenin intrapartum dönemde antibiyotik kullanması, alınan kan örneği miktarının <1 ml olması, kandaki bakteri yoğunluğunun düşük olması kan kültürünün yanlış negatif sonuçlanmasına yol açabilmektedir. Bu sebeplerden dolayı negatif kan kültürü sonucunun her zaman sepsis tanısını dışlayamayacağı da unutulmamalıdır (14,58,59).

Neonatal sepsis tanısında Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve kültürü de önemli testlerden biridir. Yüksek mortalite ve sekel oranına sahip olan menenjit sepsisli yenidoğanlarda %20-25 oranında sepsise eşlik etmektedir. Gelişmiş ülkelerde kültürle kanıtlanmış menenjit insidansı her 1000 canlı doğumda 0,25 ve mortalite %10-15 oranında bildirilmektedir (60). Prematüre bebeklerde mortalite oranı 2 kat daha

fazladır. İlk 72 saat içerisinde tanı alan menenjitlerin %70'inde etken GBS ve E. coli olduğu saptanmıştır. Gram negatif çomaklar, L.monocytogenes ve enterokoklar diğer etkenlerdendir. Geç başlangıçlı menenjit vakalarında özellikle de ÇDDA bebeklerde KNS, S.aureus, E.coli ve Klebsiella türleri saptanmaktadır (61). Bu nedenle sepsis şüphesi ile antibiyotik başlanması planlanan her bebekte tedavi öncesinde lomber ponksiyon (LP) yapılarak BOS kültürü için örnek alınmalı, hücre sayısı, hücre tipi, biokimyasal incelemeler yapılmalıdır. Ayrıca kan kültüründe üremesi olan bebekler ile antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan bebeklerde de daha önceden yapılmamış ise LP yapılmalıdır (62). Ponksiyon yapılacak bölgede cilt bütünlüğü bozulmuş, meningomyeloseli ve trombositopenisi olan, genel durumu LP yapılmasına uygun olmayan ve ayrıca da risk etmeni nedeniyle doğumdan sonra antibiyotik tedavisi başlanan bebeklere ise LP yapılması önerilmemektedir. Neonatal menenjitin BOS laboratuvar özellikleri diğer yaş gruplarından farklıdır. LP yapılarak alınan örnekte lökosit sayısının $>20-30$ hücre/mm³ üzerinde ve polimorf nüveli lökosit (PMNL) hakimiyetinde olması, protein derişiminin pretermelerde >150 mg/dl, termelerde >100 mg/dl üzerinde ve glukoz derişiminin azalarak petermlerde <20 mg/dl, termelerde <30 mg/dl, yada eş zamanlı kan şekerinin %70-80'nden az olması menenjit tanısı için anlamı olan BOS özelliklerindedir.

İdrar kültürü pozitifliği ENS'de anatomik yatkınlık olmadığı durumlarda çok düşük olduğundan rutin tahlil olarak incelenmesi önerilmez. Ancak GNS'de enfeksiyon odağı olarak üriner sistem enfeksiyonları daha sık rastlandığı için için idrar kültürü mutlaka alınması önerilmektedir. Kontaminasyon riskini en aza indirmek için idrar örneği suprapubik aspirasyon tekniği veya kateter ile steril şartlarda alınmalıdır (7).

Trakeal aspirat kültürü entübe olan bebeklerde ventilatör ilişkili pnömoni düşünüldüğünde veya sekresyon miktarı ve özelliğinde değişiklik olduğu durumlarda alınmalıdır. Tanısal değeri düşük olan bu test ile kontaminasyon ve enfeksiyon ayırımı yapmak zordur (24).

Tam kan sayımı komponentleri: Beyaz küre sayısının neonatal sepsis tanısında belirleyici değeri düşüktür. Kanıtlanmış sepsis vakalarında beyaz küre sayısının %50 oranda normal aralıkta olduğu gösterilmiştir (62). Neonatal sepsiste lökositoz görülebildiği gibi, lökopeni de görülebilir. Bununla beraber lökosit sayısı enfeksiyon

dışı nedenlere bağı olarak da değişkenlik gösterebilir. Annede ateş, hipertansiyon, doğum şekli, perinatal asfiksi, preeklampsi, mekonyum aspirasyonu, intraventriküler kanama, hemolitik hastalık, retikülositoz, nöbet, pnömotoraks ve hatta uzamış ağlamada da lökosit ve nötrofil sayısında değişiklik saptanabilir. Birçok literatürde yenidoğan döneminde lökosit sayısının üst sınırı 30000-40000/mm³ olduğu gösterilse de, sepsis tanısı alan bebeklerin yaklaşık üçte birinde lökosit sayısının normal olduğu saptanmıştır. Bu sebepler sepsisin erken dönemlerinde beyaz küre sayısının güvenilir olmadığını göstermektedir (14,63,64). Bu durumda tanıda total nötrofil sayısı total lökosit sayısından daha değerlidir. Doğumda ortalama nötrofil sayısı 1750/mm³ iken, 12.saatte 7200/mm³, 72.saatte ise tekrar 1750/mm³ olarak gösterilmiştir. Bu sebepten neonatal sepsis tanısında ilk 48 saatte nötropeni daha değerliyken, daha sonra ise nötrofilü önem kazanmaktadır (33). GH ve postnatal yaşa göre nötrofil sayısının değişikliği Tablo 8.de gösterilmiştir.

Tablo 8. GH ve postnatal yaşa göre nötrofil sayısı (64)

Gestasyon haftası	Doğumda	6-8saat sonra
>36 Hafta	3500/mm ³	7500/mm ³
36-28 Hafta	1000/mm ³	1500/mm ³
<28 Hafta	500/mm ³	1000/mm ³

Enfeksiyona ikincil olarak kemik iliğinden immatür nötrofil yapımı artmaktadır. İmmatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı (I/T) neonatal sepsis için duyarlı olup, özellikle öngörüsöl negatif doğruluk oranı yüksektir. Bu oran doğumda 0,16 iken, 60.saatde 0,12'ye düşer. I/T oranının >0,2 olması sepsis için anlamlı kabul edilmiştir (64). Periferik yayma incelemesi ile bu oran belirlenmekte olup, ancak periferik yaymanın yapılma tekniğı, incelemeyi yapan kişinin bilgi ve deneyimi gibi faktörler sonuçları etkilemektedir. Ayrıca periferik yayma incelemesinde lökositlerde görülen vakuolizasyon, toksik granülasyon ve Döhle cisimcikleri sepsisi düşündürmektedir (8,14,20,66). Yeni nesil tam kan sayımı ölçüm cihazları ile nötrofil hacim, kondüktivite (hücresinin iç yapısı), skatter (sitoplazmatik granülarite ve nükleer yapı) incelemeleri yapılabilmektedir. Bu cihazlar ile elde edilen sonuçlar periferik yayma incelemesine eşdeğer olup, değerlendiren kişinin bilgi ve deneyiminden bağımsız olarak daha doğru sonuçlar elde edilebilmektedir. Yenidoğan sepsis tanı ve tedavisin değerlendirilmesinde etkin bulunmuştur (67,68). Ölçüm zamanı kan sayımı için alınan kan örneğinden ölçüm yapıldığı için ek kan alınmasına gerek yoktur ve yüksek tanısal özellikleri ile yenidoğanda kullanımı etkindir. "Moleküler Aktivitenin Efektif Modellenmesi Yöntemi" ile bu parametrelerin İL-6 ve CRP ile çeşitli kombinasyonlarını içeren modeller oluşturulmuş ve tanısal etkinliğı artırtığı bulunmuştur (69).

Yeni nesil tam kan sayımı ölçüm cihazları ile nötrofil farklılaşması ve nükleer lobülarite değışilikleri saptanarak ölçülebilen delta nötrofil indeksi, yenidoğan sepsisi tanı ve prognozunun belirlenmesinde etkin bulunmuştur (70,71). Bu çalışmada yenidoğan sepsisi nedeniyle hayatını kaybeden hastalarda delta nötrofil indeksi yaşayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

Trombositopeni neonatal sepsisin özgül olmayan geç belirteçlerindedir. Yapılan çalışmalarda bakteriyel enfeksiyonu olan bebeklerin %50'sinde trombosit sayısı $100.000/mm^3$ ün altında olduğu saptanmıştır. Ancak mekonyum aspirasyonu, kan değışimi, mekanik ventilasyon, hipertansiyon gibi enfeksiyon dışı nedenler de trombositopeniye neden olabildiğı için sepsis tanısı koyarken bu klinik durumlar da dikkate alınmalıdır (33).

Sepsis tanısında kullanılan akut faz reaktanları, enfeksiyon, travma veya hücre hasarına yanıt olarak salınan sitokinlerin karaciğeri indüklemesi ile üretilen endojen peptidlerdir (20,72,73). Bu proteinlerin karaciğerden sentezlenmesi ve serum düzeylerinin artması için belirli bir süre gerekmektedir (2). C reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), serum amiloid A (SAA), tümör nekroz faktörü (TNF), laktoferrin, seruloplazmin, haptoglobulin, fibrinojen, fibronektin, granulosit koloni stimule edici faktör (G-CSF), C3 kompleman ve bunun gibi çok sayıda akut faz reaktanlarıyla ilgili bebeklerde birçok çalışmalar yapılmıştır (3,8,10,11,14,20,66). Bu akut faz reaktanlarının plazma yarılanma ömürleri ve enflamasyona yanıt hızları birbirinden farklı olup, en hızlı salınan CRP, PCT ve SAA olduğu gösterilmiştir (20,66). Fakat bu akut faz reaktanlarının enfeksiyon dışı durumlarda da yükselebileceği unutulmamalıdır.

CRP yenidoğan sepsis tanısında en çok kullanılan akut faz reaktanıdır (20). CRP 187 aminoasit içeren birbirine benzer beş alt birimin bir araya gelmesiyle oluşan 120.000 dalton ağırlığında bir glikoproteindir. S.pneumoniae'nin C polisakkaridi ile birleştiğinde çöken bir globulindir. CRP salınımı esas olarak İL-6 tarafından uyarılır. Yarılanma ömrü 4-7 saat olan CRP enfeksiyon sonrası 6-8 saat içerisinde salgılanmaya başlar ve 24-48 saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşarak enfeksiyonun düzelmesiyle düşmeye başlar (14,74). Yenidoğanlardaki normal değeri 1mg/dl altında olan CRP'nin enfeksiyon tanısı koymada 1mg/dl eşik değerinin pozitif prediktif değeri düşüktür. Bunun tam aksine negatif prediktif değeri ise yüksektir. CRP'nin 5 mg/dl üzerinde olduğu durumlarda ise pozitif prediktif değeri çok daha fazladır. Negatif prediktif değeri yüksek olduğu için tedavi kesim kararı verilmesinde önemli bir göstericidir (20). Yapılan çalışmalarda CRP'nin duyarlılığı %75-93, özgünlüğü ise %62-95 arasında bildirilmiştir (14,33,75,76 ,77). Bu çalışmalarda tek bir ölçüm yerine seri ölçümlerin daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve antibiyotik tedavisinin sonlandırılması kararı verilmesinde CRP faydalı ve güvenilir bir kriter olarak gösterilmiştir. Mekonyum aspirasyonu, perinatal asfiksi, respiratuar distress sendromu (RDS), cerrahi sonrası, doku nekrozu ve enflamatuar hastalıklarda da sepsis olmadan CRP yükselebileceği akılda tutulmalıdır (78,79). Şimdiye kadar kalp hastalıklarının tanısında kullanılan yeni yöntem olan yüksek duyarlılıklı CRP

(hsCRP) tayini de yenidoğan sepsisinin erken tanısında CRP'ye göre daha duyarlı ve özgül sonuçlar vermektedir (80).

Prokalsitonin kalsitoninin öncü molekulu olup, 116 aminoasit içeren peptid moleküldür. Kandaki düzeyi kalsitoninden bağımsızdır. Yarı ömrü çok kısa olan prokalsitoninin neonatal sepsis tanısında önemli rolü olduğu gösterilmiştir (4,8,14). Enfeksiyon ile karşıladıktan 3-4 saat sonra kanda hızla artmaya başlayan prokalsitonin 6-8.saatlerde zirve yapar ve en az 24 saat yüksek kalır (66). Az bir kan örneği ile yapılabilen bu test, neonatal sepsis tanısı koymada ve şüpheli durumlarda antibiyotik başlama kararı verme zamanı kullanılabilir. Duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksek olan prokalsitoninin ayrıca tedavi izlemi ve hastalığın prognozunu belirlemede de yararlı olduğu bildirilmiştir. Doğum sonrası pik değerine ulaşan prokalsitoninin ortalama değeri 1,5-2,5 ng/ml iken, postnatal 48-72.saatte 0,5 ng/ml'nin altına düşer. Postnatal 72.saatden sonra prokalsitonin değerinin 2-2,5 ng/ml üzerinde olması enfeksiyon lehine yorumlanmaktadır (81). PTC yalnızca enfeksiyon durumlarında değil, aynı zamanda RDS, akut akciğer hasarı, hemodinamik yetersizlik, ağır travma durumlarında bile yüksek değerlere ulaşabilir (82). İntrapartum antibiyotikler umbilikal kordonda PCT düzeyini azaltırken, postnatal antibiyotikler de PCT düzeyini, CRP'den çok daha hızlı bir şekilde azaltır.

Yapılan çalışmalarda sepsisli bebeklerin kanında interlokin-1 (IL-1), interlökin-6 (İL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), solubl IL-2 reseptör, solubl interselluler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), solubl TNF- α reseptör, E-selektin, İL-1 reseptör antagonisti, granulosit-makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF) ve G-CSF'nin de aralarında bulunduğu çok sayıda sitokin artmış olduğu gösterilmiştir (8,14,83). Özellikle İL-6 başta olmak üzere bu sitokinlerin neonatal sepsis tanısında önemli yeri olduğu gösterilmiştir.

İL-6 doku hasarı ve inflamasyona yanıt olarak monosit ve endotel hücreleri tarafından salınan bir sitokin olup, birçok önemli görevde yer alır. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 karaciğerde, CRP, fibrinojen, SAA gibi akut faz reaktanların sentezinde, T hücre proliferasyonunda ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasında rol oynar. IL-6'nın en önemli biyolojik etkinliği, B lenfosit maturasyonunu stimule etmesidir ki, bu etkisiyle B lenfositler, immunglobulin sentezleyebilen olgun plazma

hücrelerine dönüşür (84). IL-6'nın amnion sıvısındaki artışı koryoamniyoniti gösterirken, kordon kanındaki artışı da intrauterin enfeksiyon lehine yorumlanmaktadır. Ayrıca konjenital pnömoni, nekrotizan enterokolit (NEK), Evre 3-4 intrakranial kanama (İKK) gelişen yenidoğanlarda da IL-6 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bakteri yapılarıyla karşılaşma sonrasında hızla CRP'den önce yükselen IL-6, antibiyotik tedavisine başladıktan sonra inflamasyonun azalmasıyla genelde 24 saatte normal değerlerine ulaşır (8,20,84). Bu sebepten dolayı IL-6'nın duyarlılığını artırmak amacıyla, CRP gibi daha geç yükselen bir akut faz reaktanı ile birlikte kullanılması önerilmiştir (8). Birçok çalışmada sepsisli bebeklerin %64-100'ünde IL-6 değerleri yüksek bulunmuştur (85-86). Yüksek negatif öngörüşel doğruluk oranına sahip olan IL-6'nın eşik değerinin 10-500 pg/ml aralığında olduğu bildirilmiştir.

SAA proteinleri plazmada yüksek yoğunluklu lipoprotein ile ilişkili apolipoproteinlerin bir ailesidir. Bu proteinler enflamatuar uyarılara cevap olarak ağırlıklı olarak karaciğer tarafından üretilir. SAA'nın vajinal doğum sırasında geçici bir artış yaptığı bildirilmektedir. Bu nedenle ENS taramasında SAA değerinin rolü tartışmalı olsa da, GNS'de SAA'nın CRP'den daha güçlü belirteç olduğu bildirilmiştir (66). SAA genetiği ve biokimyasıyla ilgili yeterli bilgiler olsa da, fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. İnflamatuar hastalıkların birçoğunda SAA değerleri yükselirken, bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda ise bazal değerinin 1000 katına kadar yükselebileceği gösterilmiştir (87).

Akut faz reaktanlardan bir diğeri kaşektin olarakta bilinen TNF alfa, T hücresi, makrofaj ve natürel killer hücrelerinin lipopolisakkaritle uyarılması sonucu salgılanmaktadır. İnflamatuar yanıtın önemli bir mediatörü olan TNF alfa aynı zamanda IL-2'yi uyararak T hücresinin proliferasyonunu artırır. Yapılan çalışmalarda sepsisli bebeklerin sadece %30'unun dolaşımında TNF alfa saptanmıştır. Bu değerinin düşüklüğünün nedeni de TNF alfanın yarılanma ömrünün kısa olması, dolayısıyla dolaşımdan çabuk kaybolması ile açıklanmaktadır (88).

Proadrenomedüllin metabolik ve vasküler düzenleyici rolü olan adrenomedullinin öncü molekülüdür. Proadrenomedüllinin antimikrobiyal özellikleri ile sepsiste organ zedelenmesini önleyici etkisi bildirilmiştir. Enfeksiyona yanıt olarak

düzeyi artan proadrenomedüllinin neonatal sepsis tanısında yüksek duyarlılık, özgünlük, pozitif ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (89).

Taniya yardımcı olan yöntemlerden biri de eritrosit sedimentasyon hızıdır. Yenidoğanlarda kullanılan sedimentasyon yöntemi, klasik Wintrobe yöntemi ile uygunluk gösterir. Sedimentasyon hızı hastanın yaşı ve cinsiyeti gibi faktörlerden etkilenmezken, hematokrit değeri ile ters orantılıdır. RDS, aspirasyon pnömonisi ve yüzeysel enfeksiyonlarda sedimentasyon hızının normal veya çok az yükselebileceği, Coombs pozitif hemolitik anemi ve hiperbilirubinemilerde ise yüksek olduğu bildirilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlarda sedimentasyon hızı sıklıkla artar, fakat bu artış geç dönemde olduğundan erken tanı için kullanımı pek uygun değildir. Ayrıca hasta tedavisinin değerlendirilmesinde de sedimentasyon hızı kullanışlı olmayıp, iyileşen hastalarda bile uzun süre yüksek değerlerde saptanabilir.

Serumdaki serbest hemoglobini bağlayan bir protein olan haptoglobulinin sepsisli bebeklerde yüksekliğine dair bilgiler olsada, sonuçları tam güvenilir olmadığından neonatal sepsisin erken tanısında kullanılması önerilmez.

Fibronektin yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein olup, karaciğer ve endotelial hücrelerde yapılır. Fibronektin hücre yüzeyi, plazma ve diğer vücut sıvılarında bulunur ve mikrovasküler bütünlüğün korunmasında, hemostaz ve yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Ayrıca makrofaj ve nötrofillerin fagositozunu artırdığı ve opsonin olarak görev aldığı da bildirilmiştir. Gestasyon yaşı arttıkça fetüsdeki fibronektin düzeyi de düşer. Enfeksiyon düzeldikçe, fibronektin hızlı bir şekilde artar. Fibronektin, enfeksiyonun yanı sıra asfiksi, RDS ve bronkopulmoner displazide (BPD) azalır.

Neonatal sepsis tanısında diğer bir yöntem de hücre yüzey antijenlerinin tespit edilmesidir. Enfeksiyona yanıt olarak aktive olan lökositlerin yüzeyinde ekspresyonu artan CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenleri akım sitometrik analiz yöntemi ile tespit edilebilir (66,90). CD11b aktif olmayan nötrofillerin yüzeyinde düşük konsantrasyondadır. Ancak nötrofillerin mikrobiyal ürünlerle temasını takiben birkaç dakika içinde ekspresyonu önemli ölçüde artacağından CD11b'nin erken uyarı belirteci olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir (8). Nötrofil veya monosit CD11b / CD18'in günlük ölçümünün sepsis için klinik şüphenin ortaya çıkmasından önce

vakaları tanımlayabildiği bildirilmiştir. Lökosit yüzey antijeni, monosit ve makrofajlara yüksek afinitesi olan CD64'ün büyük bir kısmı monosit ve makrofajlardan, küçük bir kısmı bakteriyel enfeksiyon sırasında aktif olmayan nötrofillerden üretilir. Erken ve geç yenidoğan sepsisinde term ve preterm bebeklerde bakteriyel enfeksiyona cevaben ekspresyonunda anlamlı bir artışa sahip olan CD64'ün yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (8,66,91). CD14'ün soluble formu da sepsisin erken tanısında yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahiptir. Ayrıca CD14, sitokin sentezi için önemli bir mediatördür. Sepsiste CD14 seviyeleri yükselmekte olup, gram negatif mikroorganizmalarla oluşan sepsiste daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ancak bu testlerin duyarlılığının düşük olması, normal sınırlarının tam olarak belirlenememiş olması ve ileri teknoloji ihtiyacı nedeniyle neonatal sepsis tanısında hücre yüzey antijenlerinin rutin kullanımını kısıtlamaktadır.

Karaciğer tarafından üretilen bir plazma proteini olan Mannoza bağlayıcı lektinin (MBL) doğuştan kazanılmış immünitede önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Kompleman sistemin lektin yolunu aktifleştirerek opsonizasyon ve fagositozu arttırmak gibi fonksiyona sahiptir. Yapılan çalışmalarda MBL genlerinin genetik polimorfizmi ile sepsis riskindeki artış arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Burada düşük MBL seviyesinin ve MBL'nin ilk eksonunda BB genotipinin varlığının sepsis gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Fakat MBL'nin neonatal sepsisin tanısındaki rolünü göstermek için daha fazla çalışmaların yapılması gerekmektedir (36).

Son yıllarda, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle bakteriyel 16S ribozomal ribonükleik asit (rRNA) gen tayininin erken ve geç sepsis tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir (8,21,66). PCR'ın kan kültürüne göre avantajı bu yöntem ile sonuçların daha hızlı (birkaç saat içinde) elde edilmesidir. İleri teknoloji gereksinimi bu yöntemin tanıda rutin kullanımını kısıtlamaktadır.

Kemik iliğinde salınarak nötrofil çoğalması ve farklılaşmasını sağlayan G-CSF'in bakteriyel ve fungal enfeksiyonların erken tanısında yararlı olduğu gösterilmiştir (92).

Neonatal sepsisi belirlemede kullanılan yeni alternatiflerden biri de genom ve proteomikstir. Kütle spektrometrisi, izoelektrik odaklanma gibi yüksek teknoloji ürünü yöntemler kullanılarak enflamasyon sonucu ortaya çıkan proteinleri prenatal

veya postnatal dönemde tespit edebilir (93). Genomik hedef genler, protein yapısı ve enfeksiyon yapısı analizleri, özellikli genlerin üretmiş olduğu proteinlerin etkileşimleri ve fonksiyonları ile düzenlenmiştir. Çalışmalar bu tekniklerin sepsis ve NEK'i tanımlamada potansiyel yararları mevcut olduğunu gösterdi. Bir desarginin varyantı olan SAA ve apo CII düzeyi skorlaması enfeksiyon şüphesi olan hastaların %45'inde antibiyotik tedavisinin verilmemesi ve antibiyotik alanların %16'sında antibiyotik tedavisinin kesilmesi için kullanılmış olup, bu skoru onaylama için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (36).

Neonatal sepsiste tanısal testler dışında tarama testleri mevcuttur ki bu tarama testlerinden bazılarının birlikte kullanımı ile sepsisi ekarte etmek için %100 negatif prediktif doğruluğa sahip tarama stratejileri oluşturulmuştur. Sepsis taraması için pratik uygulamalarda bebeklerde beyaz küre göstergeleri ve CRP'nin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (7). Tablo 9. da erken neonatal sepsis taraması için önerilen beyaz küre göstergeleri ve CRP değerleri gösterilmiştir. Bu tarama sistemi puanlamasına göre toplam puan ≥ 2 olursa tarama pozitif kabul edilir (14)

Tablo 9. Erken sepsis taraması (14)

Test	Puan
Absolü nötrofil sayısı < 1750 /ml	1
Total beyaz küre sayısı >7500/ml veya <40000/ml	1
İmmatür/total nötrofil oranı ≥ 0.20	1
İmmatür/total nötrofil oranı ≥ 0.40	2
CRP + (≥ 1 mg/dl)	1
CRP + (≥ 5 mg/dl)	2

Eğer bir bebekte klinik bulgu ve semptomlarına göre ENS tanısı düşünülüyorsa, antibiyotik tedavisine başlamadan önce tam kan sayımı, CRP değerlendirilmeli, kan kültürü alınmalı, solunum sıkıntısı varsa akciğer grafisi çekilmeli ve LP yapılmalıdır. ENS ön tanısıyla antibiyotik başlanan ve kültürü pozitif olan, sepsis skoru ≥ 2 olan, LP sonuçları anormal saptanan, veya semptomlar 24 saatten uzun süren ve klinik seyri sepsis ile uyumlu olan bebeklerde tedavi 7-10 güne, menenjitte ise 14-21 güne tamamlanmalıdır. Eğer ki antibiyotik başlanan bebekte tarama test skoru < 2 ise, kültür negatif sonuçlanırsa ve klinik olarak 24 saate kadar semptomları azalır veya bu semptomlar enfeksiyon dışı bir durum ile açıklanırsa 48 saat sonunda antibiyotik tedavisi sonlandırılarak bebek taburcu edilebilir (7).

Eğer bir bebekte sepsis için risk faktörleri var, ancak klinik olarak herhangi bir bulgu ve semptomu yoksa yaşamın 12-24. saatinde bakılan beyaz küre ve CRP değerleri anormal saptanırsa (sepsis skoru ≥ 2) bu bebeğin yakın klinik takip edilmesi gerekmektedir. İkinci sepsis taraması da pozitif olursa bebek iyi görünmesine rağmen antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İlk sepsis taraması pozitif olan bebeklerde klinik bulgular sepsis ile uyumlu veya öyküsü riskli ise semptomatik sepsisli yenidoğan protokolü başlanmalıdır (7).

2.9. Ayırıcı Tanı

Yenidoğan sepsisinde görülen semptom ve bulguların hiçbiri yenidoğan sepsisi için özgül olmayıp, birçok sistemik hastalıklarda da görülebilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda gastrointestinal, kardiyak, solunum, nörolojik, hematolojik ve metabolik sistem hastalıkları düşünülmelidir.

Tablo 10. Neonatal sepsisin ayırıcı tanısı

Kalp hastalıkları	Konjenital kalp hastalıkları, persistan pulmoner hipertansiyon,miyokardit
GİS hastalıkları	GİS'in yapısal anomalileri, spontan perforasyon,NEK
Solunum sistemi hastalıkları	RDS, aspirasyon pnömonisi, akciğer hipoplazisi, trakeoözefagial fistül, yenidoğanın geçici takipnesi
Nörolojik hastalıklar	İKK, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), annenin ilaç bağımlılığı
Hematolojik hastalıklar	İmmün trombositopeni, immün nötropeni,ağır anemi, maligniteler (konjenital lösemi), herediter kanama diyatezleri, purpura fulminans, adrenal kanama
Metabolik hastalıklar	Üre siklus defektleri, Organik asidemiler, Galaktozemi, hipoglisemi, adrenal yetmezlik

2.10. Tedavi

2.10.1.Antibiyotik tedavisi

Neonatal sepsis klinik bulgularının belirsiz olması, hastalığın hızla ilerlemesi, ölüm ve sekel olasılığının yüksek olması nedeniyle enfeksiyonun minimal göstergeleri olduğunda bile tanıya yönelik araştırmaların yapılmasını izleyerek ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması önerilmektedir. Yenidoğanın gerek fizyolojik, gerekse farmakolojik açıdan kendine özgü olması antibiyotik seçiminde dikkat edilmesi gereken durumlardan biridir. Tedaviye başlarken hem yenidoğan özellikleri (gebelik yaşı, postnatal yaş, risk faktörleri), hem de mikroorganizmaların yenidoğanlardaki görülme sıklığı ve antibiyotiklere duyarlılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca

yenidoğanların vücut sıvı bileşimindeki farklılıklar, mevcut enzimlerin immatüritesi, renal fonksiyondaki değişmeler, verilen antibiyotiğin emilimini, metabolize edilmesini ve vücuttan atılım süreçlerini etkiler (35). Sepsis tanısında kullanılacak antibiyotikleri seçerken bebeğin belirti ve bulgularının başladığı zaman (erken veya geç sepsis), enfeksiyon etkeninin kazanıldığı ortam (doğum kanalı, hastane veya toplum) gibi faktörlere de dikkat edilmelidir.

Neonatal sepsiste tedavide genellikle iki antibiyotik birden başlanıyor. Burdaki amaç, hem antibakteriyel spektrumunu genişletmek, hem de kullanılan ilaçların sinerjistik etkilerinden faydalanmaktır. Tekli antibiyotik kullanılmamasının diğer sebepleri ise, bakterisidal etki elde etmek için yüksek doz kullanımı ile toksisite riskini artırması ve dirençli suşların ortaya çıkmasıdır (33,94).

Erken sepsisin ampirik tedavisinde esas olarak gram pozitif koklara, özellikle GBS ve gram negatif enterik bakterilere yönelik antibiyotik kombinasyonu seçilmelidir. Ampirik tedavide ikili antibiyotik kombinasyonu olarak ampisilin veya penisilin G türevi ile bir aminoglikozit türevi (öncelikle gentamisin) kullanımı önerilmektedir. Enterokoklara, L.monocytogenese ve pensiline duyarlı diğer gram pozitif koklara etkili olduğundan birçok merkezde antimikrobiyal kombinasyon için ilk seçenek pensilin türevi ampisilindir. Gram negatif mikroorganizmalara karşı etkili olduğu için ampisilin ile birlikte ENS'de kullanılacak antibiyotik ise aminoglikozitlerdir. Gentamisin aminoglikozit türevleri içinde en sık tercih edilmekle beraber, amikasin, tobramisin ve netilmisin de kullanılmaktadır. Enterokok ve Listeria'ya pensilinlerden daha fazla etkili olan ampisilin, grup A-B streptokok ve pnömokoklara karşı daha az etkilidir. Gentamisin ile birlikte kombinasyonda ise Enterokok, Listeria ve GBS'ye karşı sinerjistik etki gösterir. Ayrıca GBS pensiline duyarlı olduğu kadar ampisilin ve 3.kuşak sefalosporinlere de duyarlı olduğu bildirilmiştir (33,35).

Kanıtlanmış veya klinik erken sepsiste kullanılan ikili antibiyotik kombinasyonu ile tedavi süresi yedi veya on güne tamamlanmalıdır. Ayrıca klinik bulguları ile sepsis düşünülen bir bebeğe antibiyotik başlanması durumunda kan kültüründe üreme olmaması her zaman sepsis olmadığı anlamına gelmediği için başlanan tedavi önerilen süreye kadar devam ettirilmelidir. Antibiyotik başlandıktan sonraki 24-48 saat içinde

bebeğin klinik bulgularının düzelmesi, 48-72 saat içinde de laboratuvar bulguların (lökosit sayısı, İ/T oranı ve CRP) normal aralıklara gelmesi başlanan antibiyotik tedavisine uygun yanıt alındığını gösterir (10,14,95).

Toplumdan kazanılmış geç neonatal sepsiste gram negatif enterik basillere ek olarak *S.pneumoniae*, *H.influenza* tip B ve *N.meningitidis* etkenler rol oynar. Menenjit sıklıkla GNS'ye eşlik ettiğinden antibiyotik seçiminde ilacın merkezi sinir sistemine geçişinin iyi olmasına önem verilmelidir. Bu sebepten ampisilin ve 3.kuşak sefalosporinler en sık tercih edilen kombinasyondur. Özellikle sefotaksim serum ve BOS'da daha yüksek bakterisidal konsantrasyonlar sağlaması menenjit olgularında aminoglikozitlere göre daha öncelikli tercih nedenlerinden biridir. Aynı zamanda sefotaksim toksik etkileri aminoglikozitlere göre çok daha az olduğu bildirilmiştir. Aminoglikozitlere dirençli gram negatif bakteriler için de sefotaksim uygun bir alternatiftir. Ancak sefalosporinlerin hiçbiri enterokoklara ve *L.monocytogenes*'e karşı etkili değildir. Bu nedenle sefalosporinler tek başına ampirik tedavide kullanılmamalıdır (3,20). Sefepim ise özellikle uzamış enfeksiyonlarda ve 3.kuşak sefalosporinlere karşı direnç geliştirilmiş bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılmalıdır. Gram pozitif ve gram negatif bakterilerle birlikte metisilin duyarlı *S.aureus* ve *P.aeruginosa*'ya karşı da etkili olduğu kanıtlanmıştır (35).

Hastane kaynaklı geç başlangıçlı sepsisin ampirik tedavisinde ünitelerde daha sık görülen patojenlere etkin antibiyotikler kullanılmalıdır. Hastanede yatan bebeklerde gelişen geç sepsis genellikle KNS, çoklu antibiyotik direncine sahip bazı *Enterobacteriaceae* türleri, *Pseudomonas* türleri, Enterokoklar, *S. aureus* ve *Candida* türleri (özellikle *C. albicans*) ile gelişir. Stafilokokların büyük bir kısmı penisilin ve ampisiline dirençli olduğu için tedavide antistafikokal etkinliği olan antibiyotik tercih edilmelidir. Bu nedenle etkenin hastaneden kazanıldığı geç neonatal sepsis olgularında vankomisin ile bir aminoglikozit (gentamisin veya amikasin) veya vankomisin eşliğinde 3.kuşak sefalosporinler (sefotaksim,seftazidim) birlikte kullanılması önerilmektedir. Tedavi süresi 10-14 gün sürür. Çoğul dirençli gram negatif sepsis tedavisinde antibiyotik duyarlılık sonucuna göre bir aminoglikozit (genellikle amikasin) eşliğinde seftazidim, piperasilin-tazobaktam ya da karbapenem kullanılmalıdır. Son yıllarda YYBÜ'de antibiyotik direnci önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle vankomisine duyarsız *S.aureus* ve vankomisine

dirençli enterokokların görülmesi endişe vericidir. Vankomisin direnci olan gram pozitif mikroorganizmaların tedavisinde linezolid, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*), enterobakter türleri gibi gram negatiflerin tedavisinde ise kolistin kullanılmaktadır (96).

Menenjit genellikle GNS'ye eşlik etmekle beraber ilk 72 saatte saptanan menenjitlerin %70'inde GBS ve *E.coli* diğerlerinde ise gram negatif çomaklar, *L.monocytogenes* ve enterokoklar etkindir. Geç başlangıçlı menenjit vakalarında özellikle ÇDDA'lı bebeklerde KNS, *S.aureus*, *E.coli* ve *Klebsiella* türleri saptanmaktadır (61). Erken ve geç yenidoğan menenjitinde ampirik olarak ampisilin ile sefotaksim veya vankomisin eşliğinde sefotaksim kullanılabilir. Bu tedaviye bir aminoglikozit de eklenebilir. Gram negatif çomaklarda çoklu ilaç direnci varsa meropenem kullanılmalıdır. Tedavi, etken gram pozitif ise en az 14 gün, gram negatif çomaksa 21 gün veya negatif kültürden sonra 14 gün olacak şekilde devam ettirilmelidir (10,14).

Geç başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonlarının 3.sırada sorumlu etkeni mantar enfeksiyonlarıdır. Vakaların %45-55'inde *Candida albicans* (*C.albicans*) saptanırken, *C.parasilosis*, *C.tropicalis*, *C.krusei* ve *C.glabrata* diğer etkenlerdendir (97). Sistemik kandidiyazis tedavisinde amfoterisin B deoksilat ilk tercihtir (98). Böbrek yetmezliği, hipokalemi, kemik iliği depresyonu geliştiği durumlarda tedaviye lizozomal amfoterisin B veya amfoterisin B lipid kompleks ile devam edilmelidir. Son yıllarda mantar enfeksiyonlarında ekinokandin grubundan mikofunginin kullanımı tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. SSS tutulumunda ise tedaviye flusitozin, bulunamazsa flukonazol eklenmelidir. Optimal tedavi süresi için fikir ayrılığı olmakla beraber, ünitelerin büyük bir kısmında kültür negatif olduktan en az 14 gün sonra tedavi sonlandırılmaktadır. SSS tutulumunda tedavi sadece kültür negatifleşmesiyle değil, BOS değerlendirmeleri normale dönene kadar, endokardit varsa en az 6 hafta olmalıdır.

Sepsis şüphesi ile birçok yenidoğana ampirik antibiyotik tedavisi başlarken, bu bebeklerin az bir kısmında kültürde üreme saptanmaktadır. Kültüründe üreme saptanmayan bebekler klinik duruma göre değerlendirilir. Eğer bebeğin klinik ve laboratuvar bulguları normal ise tedavi sonlandırılarak 24 saat gözlem yapıldıktan

sonra taburcu edilir. Kültür sonucu negatif gelen ancak genel durumu iyi olmayan ve klinik olarak sepsis düşündüğümüz hastalarda tedaviye devam edilmelidir. Neonatal sepsiste antibiyotik tedavisinin süreleri her vakada değişmekle beraber fokal enfeksiyonu olmayanlarda 7-10 gün, gram negatif enterik bakterilerle oluşan menenjitlerde 21 gün, GBS ve L.monocytogenes ile oluşan menenjitlerde ise 14 gündür. Tablo 11.de neonatal sepsiste klinik tabloya göre antibiyotik tedavisinin süreleri gösterilmiştir.

Tablo 11.Neonatal sepsiste tedavi süreleri (36)

Klinik Tablo	Antibiyotik tedavisinin süresi
Erken başlangıçlı sepsis(menenjit görülmeyen)	10gn
Geç başlangıçlı sepsis (menenjit görülmeyen)	10-14gn
Menenjitli erken veya geç başlangıçlı sepsis	14-21 gün*

*Gram negatif basillerin etken olduğu menenjitlerde en az 21 gün tedavi gerekmektedir.

2.10.2.Destek ve yardımcı tedaviler

Sepsiste destekleyici tedavi oldukça önemlidir. Sepsis tanısı alan yenidoğanlar mutlaka YYBÜ’de monitörize edilerek izlenmelidir. Sepsisli bebeklerin sıvı ve elektrolit dengesi ve aldığı çıkardığı takibi yakından izlenmeli, kan şekeri normal sınırlarda tutulmalıdır. Tedavi sırasında asidoz ve hipovolemi önlenmeli, çok erken tanımlanmalı, gerekli olduğunda sıvı tedavisine ek ionotrop ajanlar kullanılmalıdır (10,32). Hipoksi varsa düzeltilmeli, solunum yetmezliği gelişen bebeklerde solunum ventilatör desteği sağlanmalıdır (14,32). Yaygın damar içi pıhtılaşma oluşmuşsa TDP, trombosit veya eritrosit desteği sağlanmalıdır.

Prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yenidoğan sepsis profilaksisi için rutin intravenöz immunglobulin (IVIG) uygulaması önerilmemektedir (99). IVIG kullanımının yenidoğan sepsisini önlemede ve tedavide etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunsa da, bu tedavinin yenidoğan sepsisinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanamamıştır (100,101). Kanıtlanmış veya klinik sepsis tedavisinde İVİG ve immünoglobulin M'den zengin İVİG kullanımının mortalite oranlarını azaltmadığından dolayı sepsis tedavisinde İVİG kullanımı yeni çalışmalara gerek duyulmayacak şekilde önerilmemektedir (102).

Persistan nütropenide, nötrofil depo havuzunun tükenmesi kötü prognozu gösterir ve bu durumlarda granülosit transfüzyonu yapılabilir. Ancak greft versus host hastalığı, alerjik reaksiyonlara ve viral kontaminasyon gibi nedenlerden dolayı çok fazla tercih edilmemektedir. Ağır enfeksiyonlar sırasında granülosit transfüzyonları yanında G-CSF ve GM-CSF kullanılabilir. Ancak net bir faydası tanımlanamamış olduğundan kullanımı önerilmemektedir (103).

Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilinin immunomodülatör olarak kullanıldığı az sayıdaki çalışmanın metanalizi prematüre bebeklerde kanıtlanmış sepsis ve gram negatif sepsiste mortaliteyi azaltmada antibiyotik tedavisine destek olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak daha fazla sayıda hastalarla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır (104).

2.11. Koruma

Neonatal sepsiste koruma annenin prenatal bakım şartlarının iyileştirilmesi, EMR'nin önlenmesi, preterm doğumların azaltılmasıyla başlar. Annede koryoamniyonit varlığında doğumdan önce tedavi edilmesi, bebeğin doğurtulması ve çevresel koşulların düzeltilmesi sepsisin önlenmesinde önemli faktörlerden biridir. Hemşire ve yardımcı personel sayısının azlığı, yenidoğan ünitelerinin aşırı hasta yükü, bu ünitelerin fiziki şartlarının yetersizliği sepsise zemin hazırlar. Ancak yenidoğan sepsisinin erken tanı ve tedavi edilmesi, yeterli ve uygun şekilde el yıkama nozokomiyal enfeksiyon sıklığını azaltmada önemlidir. Enfeksiyonları önlemek için hem doğumhane hem de YYBÜ'lerinde uyulması gereken ciddi hijyen kuralları vardır.

Doğumhanede el yıkama kurallarına titizlikle uyulmalı, vajinal muayenede, baş elektrodlarının yerleştirilmesinde ve cihaz yardımıyla doğum sırasında eldiven giyilmelidir.

Ayrıca GBS için risk faktörleri değerlendirilerek intrapartum antibiyotik tedavisine gecikmeden başlanmalıdır. Yenidoğan ünitelerinde de bakım ile ilişkili enfeksiyonu önlemenin anahtarı el yıkama kurallarına uyulmasıdır. Yenidoğan ünitesine giriş sırasında, tüm çalışanlar ve ziyaretçiler ellerini dikkatlice yıkamalıdır. Bebeğe dokunulmadan veya bebeğe ve çevre çalışma alanına dokunulduktan sonra her seferinde eller yıkanmalı ya da alkol bazlı dezenfektanlar kullanılmalıdır. Her bebek için ona özel stetoskop, makas, laringoskop ve diğer küçük aletlerden bulundurulmalı ve bu aletler ortak kullanılmamalıdır. Ultrason makinası başlığı, soğuk ışık gibi ortak kullanılmak zorunda olan aletler ise dikkatlice temizlenmelidir. Bebekle ilgili ekipmanlara, ilaç kartlarına, monitöre, ventilatöre ya da bebeğe dokunacak kişilerin ellerini yıkamadan, eldiven takmadan, önlük giymeden alana girmelerine izin verilmemelidir.

Anne sütünün enfeksiyonlara karşı koruyucu özelliği bilindiğinden beslenmeye başlanan yenidoğanlara mutlaka anne sütü verilmelidir (35,105). Laktoferrin ve probiyotik kullanımının sepsis gelişmesini önlediği ve mortaliteyi azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur (106,107).

Yenidoğan derisi önemli bir mekanik bariyer olduğu için başta düşük doğum tartılı bebekler olmak üzere tüm yenidoğanların cilt bakımına özen gösterilmelidir. İntravasküler kateterlerin bakımı uygun şekilde ve düzenli olarak yapılmalı, mümkün olan en kısa sürede kateterler çıkartılmalıdır. Gastrointestinal kanalda patojen bakteri kolonizasyonunun önüne geçmek için erken enteral beslenmeye geçilmelidir.

Flukonazol veya nistatin ile fungal profilaksisi kandidemi görülme sıklığı yüksek ünitelerde ÇDDA bebeklerde kullanılabilir. Ayrıca enfekte bebek için izolasyon teknikleri uygulanmalı, aşırı kalabalık engellenmeli ve ünitenin trafiği en aza sınırlanmalıdır.

Tablo 12.GBS profilaksi için intrapartum antibiyotik tedavi endikasyonları (108)

İnapartum GBS profilaksi endikasyonları	GBS profilaksisi gerekmeyen durumlar
İnvaziv GBS hastalığı olan bir bebek öyküsü geçmişi	Önceki gebelikte GBS ile kolonizasyon
Mevcut gebeliğin herhangi bir trimesterde GBS bakteriürisi	Önceki gebelikte GBS bakteriürisi
Mevcut gebelikte GBS kültür taramasının pozitif olması (EMR veya doğum eylemi öncesinde C/S doğum yapılmamışsa)	GBS kolonizasyonu durumu veya gestasyonel yaştan bağımsız olarak,eylem öncesi veya amniyotik membranların yırtılması öncesi C/S doğum yapılmışsa

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2008 ile Aralık 2017 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım servisinde yatarak tedavi alan hemokültür pozitif yenidoğan sepsis olgularının, olası sepsis etkenlerinin öngörü ve ampirik tedaviye yol göstermesi açısından, etken mikroorganizmaların dağılımı ve gelişen antibiyotik direncinin yıllar içerisindeki değişimini değerlendirmek amacı ile geriye dönük olarak olarak yürütüldü.

Çalışma öncesinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. Hastaların yatış dosyaları Cerrahpaşa Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivinde incelendi.

Hastaların dosyalarından:

- 1) Doğum öncesi özellikleri: annelerin gebelik izlemleri, maternal hastalık ve sepsis açısından risk faktörleri, gebeliğin oluşumu, gebelik haftası, çoğul gebelik, antenatal steroid kullanımı, doğum şekli ve doğum yeri incelendi.
 - a) Gebelik haftası 1) > 37 GH, 2) 36-33 GH, 3) 32-28 GH, 4) <28 GH
 - b) Anneye ait risk faktörleri EMR, koryoamniyonit, oligohidramniyoz, preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus (GDM), maternal yaş, erken doğum tehdidi (EDT), plasenta dekolmanı ve kronik hastalık
- 2) Bebeğe ait özellikler: doğum ağırlığı, cinsiyeti, sepsis başlangıç zamanı, yatış süresi, tanıları, risk faktörleri, ve mortalite oranı değerlendirildi.
 - a) Doğum ağırlıklarına göre bebekler 4 grupta incelendi: 1) > 2500 gr, 2) 2499-1500 gr, 3) 1499-1000 gr, 4) < 1000 gr
 - b) Doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde gelişen olgular ENS, 3.günden sonra gelişen olgular ise GNS olarak ayrıldı.
 - c) Risk faktörleri: RDS, BPD, Yenidoğan geçici taşipnesi (TTN), pnömotoraks, anemi, trombositopeni, NEK, İVK, PDA
 - d) İnvaziv girişimler: mekanik ventilasyon, surfaktan, umbilikal kateter, TPN, kan ürünü transfüzyonu

3) Periferik damar ve kateterden alınan pozitif kan kültür sonuçları ve antibiyotik dirençleri incelendi.

10 yıllık süreç içerisinde (2008-2017) YYBÜ'ne toplam yatan hastalardan kültür pozitif olan olgular incelendi. Kanıtlanmış sepsis olgularının tüm sepsis atakları değerlendirildi ve tüm üremeler incelendi. Kan kültüründe üreme olmasına karşın, klinik ve laboratuvar olarak sepsis düşünülmemiş ve antibiyotik tedavisi almayan veya ilk 48 saat içinde antibiyotik tedavisi sonlandırılan olgular bulaş olarak değerlendirildi. Bulaş olarak düşünülen hastalarda 2.kan kültürü negatif sonuçlandı ve bu olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada yıllara göre yatan hasta sayıları, kültür pozitif olgular ve erken ve geç sepsis gruplarının dağılımı incelendi. Erken ve geç sepsis grupları ile olguların doğum öncesi ve doğum özellikleri karşılaştırıldı. Maternal ve bebeğe ait risk faktörlerinin erken ve geç sepsis grubunda rastlanma sıklığı oranına bakıldı. Cinsiyet, GH ve doğum ağırlığı ile olguların mortalite oranı arasındaki ilişki incelendi. Yatış süresi ile taburculuk sonucu (şifa, ex, sevk) arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamına bakıldı. Hemokültür pozitif olguların kan kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılıkları Mikrobiyoloji laboratuvar kaydından incelendi.

Kan kültürleri hasta başında pediatrik hemokültür şişelerine en az 0,5-1mL kan alınarak doğrudan ekim yapılmıştır. Hemokültür sistemi olarak BACTEC 9050 (Becton Dickinson, USA) sistemi kullanılmıştır. Hemokültür şişeleri inkübatöre yüklendikten sonra 5 gün takip edilmiş, sinyal veren şişeler ileri incelemeye alınmıştır. Sinyal veren şişeden Gram boyama yapıp sonuç klinisyene bildirilmiş, hemokültür şişesinden %5 Koyun Kanlı Agar, Çikolatamsı Agar, Mac Conkey Agar besiyerlerine ve eğer Gram incelemede maya hücreleri görüldü ise ayrıca Sabouroud Dekstroz Agar besiyerine ekilmiş, üreyen mikroorganizmalar ileri incelemeye alınmıştır. Konvansiyonel yöntemlerle yapılan identifikasyonlar, gerektiğinde APİ (bioMerieux, Fransa), Phoenix (Becton Dickinson, USA) ve Matrix Assisted Laser Desorption and Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS, Bruker, Almanya) kitleriyle de doğrulanmıştır. Üretilen mikroorganizmaların türüne göre, antibiyotik duyarlılıkları ve dirençleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemine ve Klinikal and Laboratory Standards İnstitue (CLSI) ve 2014 yılından sonra The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre yapılmıştır. Orta duyarlı suşlar dirençli kabul edilmiştir. Stafilokoklarda metisilin

direnci sefoksitin diski ile incelenmiştir. Rehberlerin önerisi dikkate alınarak dirençli bulunan stafilokoklarda tüm penisilin, sefalosporin (5.kuşak sefalosporinler-seftobiprol, seftarolin hariç), karbapenem grubu antibiyotikler dirençli olarak yorumlanmıştır.

Olgularda üremelerin ne zaman ve hangi hastalarda saptandığı, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri incelendi. Erken ve geç sepsis gruplarında mikroorganizmaların yıllara göre dağılımı değerlendirildi. Kan kültüründeki üremelerin antibiyotik dirençleri tek tek incelendi ve bu veriler doğrultusunda antibiyotik direncinin yıllar içerisindeki artış ve azalmaları değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel açıdan değerlendirilmesinde Windows için IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dahilindeki kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, normal dağılım gösteren devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) şeklinde belirtildi. Verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen yatış sürelerine göre değerlendirmede Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerek gruplar arasında, iki ayrı grubun belli bir değişkene ait ölçümlerini karşılaştırmak için Chi-square (Ki-kare) testi kullanıldı. Ki-kare test koşulları sağlanmadığında fisher test kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım servisinde 2008 Ocak ve 2017 Aralık tarihleri arasında yatarak tedavi alan hastalarda restospektif olarak yapıldı. Hemokültür pozitif 274 olgu incelendi. Kanıtlanmış sepsis olarak 250 yenidoğan bebek bu çalışmaya alındı. Kültür pozitif 24 olgu ise klinik ve laboratuvar herhangi destekleyici bir bulgunun olmaması nedeniyle bulaş olarak değerlendirildi ve çalışma dışı bırakıldı.

10 yıllık süreç içinde yatan hastaların, kanıtlanmış sepsis olguları ve bulaşların yıllara göre dağılımı incelendi. Bulaş oranı değerlendirirken, üreme pozitif olan olgulara göre hesaplama yapıldı.

2008 yılında YYBÜ'ye toplam 107 hasta yatırıldı. Bu olguların % 26,2'si (n=28) kanıtlanmış sepsis tanısı aldı. 3 olgu ise (%9,6) bulaş olarak değerlendirildi.

2009 yılında toplam yatan hasta sayısı 155'di. Bu olguların %12,3' ü (n= 19) kanıtlanmış sepsis, %9,5'u (n=2) bulaş olarak değerlendirildi.

2010 yılında 158 hasta yatırıldı. Bu hastalardan %13.3' si (n=21) kanıtlanmış sepsis, 1 olguda ise (%4,5) bulaş saptandı.

2011 yılında toplam yatan hasta sayısı 104'dü. Bu olguların %28,8'i (n=30) kanıtlanmış sepsis, 1 olgu ise (%3,2) bulaş olarak değerlendirildi.

2012 yılında toplam yatan hasta sayısı 142'di. Bu olguların %23,9'unda (n=34) kanıtlanmış sepsis, %2,8'inde (n=1) bulaş saptandı.

2013 yılında toplam 147 hasta yatırıldı, bu hastaların %25,9'u (n=38) kanıtlanmış sepsis tanısı aldı. Olguların %7,3'ünde (n=3) bulaş saptandı.

2014 yılında toplam 121 hasta yatırıldı. Bu olguların %19'u (n=23) kanıtlanmış sepsis tanısı aldı. 2014 yılında sepsis tanılı hastalarda bulaş saptandı.

2015 yılında 178 hasta yatırıldı, hastaların %4'üne kanıtlanmış sepsis tanısı aldı. 1 olguda (%12,5) bulaş saptandı.

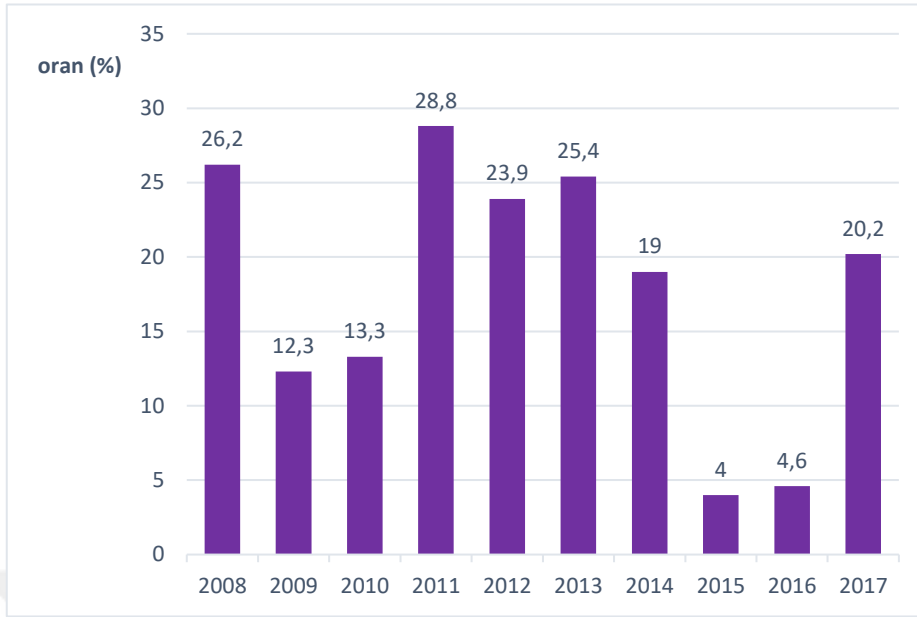
2016 yılında toplam yatan hasta sayısı 218'di. Bu olguların %4,6'sına (n=10) kanıtlanmış sepsis tanısı konuldu, %33'ünde ise (n=5) bulaş saptandı.

2017 yılında toplam 198 hasta yatırıldı. Bu olguların %20,2'si (n=40) kanıtlanmış sepsis, %14,8'i (n=7) bulaş olarak tanımlandı.

Toplam yatan hasta sayısı 1528'dir. Bu olguların %16,4'ü (n=250) kanıtlanmış sepsis tanısı aldı. Kültür pozitif olgulardaki bulaş oranı %8,7 (n=24) saptandı.

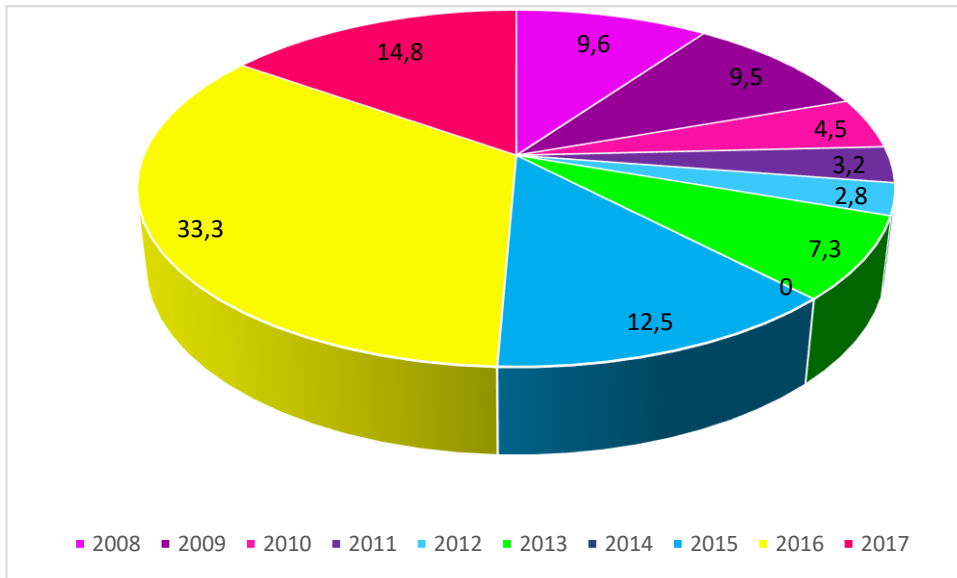
Tablo 13. Yıllara göre yatan hasta, kanıtlanmış sepsis ve bulaş dağılımı

Yıllar	Toplam yatan		Kanıtlanmış		Bulaş	
	n	%	N	%	n	%
2008	107	7	28	26,2	3	9,6
2009	155	10,1	19	12,3	2	9,5
2010	158	10,3	21	13,3	1	4,5
2011	104	6,8	30	28,8	1	3,2
2012	142	9,3	34	23,9	1	2,8
2013	147	9,6	38	25,4	3	7,3
2014	121	7,9	23	19	0	0
2015	178	11,6	7	4	1	12,5
2016	218	14,2	10	4,6	5	33,3
2017	198	12,9	40	20,2	7	14,8
Toplam	1528		250	16,3	24	8,7



Şekil 1. Yıllara göre sepsis oranları

Üreme olan örneklerde bulaş olarak değerlendirilen 24 olgunun %83,3'ünde (n=20) KNS, % 16,7'sinde (n=4) Streptokok görüldü.

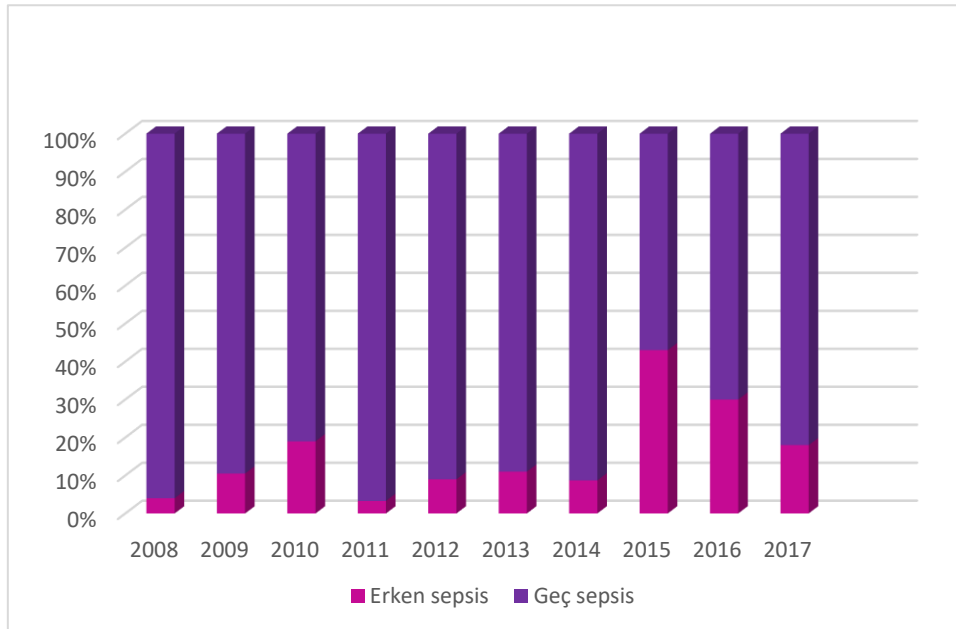


Şekil 2. Yıllara göre bulaş oranı

Tablo 14. Erken ve geç sepsisin yıllara göre dağılımı

Sepsis	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Toplam
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Erken	1 (%4)	2 (%10,5)	4 (%19)	1 (%3,3)	3 (%9)	4 (%11)	2 (%8,7)	3 (%43)	3 (%30)	7 (%18)	30 (%12)
Geç	27 (%96)	17 (%89,5)	17 (%81)	29 (%96,7)	31 (%91)	34 (%89)	21 (%91,3)	4 (%57)	7 (%70)	33 (%82)	220 (%88)

Erken ve geç sepsis gruplarının yıllara göre dağılımında bütün yıllarda geç sepsis olguları erken sepsise göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,00$).

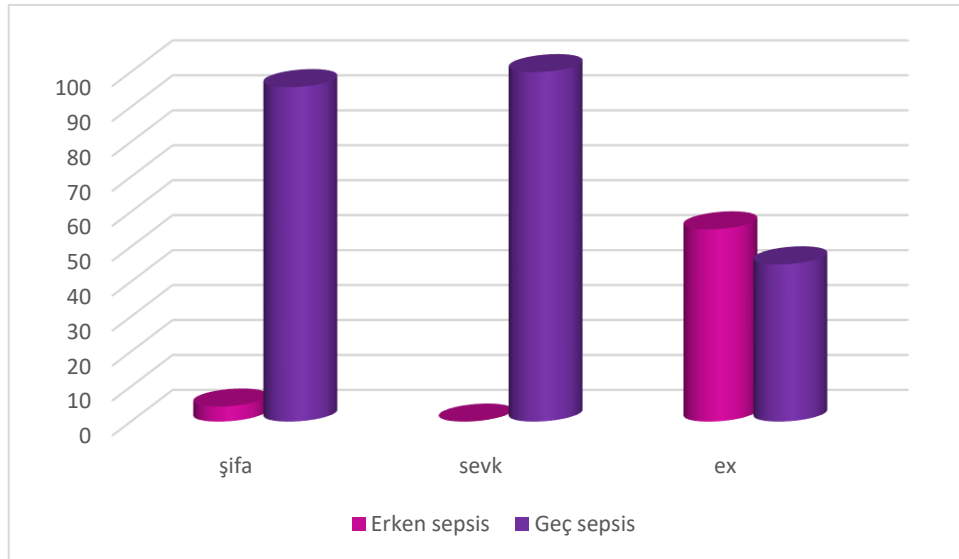


Şekil 3. Yıllara göre erken ve geç sepsis oranı

Tablo 15. Sepsis gruplarının taburculuk durumuna göre değerlendirilmesi

Sepsis grubu	Şifa	Sevk	Ex	Toplam	P
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Erken	8 (4,3%)	0 (0%)	22 (55%)	30 (12%)	<0,00
Geç	179 (95,7%)	23 (100%)	18 (45%)	220 (88%)	
Toplam	187 (%74,8)	23 (9,2%)	40 (16%)	250 (100%)	

Sepsis gruplarının hastaların taburculuk durumuna göre değerlendirilmesinde ex olan grubda erken sepsisli olgular geç sepsise göre yüksek saptandı ($p<0,00$). Tüm olgularda mortalite oranı %16 ($n=40$) bulundu.



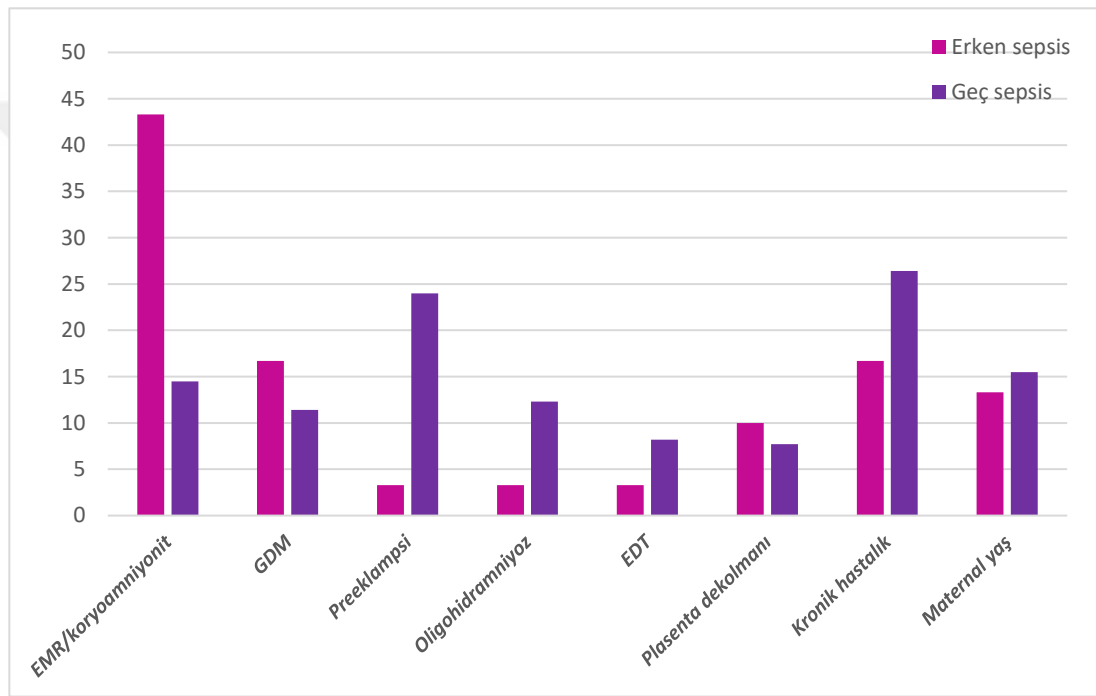
Şekil 4. Şifa, sevk ve ex oranlarının sepsis gruplarına göre dağılımı

Tablo 16. Sepsis gruplarına göre doğum öncesi özellikler

		Erken	Geç	Toplam	P
		n(%)	n(%)	n(%)	
Anne İzlemi	Var	26 (%86,7)	187 (%85)	213 (%85,2)	0,00
	Yok	3 (%10)	11 (%5)	14 (%5,6)	
	Düzensiz	1 (%3,3)	22 (%10)	23 (%9,2)	
Annede risk faktörleri	EMR/Koryoamniyonit	13 (%43,3)	32 (%14,5)	45 (%18)	0,00
	GDM	5 (%16,7)	25 (%11,4)	30 (%12)	0,4
	Preeklampsi	1 (%3,3)	54 (%24)	55 (%22)	0,02
	Oligidramniyoz	1 (%3,3)	27 (%12,3)	28 (%11,2)	0,3
	EDT	1 (%3,3)	18 (%8,2)	19 (%7,6)	0,3
	Plasenta dekolmanı	3 (%10)	17 (%7,7)	20 (%8)	0,6
	Kronik hastalık	5 (%16,7)	58 (%26,4)	63 (%19)	0,00
	Maternal yaş	4 (%13,3)	34 (%15,5)	38 (%11,6)	0,00
Antenatal steroid	Var	8 (%26,7)	110 (%50)	118 (35,9)	0,00
	Yok	22 (%73,3)	110 (%50)	132 (%30,7)	
Gebelik türü	Spontan	27 (%90)	201 (%91)	228 (%69,3)	0,00
	İVF	3 (%10)	19 (%9)	22 (%6,7)	
Çoğul gebelik	Var	3 (%10)	37 (%16,8)	40 (%12,2)	0,00
	Yok	27 (%90)	183 (%83,2)	210 (%63,8)	
Gestasyon haftası	Term	4 (%13,3)	47 (%21,3)	51 (%20,4)	0,03
	Preterm	26 (%86,7)	173 (%78,6)	199 (%79,6)	

Anne izlemi ile sepsis grupları arasında istatistiksel oranda anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Sepsis grupları ile maternal risk faktörlerini karşılaştırdığımızda erken sepsiste EMR/Koryoamniyonit oranları yüksek bulunurken, geç sepsiste ise preeklampsi, maternal yaş ve kronik hastalık oranları anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Sepsis grupları ile oligohidramniyoz, GDM, EDT ve plasenta dekolmanı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 5. Maternal risk faktörlerinin erken ve geç sepsiste dağılım oranı

Antenatal steroid ile sepsis grupları arasında istatistiksel ilişki saptandı ($p<0,05$). Erken sepsis grubunun %73,3'ünü antenatal steroid uygulanmamış bebekler oluşturdu.

Hem erken hem geç sepsis grubunda spontan gebelik oranı İVF gebeliğe göre yüksek bulundu ($p<0,05$).

Geç sepsiste çoğul gebelik oranları erken sepsise göre olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

GH ile sepsis grupları arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Hem erken, hem geç sepsis grubunda preterm bebekler term bebeklere göre anlamlı yüksek saptandı.

Tablo 17. Sepsis gruplarına göre doğum özellikleri

		Sepsis grubu		Tolam	P
		Erken	Geç		
		n(%)	n(%)	n(%)	
Doğum şekli	NSD	4 (%13,3)	25 (%11,4)	29 (%11,6)	0,7
	C/S	26 (%86,7)	195 (%88,6)	221 (%88,4)	
Doğum yeri	CTF	26 (%86,7)	198 (%90)	224 (%89,6)	0,00
	Dış Merkez	4 (%13,3)	22 (%10)	26 (%10,4)	
Doğum ağırlığı	>2500gr	16 (%53,3)	43 (%19,5)	59 (%23,6)	0,00
	1500-2499gr	8 (%26,7)	34 (%15,5)	42 (%16,8)	
	1000-1499gr	4 (%13,3)	65 (%29,5)	69 (%27,6)	
	<1000gr	2 (%6,7)	77 (%35)	79 (%31,6)	
Cinsiyet	Kız	11 (%36,7)	102 (%46,4)	113 (%45,2)	0,00
	Erkek	19 (%63,3)	118 (%53,6)	137 (%54,8)	

Sepsis grupları ile doğum şekli (NSD, C/S) arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Hem erken hem geç sepsiste CTF’de doğan bebekler dış merkezde doğan bebeklere göre yüksek oranda saptandı ($p<0,05$).

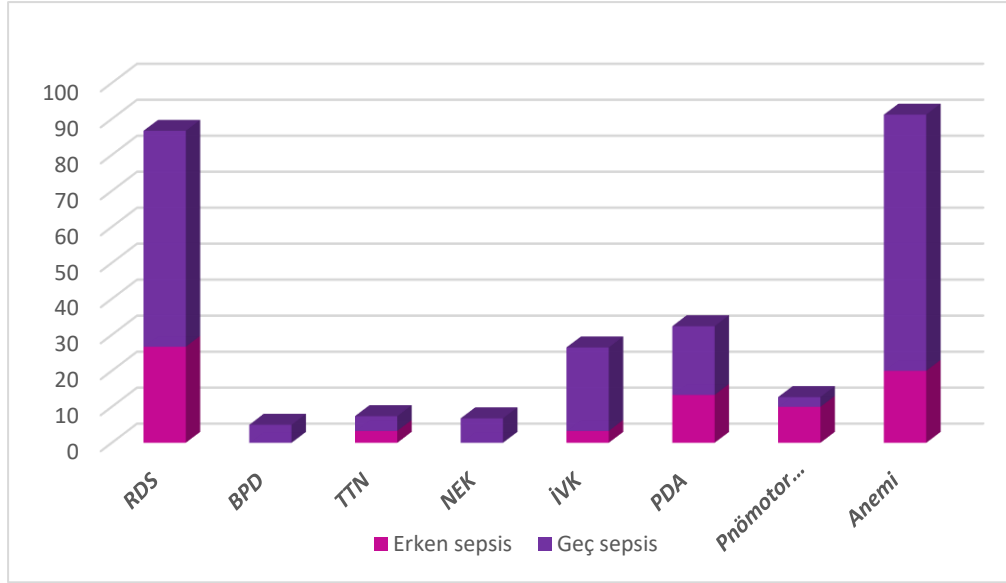
Erken sepsiste doğum ağırlığı >2500 gr ve düşük doğum ağırlıklı (1500-2499 gr) olan bebeklerin oranı, geç sepsiste ise ÇDDA (1000-1499gr ve <1000 gr) bebekler yüksek oranda bulunarak istatistiksel anlamla ulaştı (p<0,05).

Hem erken hem geç sepsiste erkeklerin oranı kızlara göre yüksek saptanarak sepsis gruplarıyla cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p<0,05).

Tablo 18.Sepsis gruplarına göre bebek risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Bebek risk faktörleri	Sepsis grubu		Toplam	P
	Erken	Geç		
	n(%)	n(%)	n(%)	
RDS	8 (%26,7)	132 (%60)	140 (%56)	0,01
BPD	0 (%0)	11 (%5)	11 (%4,4)	0,21
TTN	1 (%3,3)	9 (%4,1)	10 (%4)	0,84
NEK	0 (%0)	15 (%6,8)	15 (%6)	0,14
İVK	1 (%3,3)	51 (%23,2)	52 (%20,8)	0,01
PDA	4 (%13,3)	42 (%19,1)	46 (%18,4)	0,44
Pnömotoraks	3 (%10)	6 (%2,7)	9 (%3,6)	0,04
Anemi	6 (%20)	156 (%71,2)	162 (%65,1)	0,00
Hiperbilirbinemi	15 (%50)	175 (%79,5)	180 (%76)	0,00
ROP	1 (%3,3)	31 (%14,1)	32 (%12,8)	0,23

Sepsis gruplarıyla bebek risk faktörleri karşılaştırmasında erken sepsiste pnömotoraks oranı anlamlı yüksek saptandı. RDS, İVK, hiperbilirbinemi ve anemi oranları ise geç sepsiste anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05).



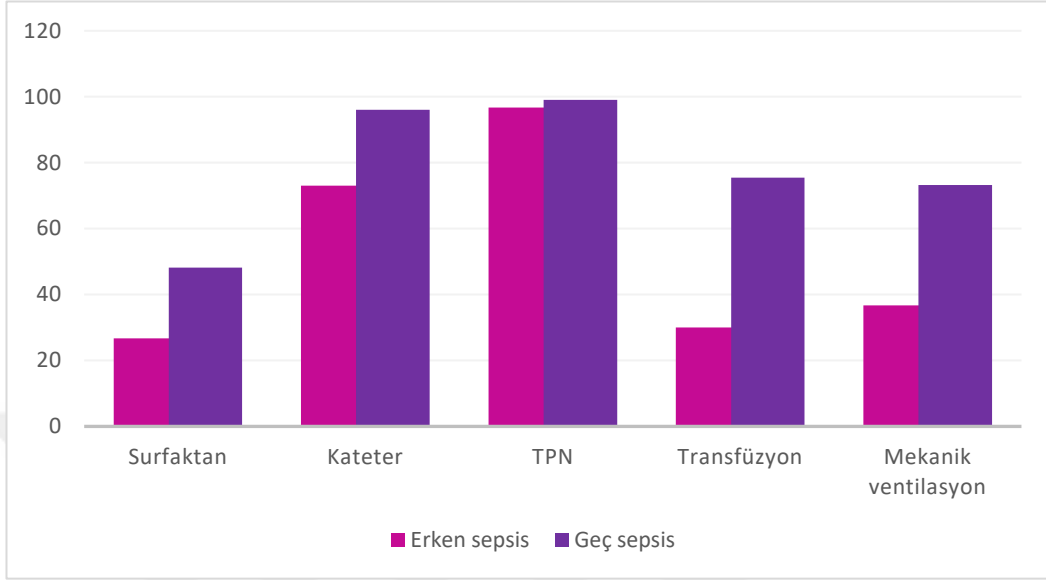
Şekil 6. Bebek risk faktörlerinin erken ve geç sepsise göre oranı

Tablo 19. İnvaziv işlemlerin sepsis gruplarına göre değerlendirilmesi

	Sepsis grubu		Toplam	P
	Erken	Geç		
	n(%)	n(%)	n(%)	
Surfaktan	8 (%26,7)	106 (%48,2)	114 (%45,6)	0,07
Kateter	22 (%73)	212(%96)	234(%93,6)	0,00
TPN	29 (%96,7)	217 (%99,1)	243 (% 98,8)	0,25
Transfüzyon	9 (%30)	166 (%75,5)	175 (%70)	0,00
Mekanik ventilasyon	11 (%36,7)	161 (%73,2)	172 (%68,8)	0,00

İnvaziv işlemler ile sepsis grupları karşılaştırıldığında geç sepsiste kateter, transfüzyon ve mekanik ventilasyon oranları yüksek saptanarak istatistiksel anlama

ulaştı ($p<0,05$). Sürfaktan ve TPN ile sepsis grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.



Şekil 7. İnvaziv girişimlerin sepsis gruplarına göre dağılımı

Tablo 20. Sepsis grubu, cinsiyet, GH ve doğum ağırlığına göre sepsis sonuçlarının değerlendirilmesi

		Sonuç			Toplam	P
		Şifa	Sevk	Ex		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sepsis grubu	Erken	8(% 4,3)	0(% 0)	22(% 55)	30(% 12)	0,00
	Geç	179 (%95,7)	23(% 100)	18(% 45)	220(% 88)	
Cinsiyet	Kız	87(%46,5)	8(% 34,8)	18 (%45)	113 (%45,2)	0,00
	Erkek	100(%53,5)	15 (%65,2)	22(% 55)	137 (%54,8)	
Gestasyon haftası	>37GH	31(% 16,6)	12(%52,2)	8(%20)	51(%20,4)	0,02
	33-37GH	28(% 15)	3(% 13)	9(%22,5)	40(%16)	
	28-32GH	85(%45,5)	5(%21,7)	11(%27,5)	101(%40,4)	
	<28GH	43(%23)	3(% 13)	12(%30)	58(%23,2)	
Doğum ağırlığı	>2500 gr	42(%22,5)	13(%56,5)	4(%10)	59(%18)	0,00
	1500-2499 gr	36(% 19,3)	0 (%0)	6(% 15)	42(%12,8)	
	1000-1499 gr	64(%34,2)	3(%13)	2(%5)	69(%21)	
	<1000 gr	45(%24,1)	7(%30,4)	28(%70)	80(%24,4)	

Exitus olan bebeklerde erken sepsis geç sepsise göre yüksek saptandı ($p<0,05$). Şifa ile taburcu olan bebekler geç sepsis grubunda yüksek oranda saptandı.

Exitus olan bebeklerde erkeklerin oranı kızlara göre yüksek saptandı ($p<0,05$).

Ex olan grubda GH <28 olan bebeklerin oranı yüksek saptandı ($p<0,02$). Sevk olan grubda GH > 37 olan olgularda anlamlı dercede yüksek saptandı ($p<0,02$). Şifa ile taburcu olanlar ise 28-32 GH arasında doğan olgularda yüksek oranda saptandı ve sepsis sonuçlarıyla GH arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu. ($p<0,02$)

Ex olan grubda doğum ağırlığı 1000 gr altında olan bebeklerin oranı yüksek saptandı ($p<0,05$).

Tablo 21. Yatış süresi ile erken ve geç sepsis grupları ve sonuçlarının değerlendirilmesi

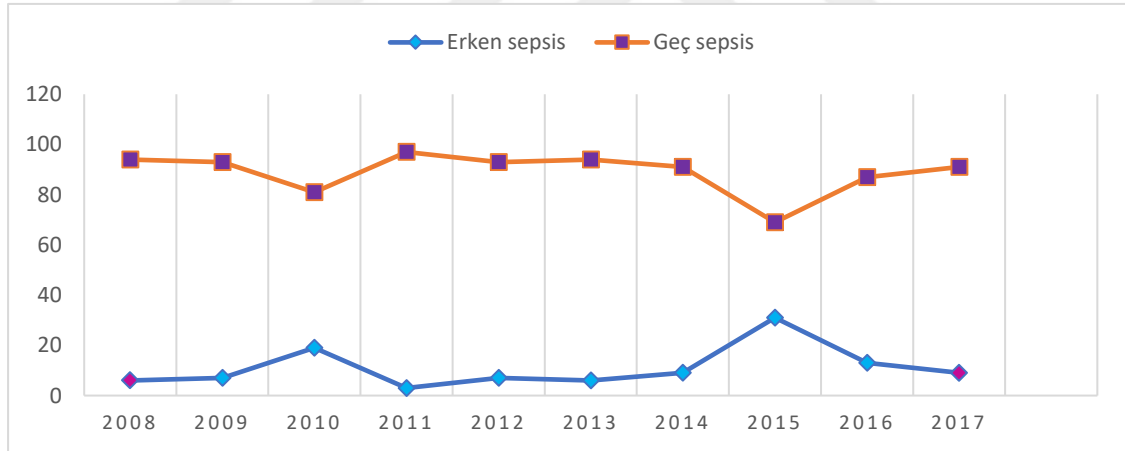
		Yatış süresi (gün)		P
		Ort \pm SS	Medyan	
Sepsis	Erken	36,2 \pm 20,6	11,5	0,00
	Geç	112,4 \pm 22,4	47	
Sonuç	Şifa	109,35 \pm 21	47	0,78
	Sevk	105,57 \pm 24,56	42	
	Ex	80 \pm 21,90	34	

Sepsis gruplarıyla yatış süreleri karşılaştırıldığında, geç sepsiste bebeklerin yatış süresi erken sepsise göre yüksek saptanarak, istatistiksel anlam kazandı ($p<0,05$).

Yatış süreleri ile sepsis sonuçları arasında (şifa,sevk ve ex oranlarıyla) anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 22. Yıllar içerisindeki üreme sayılarının sepsis gruplarına göre dağılımı

Sepsis	Yıllara göre üreme sayısı										
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Toplam
Erken	2 (%6)	2 (%7)	4 (%19)	1 (%3)	3 (%7)	3 (%6)	3 (%9)	5 (%31)	2 %13)	5 (%9)	30 (%9)
Geç	29 (%94)	26 (%93)	17 (%81)	39 (%97)	42 (%93)	49 (%94)	30 (%91)	11 (%69)	13 (%87)	4 (%91)	302 (%91)



Şekil 8. Yıllara göre sepsis gruplarında üremelerin dağılımı

Tablo 23.Yıllara göre üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizmler	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Toplam
KNS	13 %45	20 %71	18 %85	29 %73	40 %89	42 %81	21 %64	12 %75	8 %53	40 %76	243 %73
S. aureus	0 %0	4 %14	0 %0	3 %4	0 %0	6 %12	4 %12	1 %6	0 %0	7 %13	23 %7
Enterobacter	1 %3	0 %0	0 %0	0 %0	2 %4	0 %0	0 %0	1 %6	1 %7	0 %0	5 %1,5
Serratia	6 %21	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	6 %1,8
Klebsiella	2 %7	0 %0	1 %4	0 %0	1 %2	1 %2	2 %6	0 %0	0 %0	1 %2	8 %2,4
E.coli	4 %14	1 %4	1 %5	1 %3	0 %0	2 %4	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	9 %2,7
GBS	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	1 %3	0 %0	0 %0	0 %0	1 %0,3
Pseudomonas aeruginosa	0 %0	1 %4	0 %0	1 %3	0 %0	0 %0	1 %3	0 %0	0 %0	1 %2	4 %1,2
Enterococcus	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	2 %6	0 %0	2 %13	1 %2	5 %1,5
Candida türleri	0 %0	1 %4	0 %0	6 %15	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	2 %13	1 %2	10 %3
Gram negatif basil	1 %3	0 %0	1 %5	1 %3	1 %2	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	4 %1,2
Streptokoklar	2 %7	1 %4	0 %0	0 %0	1 %2	1 %2	1 %3	1 %6	1 %7	1 %2	9 %2,7
Diğerleri*	0 %0	0 %0	0 %0	1 %3	0 %0	0 %0	1 %3	1 %6	1 %7	1 %2	5 %1,5

Diğerleri* : Moraxella, Pasteurella, Gram pozitif çomak, Rothia mucilogenesa

10 yıllık süreç içerisinde mikroorganizmaların dağılımını değerlendirdiğimizde üremlerin %73'ünü (n=243) KNS teşkil ettiği ve bunu 2.sırada S.Aureus'un %7 (n=23) izlediği saptandı. 2008 yılında Serratia (%15) , 2011 yılında ise Candida (%15) salgını yaşandığı tespit edildi.

Tablo 24. Sepsis gruplarına göre etken patojenlerin değerlendirilmesi

Mikroorganizma	Erken sepsis	Geç sepsis	Total	P
KNS	18 (%60)	225 (%74,5)	243 (%73,1)	0,00
S.aureus	4 (%13,3)	19 (%6,3)	23 (%6,9)	0,00
Enterobacter	0 (%0)	5 (%1,7)	5 (%1,5)	0,01
Serratia	0 (%0)	6 (%2)	6(%1,8)	0,09
Klebsiella	2 (%7)	6 (%2)	8 (%2,4)	0,02
E.coli	1 (%3,3)	8(%2,6)	9 (%2,7)	0,03
GBS	1 (%3,3)	0 (%0)	1 (%0,3)	0,07
Pseudomonas aeruginosa	0 (%0)	4 (%1,3)	4 (%1,2)	0,09
Enterococcus	0 (%0)	5 (%1,6)	5 (%1,5)	0,00
Candida türleri	0 (%0)	10 (%3,3)	10 (%3)	0,00
Gram negatif basil	1 (%3,3)	3 (%1)	4 (%1,2)	0,03
Streptokoklar	1 (%3,3)	8 (%2,6)	9 (%2,7)	0,00
Diğerleri	2 (%6,6)	3 (%1)	5 (%2)	0,05

Mikroorganizmaların sepsis gruplarına göre dağılımında geç sepsiste sırasıyla KNS, S.aureus, Candida, E.coli ve Streptokoklar, erken sepsiste ise KNS, S.aureus , Klebsiella oranları yüksek saptandı. Sepsis gruplarıyla patojenler karşılaştırıldığında erken sepsis grubunda S.aureus, Klebsiella ve E. coli , geç sepsis grubundaysa KNS, Enterobakter, Candida ve Enterococcus yüksek saptanarak istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

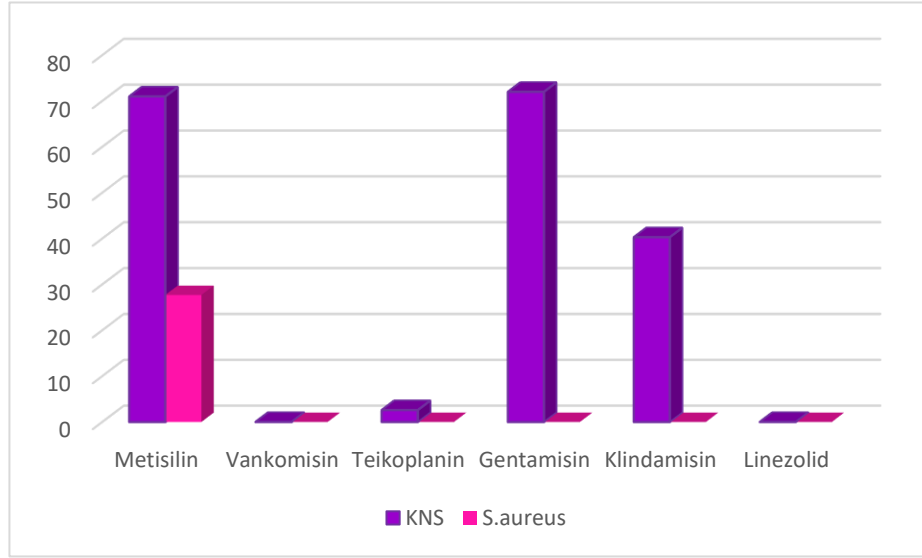
Serratia ve Pseudomonas aeruginosa geç sepsiste yüksek oranda saptanmakla beraber p değerleri istatistiksel anlama ulaşamadı ($p>0,05$)

Tablo 25. Stafilokokların antibiyotik direnç oranı

Mikroorganizma	Metisilin	Vankomisin	Teikoplanin	Gentamisin	Klindamisin	Linezolid
	Direnç	Direnç	Direnç	Direnç	Direnç	Direnç
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
KNS	133/188 %71	0/241 %0	6/233 %2,6	26/36 %72	94/233 %40,3	0/195 %0
S.aureus	5/18 %27,7	0/23 %0	0/23 %0	0/4 %0	0/20 %0	0/21 %0

KNS'nin %71 (n=133) metisiline, %72 (n=26) gentamisine, %40,3 (n=94) klindamisine ve %2,6 (n=6) teikoplanine direnç saptandı. KNS'nin hiçbirinde vankomisine ve linezolide direnç saptanmadı.

S. aureusun %27,7 (n=5) metisiline direnci varken , gentamisin ,teikoplanin, klindamisin, vankomisin ve linezolide direnci saptanmadı.



Şekil 9. Stafilkokların antibiyotik direnç oranı

Tablo 26. Gram negatif enterik bakterilerin antibiyotik direnç oranı

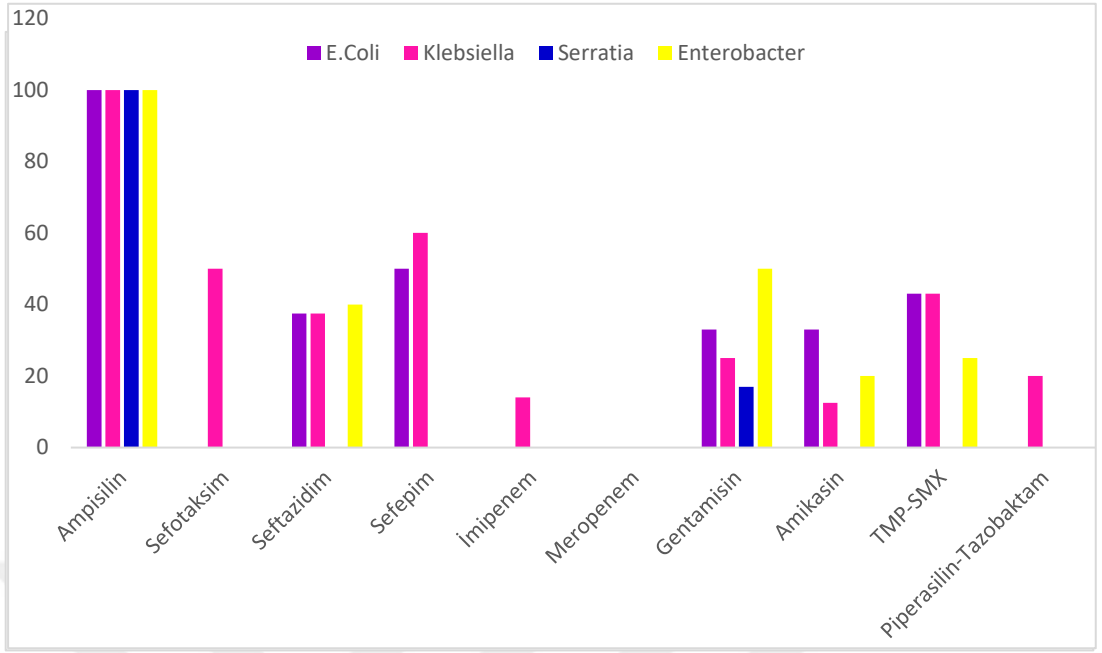
Mikroorganizma	Ampisilin	Sefotaksim	Seftazidim	Sefepim	İmipenem	Meropenem	Gentamisin	Amikasin	TMP-SMX	Piperasillin-Tazobakta
	n (%)	n(%)	n (%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n (%)	n(%)	n(%)
E.coli	9/9 %100	0/6 %0	3/8 %37,5	1/2 %50	0/9 %0	0/3 %0	3/9 %33	3/9 %33	3/7 %43	0/6 %0
Klebsiella	8/8 %100	3/6 %50	3/8 %37,5	3/5 %60	1/7 %14	0/3 %0	2/8 %25	1/8 %12,5	3/7 %43	1/5 %20
Serratia	6/6 %100	0/6 %0	0/3 %0	0/4 %0	0/6 %0	0/1 %0	1/6 %17	0/6 %0	0/6 %0	0/5 %0
Enterobacter	4/4 %100	0/1 %0	2/5 %40	0/2 %0	0/5 %0	0/3 %0	2/4 %50	1/5 %20	1/4 %25	0/4 %0

E.coli'nin 100%'ü (n=9) ampisiline, %50'si (1) sefepime, %43'ü (n=3) trimetoprim-sulfametoksazola, %37,5'u (n=3) seftazidime, %33'ü (n=3) amikaside, %33'ü (n=3) gentamisine dirençli iken, sefotaksim, imipenem, meropenem ve piperasilin-tazobaktama %100 duyarlı saptandı.

Klebsiella'nın %100'ü (n=7) ampisiline, %60'ı (n=3) sefepime, %50'si (n=3) sefotaksime, %43'ü (n=3) trimetoprim-sulfametoksazola dirençli saptandı. Ayrıca seftazidime %37,5 (n=3), gentamisine %25 (n=2), piperasilin-tazobaktama %20 (n=1), imipeneme %14 (n=1), amikaside %12,5 (n=1) direnç saptandı. Klebsiella türlerinin hepsi meropeneme %100 duyarlı saptandı.

Serratia'ların hepsi %100 (n=6) ampisiline dirençli saptandı. %17'sinde (n=1) gentamisine direnç varken, sefotaksim, seftazidim, imipenem, meropenem, trimetoprim-sulfametoksazol, piperasilin-tazobaktam, sefepim ve amikaside direnç saptanmadı.

Enterobacter türlerinin hepsinde %100 (n=4) ampisiline, yarısında %50 (n=2) gentamisine direnç saptandı. Ayrıca %40'ında (n=2) seftazidime, %25'inde (n=1) trimetoprim-sulfametoksazola, %20'sinde (n=1) amikaside direnci varken sefotaksim, sefepim, imipenem, meropenem ve piperasilin-tazobaktama direnç saptanmadı.



Şekil 10. Gram negatif bakterilerin dirençleri

5.TARTIŞMA

Gelişmekte olan anne ve yenidoğan sağlık hizmetleri ve yoğun bakım yönetimine karşın neonatal sepsis, yenidoğan ölümlerinin başlıca nedenlerinden olmaya devam etmektedir. Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) verilerine göre 2018 yılında 4 milyon bebeğin hayatının ilk yılında ölümü gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu veriler doğrultusunda yılda 2,5 milyon yenidoğanın öldüğü, dünya çapında her 1000 canlı doğumda 18 ölüm olduğu düşünülmektedir. Ölüm nedenleri arasında, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde, yenidoğan sepsisinin ilk sırada olduğu gösterilmiştir (109). Ayrıca yenidoğan sepsisine bağlı her 10 ölümden 3'nün dirençli patojenlerden kaynaklandığı bildirmektedir (110). Özellikle son yıllarda antibiyotik tüketimindeki artış ve antibiyotiklere dirençli patojen mikroorganizmaların çoğalması neonatoloji alanında önemli sorun teşkil etmektedir. Yenidoğan sepsisinde etken patojenler enfeksiyonun başlangıç zamanına ve coğrafi bölgeye göre değişkenlik göstermektedir. Bu sebepten yenidoğan sepsisi ile ilişkili bakteri profilini tanımak ve uygun antibiyotik tedavi seçeneklerini belirlemek için artan antibiyotik dirençleri hakkında bilgilerin kazanılması, yenidoğan morbidite ve mortalite sorunlarıyla baş etmede oldukça önemlidir.

Yenidoğan sepsisine özgül semptomların olmaması ve birçok diğer enfeksiyon dışı durumlarda da benzer semptomların varlığı sepsis tanısını zorlaştırmaktadır. Risk faktörlerini belirleyerek yenidoğan sepsisini erken tanımak oldukça önemlidir. Olası etken organizmalar göz önünde bulundurularak uygun antibiyotik tedavisinin hızlıca başlanması mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Biz çalışmamızda sepsis için risk faktörlerini değerlendirip, patojen etken organizmaların ve antibiyotik direncinin yıllar içerisindeki değişimini belirleyerek ünitemiz için uygun tedaviyi planlamayı hedefledik.

Yenidoğan sepsisi insidansı 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmiştir (24). Gelişmekte olan ülkelerde ise bu rakam 49-170'e kadar yükselebilmektedir (2,3,10,20). Çalışmamızda 10 yıllık süreçte kanıtlanmış sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 15,2 saptandı. Tüm yıllar için tek tek değerlendirdiğimizde ise 2008 yılında

1000 canlı doğumda sepsis insidansını 18,9 ; 2009'da 9,4 ; 2010 yılında 15,5; 2011'de 22,2; 2012'de 17,5; 2013'de 22,4; 2014'de 11; 2015'de 3,2; 2016'da 4,2; 2017'de ise 24,4 bulduk. 2015 ve 2016 yıllarında sepsis insidansındaki belirgin düşüşün kliniğimizin yeniden yapılandırılması zamanı o yıllara ait bazı verilerin kaybolmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yenidoğan sepsis başlangıç zamanına göre erken ve geç olmak üzere iki grup şeklinde sınıflandırılmaktadır. İlk 72 saat içinde meydana gelen sepsis erken başlangıçlı sepsis, yaşamın 4-30. günlerinde tanı alan sepsis ise geç başlangıçlı sepsis olarak tanımlanmaktadır. Bu konuda görüş birliği olmamakla beraber bazı kaynaklarda ilk 7 günde ortaya çıkan sepsis erken başlangıçlı, 7 günden sonra tanı alan sepsis için ise geç başlangıçlı sepsis olarak sınıflandırılır (9-13). Çalışmamızda postnatal ilk 3 günde tanı alan sepsis olgularını erken neonatal sepsis, 4-30. günlerde tanı alan sepsis olgularını ise geç neonatal sepsis olarak tanımladık. 10 yıllık verilerin retrospektif incelendiği çalışmamızda 250 kanıtlanmış sepsis olgularının %88'ini GNS, %12'sini ENS olarak saptadık. Çalışmamızda GNS olgularının ENS'den yüksek saptanması yapılan diğer çalışmalar ile benzer sonuçlar göstermektedir.

Özdemir ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada 2014-2015 yıllarında 121 sepsis tanılı bebek incelenmiş, bebeklerin %29,7'sinde erken sepsis, %70,3'ünde ise geç sepsis geliştiğini saptamışlar (158).

Gümüş ve ark.'larının 2015-2018 yıllarında 237 kültür pozitif olgu ile yaptıkları çalışmada ENS oranı %36,7, GNS oranı ise %63,3 saptanmıştır (144).

İsviçre'de yapılan çalışmada 429 kanıtlanmış sepsis olgusu incelenmiş, tüm olguların %20'sinin ENS, %80'inin ise GNS olduğu saptanmıştır (155).

Çin'de yapılan benzer bir çalışmada Guo ve ark.'ları 2011-2017 yıllarındaki sepsis tanılı bebekleri değerlendirilmiştir. 297'si kanıtlanmış sepsis olan olguların %28'sinde enfeksiyon bulguları ilk 3 günde, %72'sinde ise 4-30.günlerde gelişmiş ve geç başlangıçlı sepsis oranının yüksek olduğu saptanmıştır (147).

Hindistan, Çin ve İngiltere'de yapılan benzer çalışmalarda da geç başlangıçlı sepsis erken başlangıçlı sepsisten daha fazla saptanmıştır (111-113).

Yenidoğan sepsisi term bebeklerde erkeklerde kızlara oranla 2 kat daha fazla görülmektedir (47,108). Çalışmamızda 137 olgu (%54,8) erkek, 113 olgu (%45,2) ise kız olarak saptandı. Erkeklerin kızlara oranı 1,2 saptandı. Erkeklerin kızlara oranla yüksek saptanması diğer çalışmalardaki veriler ile uyumlu bulundu. Ülkemizde Kara ve Bozkurt'un yaptığı çalışmalarda sırasıyla erkekler tüm sepsis tanılı olguların %53,8 ve %52,2'sini oluşturmuştur (143,144). Li ve ark.'larının yaptığı çalışmada sepsis tanısı alan bebeklerin %56,6'sını, Guo ve ark.'larının çalışmasında %63'ünü, Yadav ve ark.'larının çalışmasında %52,3'ünü erkekler oluşturarak kızlara göre yüksek saptanmıştır (147,148,156).

Prematürelilik ve düşük doğum ağırlığı hem erken hem de geç sepsis için en yüksek risk faktörlerindedir. Prematüre düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sepsis riskinin term bebeklere göre 3-10 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (35). Çalışmamızda olguların %20,4'ü term, %79,6'sı preterm bebeklerdi. Prematüre bebekler term bebeklerden 4 kat daha fazlaydı. Çalışmamızda hem ENS, hem GNS'de prematüre bebeklerin oranı yüksek saptandı.

Çalışmamızda olguların %23,6'sı doğum ağırlığı >2500gr, %76,4'ü ise düşük doğum ağırlıklı bebeklerdi (<2500gr). Erken sepsiste doğum ağırlığı >2500 gr ve 2500-1500 gr, geç sepsis grubunda ise ÇDDA (<1500 gr) ve ÇÇDDA (<1000 gr) bebeklerin oranı anlamlı yüksek saptandı. ÇDDA ve ÇÇDDA bebeklerin bağışıklık sisteminin daha yetersiz olması, yaşama olanağını artırmak için hastanede daha uzun süre kalma gereksinimi ve uygulanan invaziv girişimlerin bu bebeklerde geç başlangıçlı enfeksiyona zemin hazırladığını göstermiştir. Çalışmamızda da literatür bilgilerine uygun şekilde ÇDDA ve ÇÇDDA bebeklerin GNS grubu için yüksek risk faktörü olduğunu belirledik.

Çalışmalarda doğum eyleminin erken başlaması, peripartum ateş, EMR, koryoamniyonit ve doğum kanalında GBS kolonizasyonu ENS için başlıca risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (10,32). 18 saatden uzun süren EMR ve koryoamniyonit varlığında erken sepsis riskinin 10 kat arttığı gösterilmiştir (114). Çalışmamızda tüm olguların %18'inde EMR saptadık ve literatür verilerine benzer olarak erken sepsis grubunda EMR'nin geç sepsis grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu gösterdik.

Maternal risk faktörlerinden preeklampsinin neonatal morbidite ve mortalitesinde önemli rolü olduğu bildirilmektedir. Preeklampside fetüsü ve dolayısıyla yenidoğanı etkileyen temel sorunun uteroplasental iskemi olduğu açıklanmıştır. Literatürde preeklampsinin yenidoğan bebekler üzerinde en önemli etkileri prematürite, intrauterin büyüme geriliği, oligohidramniyoz, düşük doğum ağırlığı ve fetal ölüm olduğu bildirilmiştir (123). Hindistan’da yapılan çalışmada preeklampsinin prematüre ve neonatal mortaliteye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (124). Ayrıca RDS patofizyolojisinde rol oynayan VEGF ve sFLT-1 gibi faktörlerin preeklampside artmasıyla preeklampsili anne bebeklerinde RDS riskinin artması arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (125,126). Preeklamptik anne bebeklerinde neonatal sepsis sıklığı net olmamakla beraber, bazı çalışmalarda preeklampsi ve sepsis arasında ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (127). Çalışmamızda olguların 55’i (%22) preeklamptik anne bebeği idi. Geç sepsiste preeklampsi oranı (%24) erken sepsis grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.

Literatürde annenin gebelik sırasında kronik hastalığı ve anne yaşının 18 yaşından küçük ve 40 yaşından büyük olmasının neonatal sepsis riskini artırdığına dair bilgiler mevcuttur (21). Gündüz ve ark.’ları ileri maternal yaştaki (>40yaş) gebelerde kronik hipertansiyon, preeklampsi, GDM ve sezaryen oranlarının yüksek saptanması sonucunda maternal ve perinatal morbidite ve mortalite riskinin arttığını göstermişler (128). Çalışmamızda 35 yaş üzeri anneler tüm olguların %11,6’sını oluşturdu. Gebelik sırasında kronik hastalığı bulunan anne sayısı ise 63 (%19) saptandı. Maternal yaş ve kronik hastalık oranları geç sepsis grubunda yüksek saptanarak istatistiksel anlama ulaştı.

Endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, arteriyel ve venöz kateter kullanımı gibi invaziv işlemler, uzun süreli TPN literatürde bilinen neonatal sepsis riskini artıran faktörlerdir. Ayrıca artan antibiyotik kullanımı ve giderek yaygınlaşan dirençli patojenler de sepsis riskini önemli oranda artırmaktadır. Literatürde ÇDDA ve ÇÇDDA prematüre bebeklerde geç sepsis sıklığının yüksek olması bu nedenlerle açıklanmaktadır (3,8,10,11,15,23,34).

Almanya ve Çin’de yapılan çalışmalarda da invaziv ventilatör, santral kateter ve uzun süreli TPN’nin geç başlangıçlı sepsise neden olan önemli faktörler olduğu

gösterilmiştir (115,116). Çalışmamızda kateter kullanımı %96, kan transfüzyonu %75,5 ve mekanik ventilasyon oranları %73,2 olarak geç sepsis grubunda anlamlı oranda yüksek saptandı. TPN oranları geç sepsis grubunda yüksek olsa da anlamlı ilişki saptamadık. Çalışmamızda hastanede ortalama yatış süresini erken sepsis için 11,5 gün, geç sepsis için 47 gün saptadık ve hastanede yatış süresinin uzamasıyla geç sepsis arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdik.

Softik ve ark.'larının Bosna Hersek'de yaptıkları çalışmada hastanede yatış süresinin uzaması, mekanik ventilasyon desteği, santral venöz kateter varlığı, ÇDDA (<1500gr) ve ileri derecede prematürelilik (<28Gh) ile geç sepsis grubu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (146).

L.M.S.De Souza Rugolo ve ark.'larının Brezilyada yaptıkları çok merkezli çalışmada GNS riskini artıran faktörler olarak mekanik ventilasyon, santral venöz kateter ve TPN'nin anlamlı ilişkisi gösterilmiştir (133). Çalışmada ÇDDA bebeklerde geç sepsis sıklığının yüksek olduğu, bunun ise bu bebekleri yaşatmak için YYBÜ'lerde yapılan rutin uygulamalara bağlı olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da literatürdeki verilere uygun olarak, uzun süre hastanede yatış, mekanik ventilasyon ve santral venöz kateter geç sepsis grubunda yüksek olup istatistiksel anlamlı ilişkiye ulaştı.

Doğum şekliyle yenidoğan sepsisi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur. Sezaryen ile doğmuş bebeklerin annenin normal vajinal florası ile temas etmedikleri, normal vajinal yolla doğan bebeklere göre hastanede daha uzun kaldıkları ve emzirmeye geç başladıkları bildirilmiştir (117,118). C/S doğumdan sonra emzirmeye geç başlanması bebeği patojen mikroorganizmalara karşı savunmada önemli role sahip olan kolostrumun koruyucu etkisinden yoksun bırakır. Bu nedenle emzirmeye geç başlanmanın neonatal sepsis riskini arttırdığı ve aksine birkaç saat içinde emzirmeye başlanmanın ise neonatal ölümlerin %33'ünü önleyebileceği bildirilmiştir (119). Utomo, yaptığı çalışmada sezaryen doğumun neonatal sepsis gelişmesinde anlamlı risk faktörü olduğunu saptamıştır (120). Siakwa ve ark.'ları ise yaptığı çalışmada doğum şeklinin neonatal sepsis ile ilişkili olmadığını bulmuşlar (121). Literatürde sezaryen doğumun 32. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde neonatal sepsis riskini yükselttiğine dair bilgiler mevcuttur (122). Dolayısıyla gebelik haftası

düştükçe sezaryen doğum oranı da artıyor. Hastanemizin 3.düzey olması ve olgularımızın büyük bir kısmını prematüre bebekler oluşturduğundan sezaryen doğum oranımız yüksek olup %88,4 saptandı. Hem ENS, hem GNS gruplarında sezaryen doğum yüksek saptansa da, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

Ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmalarda da prematüre ve düşük doğum ağırlığının sepsis için en önemli risk faktörlerinden olduğu gösterilmiş ve çalışmamızla uyumlu sonuçlar bildirilmiştir.

Gümüş ve ark.'larının çalışmasında preterm bebekler %76, term bebekler %24 saptanmıştır. Sepsis olgularının %37,3'ü doğum ağırlığı >2500 gr olan , %62,7'si ise düşük doğum ağırlıklı bebeklerden oluşmuştur (144).

Kara ve ark.'larının çalışmasında ise preterm bebekler %67,3, term bebekler ise %32,7 oranında saptanmıştır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin tüm olguların %71,2'sini oluşturarak yüksek oranda saptandığı gösterilmiştir (145).

I.Softic ve ark.'larının Bosna Hersek'de 59'u kanıtlanmış olmakla 200 neonatal sepsis tanımlı olgular üzerinde yaptığı çalışmada preterm bebekler (%59,5) term bebeklere (%41,5) göre yüksek saptanmıştır (146).

Guo ve ark.'larının yaptığı çalışmada da preterm ve düşük doğum ağırlıklı olgular yüksek oranda saptanarak çalışmamızla benzer sonuçlar bulunmuştur (147). Çalışmada kanıtlanmış sepsis olguların %55'ini preterm ve ve %54'ünü düşük doğum ağırlıklı bebeklerin oluşturduğu gösterilmiştir.

Li ve ark.'larının kanıtlanmış sepsis olgularının 5 yıllık verilerini retrospektif olarak incelediği çalışmasında term (%51) ve preterm (%49) bebeklerin oranı birbirine çok yakın bulunmakla beraber, sepsis gruplarıyla karşılaştırdığında sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur (148). Çalışmada prematüre bebeklerde erken sepsis (%73,3), term bebeklerde ise geç sepsis oranı (%72,8) yüksek saptanmıştır. Doğum ağırlığı >2500 gr olan bebekler(%56,6) düşük doğum ağırlıklı bebeklerden (%43,4) yüksek saptanmıştır. Çalışmada preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve EMR'nin erken sepsis grubunda daha sık saptandığı ve önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.

Yenidoğan sepsisinin klinik bulgularını ve eşlik eden patolojileri değerlendirdiğimizde, olguların 180'inde (%76) sarılık, 162'sinde (%65,1) anemi, 140'ında (%56) RDS, 9'unda (%3,6) pnömotoraks saptadık. Sarılık, anemi, RDS ve İVK ile geç sepsis grubu arasında, pnömotoraksla ise erken sepsis grubu arasında anlamlı ilişki saptandı.

Çalışmamızda 10 yıllık süreçte 250 kanıtlanmış sepsis olgularımızın 40'ı ex oldu ve mortalite oranımız %16 saptandı. 2015 ve 2016 yıllarına ait kanıtlanmış sepsis olgularının diğer yıllara göre belirgin az olmasını verilerin bir kısmının kliniğimizin yeniden yapılandırılması sırasında kaybolmasından kaynaklandığını düşündük ve 8 yıllık (2015-2016 hariç) verilere göre hesapladığımızda mortalite oranını %16,7 saptadık. Ex olanların 22'si (%55) erken sepsis grubundan, 18'i (%45) ise geç sepsis grubundandı. Bu veriler doğrultusunda erken sepsiste mortalite oranını geç sepsise göre yüksek saptadık. Ex olan olguların %55'ini erkekler, %45'ini kızlar oluşturarak erkeklerin mortalite oranı kızlara göre yüksek saptandı. Prematürelilik ve ÇDDA mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Çalışmamızda ex olan bebeklerin sadece %20'si term bebeklerden oluşurken, prematüre bebeklerde bu oran %80 saptandı. Çalışmamızda özellikle <28 haftada doğan bebeklerde bu oran en yüksek (%30) saptanarak, ileri derecede prematürelilikle mortalite arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdik. Ex olan bebeklerin %75'ini ÇDDA ve ÇÇDDA bebekler oluşturdu. Özellikle <1000 gr doğan bebeklerde mortalite oranını %70 en yüksek saptadık.

Meshram ve ark'ları 455 klinik sepsis tanılı yenidoğanlar üzerinde yaptığı çalışmada mortalite oranını %38,24 saptamışlar (129). ENS grubunda bu oran %46,53 ve GNS grubunda %31,62 olarak, çalışmamızdaki gibi erken sepsiste mortalite oranının geç sepsise göre anlamlı yüksek olduğunu göstermişler. Ex olan bebekler arasında %66,7 (116/174) oranda erkekler kızlara göre yüksek saptanarak erkek cinsiyet ile mortalite ilişkisinin arttığını göstermişler. Çalışmada düşük doğum ağırlıklı bebekler ex olan grubun %63,8'ini oluşturmuştur. Özellikle <1500 gr doğum ağırlığına sahip bebekler ile artan mortalite ilişkisini, bu bebeklerin olgunlaşmamış humoral ve hücrel bağışıklık sisteminin yanı sıra, uzun süre hastaneye yatış eğiliminin olması ve artan nozokomiyal enfeksiyon riskinden kaynaklanmasıyla açıklamışlar.

Hornik ve ark.'larının Amerika'da 14 yıllık izlemde 108.000'den fazla ÇDDA bebekler üzerinde yaptığı çalışmada 1032 bebek erken sepsis, 12204 bebek ise geç sepsis tanısı almıştır (130). Hem erken hem geç sepsis grubunda mortalite oranı (%25,9/15,1) kültür negatif grubdan (%11,3/8,5) yüksek bulunmuştur. ÇDDA bebekler tekbaşına neonatal mortalitenin önemli nedenlerinden olmakla beraber, çalışmada neonatal sepsis tanılı bebeklerin kültür negatif bebeklere göre mortalitesinin yüksek saptandığı gösterilmiştir. Ayrıca doğum tartısı azaldıkça neonatal sepsis sıklığı ve mortalitesinin arttığı bildirilmiştir .

Hindistan'da 54'ü kanıtlanmış sepsis olmakla 183 neonatal sepsis tanılı bebeklerde yapılan çalışmada preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, mekanik ventilasyon, dirençli patojenler ve erken sepsisin artmış mortalite sıklığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (134).

Literatürde preterm ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların neonatal sepsis mortalitesini arttırdığını gösteren benzer çalışmalar da mevcuttur (131,132).

Yenidoğan sepsisine sebep olan mikroorganizmalar ülkeden ülkeye farklılık göstermekle beraber, aynı ülkelerde, hatta aynı ünitelerde bile farklı zaman dilimlerinde değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde erken neonatal sepsise sebep olan en sık etkenler GBS ve E.coli, daha az sıklıkta ise L.monocytogenes, stafilkoklar ve gram negatif enterik basiller olduğu gösterilmiştir (26) . Geç sepsiste ise özellikle gelişmiş ülkelerde KNS en sık görülen etken olarak bildirilse de, E.coli, Klebsiella ve Pseudomonas gibi gram negatif basillerin yüksek saptandığı üniteler de mevcuttur (37).

Çalışmamızdaki kanıtlanmış sepsis olgularımızın bir kısmında birden fazla sepsis atağı mevcuttu. Tüm sepsis atakları anındaki kültürleri değerlendirdik ve bazı olgularda birden fazla üremeye rastladık. 24 olgu kültürde üreme olmasına karşın herhangi bir klinik belirti ve laboratuvar bulgunun olmaması nedeniyle bulaş olarak kabul edildi ve çalışma dışı bırakıldı. Üreme olan kültürlerdeki bulaş oranı %8,7 saptandı. Bulaş olgularınının 20'si KNS, diğer 4 etken ise Streptokoklardı. Toplam 250 kanıtlanmış sepsis olgularımızda 332 üreme saptadık. Üremelerin 243'ünü KNS (%73), 23'ünü S.aureus (%7), 10'unu Candida türleri (%3), 9'unu E.coli (%2,7), 9'unu Streptokoklar (%2,7), 8'ini Klebsiella (%2,4), 6'sını Serratia spp. (%1,8), 5'ini

Enterococcus (%1,5), 5'ini diğeri (Moraxella, Pasteurella, Gram pozitif çomak, Rothia mucilogenesa), 4'ünü Pseudomonas aeruginosa (%1,2), 4'ünü gram negatif basiller (%1,2) ve 1'ini GBS (%0,3) oluşturdu. Etkenlerin %86'sını gram pozitif bakteriler, %11'ini gram negatif bakteriler ve %3'nü ise Candida enfeksiyonu oluşturdu. Etiyopya ve Çin'de yapılan çalışmalarda da neonatal sepsiste gram pozitif bakterilerin gram negatif ve fungal bakterilerden yüksek saptandığı gösterilmiştir (138,139). 10 yıllık verilerde üremelerin yıllara göre dağılımını değerlendirdiğimizde KNS tüm yıllarda ünitemizde sepsise neden olan etkenler arasında ilk sıradayken, 2008 yılından başlayarak E.coli ve gram negatif basillerin azaldığını ve son 4 yıldaysa hiç rastlanmadığını saptadık. Bunların aksine Enterococcusun ünitemizde son yıllarda artış gösterdiğini saptadık. 2008 yılında eşzamanlı olarak 6 olguda Serratia üremesinin olması ve yine 2012 yılında aynı zaman diliminde 6 bebekte Candida üremesi, ünitemizde 2008 ve 2012 yıllarında yaşanan Serratia ve Candida salgınlarını gösterdi. Sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri alınmasıyla 2008'den sonraki 9 yılda ünitemizde Serratia üremesi bir daha olmamış, Candida enfeksiyonu ise 2012 yılından sonra önemli ölçüde azalmıştır.

Çalışmamızda erken sepsise neden olan etkenler ilk sırada %60 oranla KNS saptandı ve sırasıyla S.aureus (%13,3), Klebsiella (%7) onu izledi. 10 yıllık verilerde erken sepsise neden olan etkenler arasında Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Enterobacter, Enterococcus ve Candidaya rastlamadık. GNS'de ilk ve ikinci sırada ENS'de olduğu gibi KNS (%74,5), S.aureus (%6,3) yüksek saptandı. GNS'ye sebep olan etkenler arasında Candida türleri (%3,3) üçüncü sırada yüksek saptandı ve sırasıyla E.coli, Streptokoklar, Klebsiella, Serratia ve Enterobacter onu izledi. Çalışmamızda hem erken hem geç sepsis grubunda KNS'nin gram pozitif bakteriler arasında yüksek saptanması Asya ve diğer gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçlarıyla tutarlı saptandı (139,140,141).

Ünitemizde 2002-2007 yıllarının verileri doğrultusunda yapılan, 180 kanıtlanmış sepsis olgusunu kapsayan benzer çalışmada sepsise neden olan etkenler sırasıyla KNS %42,8, S.aureus %16,1, Klebsiella %13,9, Serratia %6,7, Candida %4,4, Pseudomonas aeruginosa %3,9, Streptokoklar %3,9, gram negatif basiller %3,3, E.coli %2,2, L.monocytogenes %0,6 saptanmıştır. 6 yıllık izlemde 7 olgu bulaş olarak değerlendirilmiş ve bulaşlar üreme olan kültürlerin %3,7'sini oluştururken, 42 olgu ex

olmuş ve mortalite oranı %23,2 olarak belirlenmiştir. Çalışmada ENS'de ilk sırada Klebsiella %29, ikinci sırada KNS %25,3 ve üçüncü sırada S.aureus %18,3 yüksek saptanmıştır (157). GNS'de sırasıyla KNS %54,1, S.aureus %14,7 ve Serratia %9,2 yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi 2002-2007 yıllarında da ünitemizde yenidoğan sepsisine sebep olan en sık etken KNS, ikinci sırada ise S.aureus olsa da , erken ve geç sepsis gruplarına göre mikroorganizmaların dağılımının yıllar içinde farklılık gösterdiğini saptadık. Çalışmamızda hem erken hem geç sepsis olgularının üremelerinde en yüksek KNS saptanırken, 2002-2007 verilerinde ünitemizde erken sepsise neden olan etkenler arasında Klebsiella ilk sırada saptanmıştır. Yine 2002-2007 yıllarında ünitemizde Serratia enfeksiyonları geç sepsise neden olan etkenler arasında üçüncü sırada saptanırken çalışmamızda Candida türleri üçüncü sırada bulundu. Bu farklılıklar mikroorganizmaların farklı coğrafi bölgelerde olduğu gibi aynı bölgede, hatta aynı ünite de yıllar içerisinde değişkenlik gösterebileceğinden kaynaklanmaktadır. Son 10 yılda üremelerin sadece 1'inde GBS saptarken, L.monocytogenes'e hiç rastlamadık. 2008 yılındaki salgından sonra Serratia enfeksiyonu ünitemizde saptanmazken, Klebsiella üremelerinin sayı belirgin azaldı. S.aureus sıklığında göze çarpan bir değişiklik olmamasına karşın KNS'nin giderek arttığını saptadık. Ünitemizdeki 17 yıllık verileri birlikte değerlendirdiğimizde GBS, L.monocytogenes, Klebsiella, Serratia enfeksiyonlarının yıllar içinde önemli oranda azaldığını, KNS'nin ise yıllar içindeki artışının ünitemizde yenidoğan enfeksiyonları için önemli sorun teşkil ettiğini saptadık.

Barbaros ve ark.'ları yaptıkları çalışmada gebe kadınlarda ve yenidoğanlarda GBS sıklığı insidansını incelemiştir (162). Çalışma 2002 Ocak ve 2003 Mart arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Bakırköy SSK hastanesinde doğum servisinde toplam 300 gebe kadın ve yenidoğanlarda prospektif olarak yapılmıştır. Toplam 24 kadında ve 2 yenidoğanda GBS izole edilmiş, kolonizasyon oranı %8 saptanmıştır. Çalışmada izolatların hiçbirinin penisiline direnci yokken, eritromisin ve klindamisine %20 dirençli olduğunu saptayarak gebe kadınlarda GBS enfeksiyonun tedavisinde penisilinin etkili olduğunu göstermişler.

KNS'nin neden olduğu enfeksiyonlar özellikle son yıllarda hem gelişmiş hem gelişmekte olan ülkelerde ciddi sorun oluşturmaktadır. İnsan vücudunun normal florasında en sık izole edilen KNS'nin daha olgunlaşmamış bağışıklık sistemine sahip

olan yenidoğanlarda, özellikle de ÇDDA ve ÇÇDDA prematüre bebeklerde patojen enfeksiyonlardan sorumlu olduğu gösterilmiştir (135,136). Neonatoloji alanındaki gelişmelere bağlı olarak her yıl bu bebeklerin hayatta kalma oranı daha da artmaktadır. Bu bebeklerin yaşatılması için hastanede uzun süre yatmaları ve entübasyon, santral venöz kateter gibi invaziv işlemler sıklıkla gereklidir. KNS tıbbi cihazların ve malzemelerin yüzeylerine tutunarak biyofilm üretir ve böylece yaşamlarını uzun süre devam ettirirler (137). Bu nedenle kateterizasyon başta olmakla YYBÜ'lerde uygulanan invaziv işlemlerin KNS enfeksiyonun kaynağı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanılması normal florayı bozarak, patojen bakterilerin çoğalmasına yol açmaktadır. Bu faktörler KNS'nin yenidoğan sepsisine sebep olan etkenler arasında sıklığını arttırmaktadır. KNS sıklığını değerlendirirken önemli bir sorun da bakteriyemi ve kontaminasyon ayırımının zorluğundan kaynaklanmaktadır. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre ilk 48 saat içinde gönderilen 2'den fazla kültürde KNS üremesi ve başka bir enfeksiyon odağının olmaması halinde üreme gerçek bakteriyemi olarak kabul edilir (159). Ancak pratikte yenidoğanlardan, özellikle prematüre bebeklerden bu kadar fazla ve sık kan alınması zordur. Böyle durumlarda hastanın klinik bulguları ve laboratuvar parametreleri değerlendirilerek sonuca ulaşılmaya çalışılıyor ki, bu da etken/kontaminat ayırımını daha da zorlaştırıyor. KNS'nin gerçek bakteriyemi veya kontaminasyon ayırımı kararını vermek için önerilebilecek net bir yaklaşımın bulunmaması tüm dünyada bu sorunu daha karmaşık hale getirmektedir.

Ülkemizde yapılan birçok çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi KNS en sık izole edilen patojen olarak saptanmıştır. Trakya Üniversitesinde yapılan çalışmada 2006-2012 yıllarında YYBÜ'de yatan 32.gebelik haftasından önce doğan 232 bebek incelenmiş, 82 sepsis tanılı bebek saptanmıştır. 41 kanıtlanmış sepsis olgusunun üremeleri incelenmiş, hem erken hem geç sepsis grubunda en sık izole edilen patojen KNS %41 saptanmıştır (149). Çalışmada gram pozitif olguların (%54) gram negatif olgulardan yüksek olduğu gösterilmiştir. Candida enfeksiyonları tüm olguların %7'sinde saptanmıştır. 7 yıllık veriler incelendiğinde üremelerde GBS enfeksiyonuna hiç rastlanmadığı bildirilmiştir.

Turhan ve ark.'larının 2010-2011 yıllarında 351 neonatal sepsis tanılı bebekleri değerlendirdikleri çalışmada 167 kültürde üreme saptamışlar (150). Çalışmada tüm üremelerin %76'sı gram pozitif, %21'i gram negatif bakterilerden oluşmuştur. Üremelerin %65'ini KNS, %38'ini S.aureus ve %21'ni ise GBS oluşturmuştur. Candida enfeksiyonu ise %3 oranda saptanmıştır.

Fırat Üniversitesinde yapılan çalışmada 2013-2014 yıllarında YYBÜ'de yatan 128 yenidoğan incelenmiş, 40'ı kanıtlanmış olmakla 88 bebek sepsis tanısı almıştır (151). Çalışmada üremelerde en sık izole edilen patojen KNS olduğu ve bunu sırasıyla Klebsiella, A.baumani ve Pseudomonas aeruginosa izlediği gösterilmiştir. Candida tüm olguların %2,5'inde saptanmıştır. Kültür sonuçlarında GBS'ye rastlanmamıştır.

Bozkurt ve ark.'ları yaptıkları çalışmada üremelerin %65'ini gram pozitif bakterilerin, %35'ini ise gram negatif bakterilerin oluşturduğunu ve üremelerde ilk sırada KNS %49, ikinci sırada Klebsiella %20 ve üçüncü sıradaysa S.aureus %10 saptadıklarını bildirmişler (143).

İsveç'de yapılan çalışmada 1997-2017 tarihleri arasında kan veya BOS kültürleri pozitif olan 0-6 günlük bebekler retrospektif olarak incelenmiştir (160). Çalışmada 1997-2007 ve 2008-2017 tarihlerindeki sonuçlar karşılaştırılmıştır. 1997-2007 yılları arasında kanıtlanmış sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1,4 iken, 2008-2017 yıllarında sepsis insidansının 1000 canlı doğumda 0,9'a kadar azaldığı, ancak mortalite oranının (%7) değişmediği gösterilmiştir. Toplam 209 bebeğin değerlendirildiği çalışmada sepsis etkenleri sırasıyla GBS (%40, 84/209), S.aureus (%16, 33/209) ve E.coli (%9, 18/209) en yüksek saptanmıştır. İsveç'te yapılan benzer çalışmalardaki gibi bu çalışmada da yıllar içinde erken sepsis insidansının azaldığı, ancak GBS'nin halen yüksek saptandığı gösterilmiştir. Kültürlerinde GBS üreyen bebeklerin %62'sinin zamanında doğduğu ve ortalama doğum ağırlığının 3038 gr olduğu saptanmıştır. Tüm olguların %8,6'sında ise KNS üremiştir. KNS'nin etken olduğu tüm olgular prematüre bebeklerden oluşarak, ortalama doğum ağırlığı 843 gr saptanmıştır.

Hindistan'da yapılan çalışmada gram pozitif organizmaların izolyasyon oranları hem erken (%53,7) hem geç (%60) sepsis grubunda gram negatif organizmalara kıyasla yüksek saptanmıştır (134). Erken sepsis grubuna en sık sebep olan etken Klebsiella iken, geç sepsiste S.aureus olduğu bildirilmiştir.

Mısır'da 2013-2015 yıllarında erken neonatal sepsis tanısı alan olguların değerlendirildiği çalışmada en sık izole edilen bakterilerin KNS, ardından Klebsiella ve Serratia olduğu saptanmıştır (142).

L.M.S.De Souza Rugolo ve ark.'larının Brazilya'da geç sepsis tanılı ÇDDA bebeklerde yaptıkları çalışmada gram pozitif bakterilerin (%75,5) gram negatif bakterilerden (%15) ve mantar enfeksiyonlarından (%9,5) yüksek olduğunu göstermişler. Çalışmada izole edilen organizmalar arasında KNS %60, gram negatif bakteriler %15, S.aureus %12 oranla ilk üç sırada saptanmıştır (133).

Antibiyotik kullanımının yaygınlaşmasıyla neonatal sepsis mortalitesi önemli oranda azalmıştır. Ancak geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre ve sık kullanımı neonatal sepsise neden olan çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların gittikçe artmasına sebep olarak, tüm dünyada önemli sorun haline gelmiştir. Çalışmamızda en sık izole edilen KNS'nin metisiline %71, gentamisine %72, klindamisine %40,3 ve teikoplanine %2,6 direnç geliştirdiğini saptadık. KNS enfeksiyonlarının sebep olduğu tüm olgular vankomisin ve linezolide %100 duyarlılık gösterdi. S.aureusun direnç oranlarını incelediğimizde sadece metisiline %27,7 direnç geliştirdiğini, gentamisin, linezolid, klindamisin, teikoplanin ve vankomisine ise %100 duyarlı olduğunu saptadık. Stafilokokların hiçbirinde vankomisin ve linezolide direnç bulunmadı. Enterococcus üreyen olguların sadece 1'inde (%20) vankomisine direnç saptandı.

Gram negatif bakterilerde ise E.coli, Serratia, Enterobacter ve Klebsiella enfeksiyonlarının hepsi ampisiline %100 dirençliydi. E.coli, Serratia ve Enterobacter sefotaksime %100 duyarlıyken, Klebsiella enfeksiyonlarının yarısında (%50) sefotaksime karşı direnç vardı. P.aeruginosa olguları %25 oranla sadece sefotaksime karşı direnç geliştirdi. Seftazidim için direnç oranını E.coli ve Klebsiella için %37,5, Enterobacter için %40 saptadık. Serratia enfeksiyonlarında seftazidime direnç saptanmadı. Gram negatif bakterilerin seftazidime baktığımızda E.coli %50 ve Klebsiella %60 dirençliyken, Serratia ve Enterobacter %100 duyarlı saptandı. Gentamisin direnci E.coli'de %33, Klebsiella'da %25, Serratia'da %17, Enterobacter'de %50 bulunurken, Amikasin direnci E.colide %33, Klebsiella'da %12,5, Enterobacter'de ise %20 bulundu. Serratia enfeksiyonlarının hepsi amikasine duyarlıydı. TMP-SMX direnci E.coli ve Klebsiella'da %43, Enterobacter'de %25

saptanırken, Serratia'da direnç gelişmedi. E.coli, Serratia ve Enterobacter piperasilin-tazobaktama %100 duyarlıyken, Klebsiella %20 direnç geliştirdi. Çalışmamızda imipeneme karşı sadece Klebsiella olgularının %14'ü direnç geliştirenken, meropeneme karşı hiç dirençe rastlamadık.

Ünitemizde 2002-2007 yıllarında yapılan benzer çalışmada KNS ve S. aureusun metisillin direnci sırasıyla %58,6 ve %37,9 saptanmıştır (157). Gentamisin direnci KNS ve S.aureus'da %31'di. Stafilokokların hepsi vankomisine %100 duyarlıyken, meropenem direnci KNS'de %3,4, S.aureus'da ise %6,9 bulunmuştur. Gram negatif bakteriler değerlendirilmiş, ampisilin direnci E.Coli'de %50, Klebsiellada %88, Serratiada %91,7 gösterilmiştir. Amikasin direnci E. Coli'de %25, Klebsiella'da %13, Serratia'da %8,3 iken, gentamisin direnci E.coli'de %25, Klebsiella'da %24, Serratia'da ise %8,3 saptanmıştır. E.coli ve Klebsiella'da imipeneme karşı direnç gelişmezken, Serratia'da %8,3 oranda direnç gelişmiştir. Meropenem direnci E.Coli'de görülmezken, Klebsiella ve Serratia da %8 oranında görülmüştür. E.Coli sefotaksime %100 duyarlıyken, Klebsiella %16, Serratia %8 direnç geliştirmiştir.

2002-2017 yıllarındaki verileri birlikte değerlendirdiğimizde, ünitemizde KNS'nin metisilin (%58,6'dan %71'e) ve gentamisin (%31'den %72'e) direncinin yıllar içerisinde giderek arttığını saptadık. Bunun tam tersine S.aureus'da metisilin direnci (%37,7'den %27,7'e) azalmış, gentamisin direnci (%31'den %0'a) kaybolmuştu. 17 yıl içinde stafilokok enfeksiyonlarının hiçbirinde vankomisine karşı direnç gelişmedi. Vankomisine dirençli enterokok sadece 1 olguda saptandı. Gram negatif bakterilerin ampisilin direnci yıllar içinde artarak %100 dirence ulaştı. Sefotaksim direncinin özellikle Klebsiella üremelerinde (%16'dan %50'ye) arttığını gözlemledik. Gram negatif bakterilerin gentamisin direncinde hafif artış varken, amikasine karşı geliştirdiği dirençde farklılık saptanmadı. Yıllar içinde gram negatif organizmaların meropenem direncinin (%8'den %0'a) azalarak kaybolduğunu gösterdik. Bu veriler ışığında ünitemizde yıllar içinde mortalite oranının %23,3 den %16'ya kadar azaldığını saptadık.

Ülkemizde Gümüş ve ark.'larının yaptığı çalışmada KNS'nin ampisilin ve gentamisin direnci sırasıyla %75 ve %28,6 saptanmış, amikasine karşı direnç bulunmamıştır (144) . Gram pozitif organizmaların hepsi teikoplanin ve vankomisine

duyarlı saptanmıştır. Klebsiella üremelerinin hepsi ampisiline dirençliken, gentamisine %66,7, amikasine %78,3, meropeneme %44,1 direnç geliştirdiği tespit edilmiştir.

2009-2014 yıllarında Çin'de yenidoğan sepsisiyle ilgili yayınlanan 74 çalışma sistematik şekilde incelenerek yenidoğan septisemisine neden olan yaygın bakteriyel patojenlerin dağılımı ve antimikrobiyal direnci analiz edilmiştir (152). Kültürlerde izole edilen 8080 bakteriyel mikroorganizma incelenmiş, gram pozitif bakterilerin (%81,5) gram negatif organizmalardan (%17,5) önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermişler. Sepsise neden olan etkenler arasında ilk 3 sırada Stafilokoklar (%67,1), E.coli (%7,5), Klebsiella (%6,5) saptanmıştır. Çalışmada izole edilen S.aureus suşlarının %60'dan fazlasında metisiline direnç saptanmıştır. Klebsiella ve E. coli de dahil olmak üzere gram negatif bakterilerin %50'den fazlasının sık kullanılan 3.kuşak sefalosporinlere karşı direnç geliştirdiğini saptamışlar. S.aureus'un aminoglikozitlere özellikle amikasine karşı direnci %16,7 oranda düşük saptanmıştır. Çin'deki yenidoğan ünitelerindeki 5 yıllık üremelerde izole edilen tüm Enterococcus suşlarının %6,7'sini vankomisine dirençli Enterococcus suşları oluşturmuştur. Sonuç olarak, Çin'de yenidoğan septisemisinden sorumlu patojenler olarak önemli sayıda MRSA ve çok ilaca dirençli gram negatif bakterin izole edildiğini yayınlamışlar.

Nepal'de yapılan çalışmada gram negatif bakteriler arasında yüksek saptanan Klebsiella'nın sefotaksime %90,5 ve gentamisine %75 oranda direnç geliştirdiğini karbapenemlere ise %100 duyarlı olduğunu saptamışlar. Gram pozitif bakteriler arasında yüksek saptanan KNS'nin sefotaksime %66,7, meropeneme ise %80 direnç olduğu gösterilmiştir. KNS'nin hepsi vankomisine ve linezolide duyarlı saptanmıştır. Çalışmada hem gram pozitif hem de gram negatif organizmaların beta laktam grubundan amoksosilin ve sefotaksime yüksek direnç geliştirirken, karbapenemlere yüksek duyarlı olduğu saptanmıştır. Yine hem gram pozitif hem de gram negatif organizmaların aminoglikozitlere orta duyarlılık gösterdiklerini saptamışlar (153).

Mısır'da yapılan çalışmada organizmaların çoğunu Klebsiella (%42) ve KNS (%19) oluşturduğunu saptamışlar. Çalışmada gram pozitif organizmaların ampisiline, sefalosporinlere, karbapenemlere ve piperasilin-tazobaktama karşı yüksek direnç geliştirdiği saptanmıştır. Gram pozitif üremelerin vankomisine yüksek duyarlı olduğu

bildirilmiştir. Gram negatif organizmaların ampisiline (%100), sefalosporinlere (%93-100), piperasilin-tazobaktama (%99) yüksek direnç, aminoglikozitlere ise (%36-52) daha az direnç geliştirdiğini göstermişler. Çoklu ilaç direnci özellikle gram negatif organizmalar olmakla %38 kültürde tespit edilmiştir (154).

Türk Neonatoloji Derneği (TND) ampirik tedavide erken sepsiste ampisilin/penisilin G ile aminoglikozit (gentamisin) kombinasyonu kullanmayı ve sefalosporin kullanımından kaçınmayı önermektedir. Menenjit varlığında ise tedavi ampisilin ile sefotaksim şeklinde düzenlenmelidir. TND'nin rehberine göre toplum kökenli geç sepsiste ampisilin ile gentamisin veya ampisilin ile 3.kuşak sefalosporin (sefotaksim) kombinasyonu kullanılmalıdır. Hastane kaynaklı sepsis tedavisi ise daha çok ünite özellikleri dikkate alınarak antibiyotik sonuçlarına göre düzenlenmelidir (5). DSÖ neonatal sepsisin ampirik tedavisinde ampisilin/penisilin (stafilokok enfeksiyonları düşünüldüğünde ise kloksasilin) ile gentamisin kombinasyonunu önermektedir. Bununla birlikte neonatal sepsis tedavisinde 3.kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı birçok ülkede bildirilmiştir (162). Amerikan Pediatri Akademisi (APA) ampirik tedavide erken neonatal sepsis için ampisilin ile bir aminoglikozit türevi (gentamisin) kombinasyonu önermektedir. Toplum kökenli geç sepsiste ampisilin ile gentamisin kombinasyonu, hastane kaynaklı geç sepsiste vankomisin ile gentamisin tedavisi önerilmektedir (62,163,164). Uluslararası rehberlerin çoğu ampirik tedavi seçiminde ünitelerin kendi flora ve antibiyotik direncine uygun protokolleri uygulamalarını önermektedir.

İngiltere'de yapılan çalışmada 30 farklı yenidoğan ünitesinde 2005-2014 yıllarında üreme olan kültürler incelenmiş ve antibiyotik dirençleri değerlendirilmiştir (165). Çalışmada 328'i erken sepsis ve 1240'ı geç sepsis etkeni olmakla toplam 1568 izolat incelenmiştir. Ampirik tedavide erken sepsis için benzilpenisilin ve gentamisin veya amoksisilin ve sefotaksim, geç sepsis için flukloksasilin ile gentamisin veya amoksisilin ile sefotaksim kombinasyonu kullanarak sepsis gruplarında üreyen en sık patojenlerin bu kombinasyonlara duyarlılığına bakılmıştır. ENS etkenlerinin %92'den fazlasının ampirik tedavi kombinasyonlarına duyarlı, sefotaksim monoterapisine ise %98 duyarlı olduğu saptanmıştır. Geç sepsiste etkenlerin daha dirençli olduğu gösterilmiş, flukloksasilin ve gentamisin kombinasyonunun tüm etkenlerin %89'unu, vankomisin ve sefotaksim kombinasyonunun ise %92'sini kapsadığını tespit etmişler.

Ayrıca çalışmada flukloksasin ve gentamisin kombinasyonunun geç sepsiste amoksisilin ve sefotaksim kombinasyonundan daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Ünitemizde erken sepsisin ampirik tedavisinde ampisilin ile gentamisin kombinasyonu kullanıyoruz. Geç sepsisin ampirik tedavisinde ise sulperazon ile amikasin veya sefotaksim ile ampisilin kombinasyonu kullanılmaktadır. 17 yıllık verilerden çıkan sonuçlar doğrultusunda yıllar içerisinde mikroorganizma profilinin değişmesine ve özellikle ünitemizde en sık izole edilen KNS'nin ampirik tedavide kullandığımız ampisilin ve gentamisine karşı direncinin artmasına rağmen, mortalite oranımızın yıllar içinde azaldığını saptadık. Bunun ünitemizde hijyen koşullarının güçlendirilmesi, enfeksiyon kontrolünün iyileştirilmesi, en başlıcası ise üremelerdeki etkenleri kapasacayak şekilde kullandığımız kısıtlı antibiyotik tedavisinin klinik etkinliğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda üremelerin büyük bir kısmını oluşturan (%73) KNS'nin literatürde gösterildiği gibi mortalite ile ilişkisinin düşük olması da diğer nedenlerdendir (161). Ayrıca KNS'nin gerçek bakteriyemi ve kontaminasyon ayırımının zorluğu ve bu sebepten gereksiz antibiyotik kullanımının antibiyotik direncine yol açtığı da unutulmamalıdır. Ünitemizde meropenem ve vankomisini ampirik tedavide kullanmıyoruz. Buna bağlı olarak çalışmamızda meropenem ve vankomisine karşı en yüksek duyarlılık saptandığını düşünmekteyiz.

6.SONUÇ

Yenidoğan enfeksiyonları yenidoğan mortalitesinin en başlıca nedenlerindedir. Sepsise neden olan risk faktörlerini belirleyerek sepsisin erken tanısını sağlamak ve hızlıca antibiyotik tedavisini başlamak oldukça önemlidir. Risk faktörlerinin azaltılması, etken mikroorganizma profilinin tanımlanması ve gelişen antibiyotik direncini saptayarak etkin tedavinin sağlanması yenidoğan sepsisi sıklığı ve mortalitesini önemli oranda azaltmaktadır.

Yenidoğan sepsisine sebep olan etkenler ve geliştirdikleri antibiyotik direnci her ünite farklı olup zaman içinde değişiklik göstermektedir. Çalışmamızın sonucunda etken profili ve antibiyotik direncinin aynı ünite de farklı zamanlarda değişebileceğini gösterdik. Bu sebepten belirli aralıklarla etken organizmalar ve antibiyotik dirençleri incelenmeli ve her ünitenin kendi verileri doğrultusunda uygun tedaviyi belirlemesi gerektiğini düşünmekteyiz. Tedavi stratejilerini oluştururken ana hedef kullanılacak antibiyotiklerin her ünite için yaygın olan patojenleri kapsamaması olsada, antibiyotik kombinasyonlarının hiçbir patojenlerin hepsini kapsayamaz. Ampirik tedavi kararında antibiyotik dirençleri göz önünde bulundurulmakla beraber, tedavinin klinik etkinliği de dikkate alınmalıdır. Sepsis şüphesi ile ampirik tedavi başlanan bebeklerin az bir kısmında kültürde üreme saptanmaktadır. Kültüründe üreme saptanmayan bebekler klinik duruma göre değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavi sonlandırılmalıdır. Bu sebepten ampirik tedaviye geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlamanın bu antibiyotiklere direnç gelişimini hızlandıracağını düşünmekteyiz. Uygun ampirik tedaviye rağmen kötüleşen bebekler gözden geçirilmeli, kan kültür sonuçlarını beklemek yerine antibiyotik değişikliği yapılmalıdır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz ve sık kullanımıyla artan dirençli patojenlerin neonatal sepsis mortalitesine katkısını dikkate alarak meropenem ve vankomisin gibi ‘rezerv’ antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanılmaması gerektiği fikrindeyiz.

7.KAYNAKLAR

- 1.Edwards MS. Postnatal bacterial infectious. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine.Diseases of the fetus and infant. 9th ed. St Louis, Missouri: Elsevier Mosby, 2011:793-829.
2. Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries.Curr Opin Infect Dis 17:217-224.
- 3.Saez Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD,Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 929- 66.
4. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, PacificoL. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge.Clin Chem2004;50:279-287.
5. Satar M, Arısoy AE. Türk Neonatoloji Derneği (TND) Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi İzlem Rehberi 2018 Güncellemesi. TND 2018:6-24.
- 6.Morven S. Postnatal bacterial infections. Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal Perinatal Medicine (7th ed). Philadelphia: WB Saunders Company, 2002: 706–747.
7. Ferrieri P, Linda D. Wallen. Neonatal bacterial sepsis. In: Christine A (Ed.). Avery's Diseases of the Newborn. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012:538-51.
8. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr 2006;18(2):125-31.
- 9.Chiesa C, Panero A, Osborn JF, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. Clin Chem 2004; 50: 279- 87.
- 10.Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): Krugman's Infectious Diseases of Children. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 545- 61.

11. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 623-40.
12. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28 (1Suppl):10-8.
13. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2005; 32: 601-15.
14. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-59.
15. Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 237-41.
16. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 635-9.
17. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B, Israel Neonatal Network. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 218-24.
18. Stoll BJ. Infections of neonatal infant. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. (18th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2009: 794-811.
19. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): Krugman's Infectious Diseases of Children. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 545-61.
20. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). Avery's Diseases of the Newborn. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005. p. 551-77.

21. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(Suppl): 545-49.
22. Yalaz M, Cetin H, Akisu M, Aydemir S, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level- III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Pediatr* 2006; 48:13-18.
23. Gordon A, Isaacs D. Late-onset infection and the role of antibiotic prescribing policies. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 231-236
24. Nizet V, Klein J. Bacterial Sepsis and Meningitis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8 ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016:217-271.
25. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127(5):817-826.
26. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(3):F257-263.
27. Turkish Neonatal S, Nosocomial Infections Study G. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr* 2010;52(1):50-57.
28. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *J Paediatr Child Health* 2010;46(6):337- 342.
29. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol* 2015;42(1):1-16, vii.
30. Guerina NG. Bacterial and fungal infections. In: Cloherty JP, Stark AR, eds. *Manual and neonatal care* (4th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995: 271- 300.
31. Linda L Belling, RN, NNP. Neonatal Sepsis. *Pediatrics (Neonatology)*. 2006; 26:1-27.

32. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2011:629-47.
33. Ovalı F. Yenidoğan enfeksiyonları. İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2006:109-54.
34. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventyfive years of neonatal sepsis at Yale: 1928- 2003. Pediatrics 2005;116: 595-602
35. Çoban A. Yenidoğan enfeksiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediatri“de. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010:505-21.
36. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infection diseases: evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North Am 2013;60(2):367-89.
37. Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;100(4):F350-354.
38. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. Pediatrics 2008;121(4):689-696.
39. Bulut MO, Bulut ĞK, Büyükkayhan D, Ğçağasıoğlu D, Gültekin A, Toksoy HB ve ark. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. C. Ü. Tıp Fakóltesi Dergisi 2005;27(2):63-8.
40. Cengiz AB. Yenidoğan sepsisi. Çocuk Enf Derg 2009;3:174-81.
41. Puopolo KM. Bacterial and fungal infections. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). Manual and Neonatal Care (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 274–300.
42. Platt JS, O’Brien WF. Group B Streptococcus Prevention of early onset neonatal sepsis. Obstetrical&Gynecological Survey 2003; 58: 191–196.
43. Satar M, Özlü F. Neonatal sepsis: A continuous disease burden. Turk J Pediatr. 2012; 54(5):449-457.

44. Fever without a focus, Nelson textbook of pediatrics, 20th edition, part 18, chapter 177, p 1280, 2016.
45. The thermal environment of the intensive care nursery, chapter 36, p 505, Fanaroff&Martin`s Neonatal Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant, 10th edition, 2015.
46. Ozturk AM, Enfeksiyon Hastalıkları. In: Yurdakok M, Erdem G, editors. Neonatoloji. Ankara: Turk Neonatoloji Derneği; 2004. p.354-83.
47. Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. In: Dağoğlu T, Ovalı F. (Eds): Neonatoloji (2.baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007; 765-810.006.
48. Rooney JC, Hill D J, Danks DM. Jaundice associated with bacterial infection in the newborn. Am J Dis Child 1971; 122: 39–41.
49. Sikuler E, Guetta V, Keynan A, Neuman L, Schlaeffer F. Abnormalities in bilirubin and liver enzyme levels in adult patients with bacteremia. A prospective study (see comments). Arc İnt Med 1989; 149: 2246–2248.
50. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988; 16: 128-140.
51. St Gerne JW Jr, Murray DL, Carter J et al. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. J Pediatr, 1984; 104: 608-13
52. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit S. Yenidoğan bakımında Hacettepe uygulamaları. Ankara Güneş Kitabevi, 2001; 48
53. Tolliner U. Early diagnosis of septicemia in newborn clinical studies sepsis score. Eur J Pediatr. 1982; 138: 331-337
54. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. J Pediatr 1988; 112(5): 761-7.

55. European Medicines Agency (EMA), Report on the Expert Meeting on Neonatal and Pediatric Sepsis, 2010
56. Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM, Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F208-212
57. Kara A, Kanra G, Cengiz AB. Pediatric blood culture time to positivity. *Türk J Pediatr* 2004; 46: 251-255
58. Kaushik SL, Parmar VR, Grover N, Grover PS, Kaushik R, Neonatal sepsis in hospital born babies. *J Commun Dis* 1998; 30: 147-152
59. Wiswell TE, Hachey WE. Multiple site blood cultures in the initial evaluation for neonatal sepsis during the first week of life. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 365-369
60. Ku Lc, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol* 2015; 42 (1) :29-45, vii-viii.
61. Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, Elias SG, Simoes LR, Teixeira AL. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis. *J Med Microbiol* 2013; 62 (Pt 12):1781-1789
62. Polin RA, Committee on F, Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012; 129 (5): 1006-1015
63. Philip AG, Hewitt JR, Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980; 65: 1035-1041
64. 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: 440-442.63
65. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol* 2008; 28 (4):275-282
66. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Dis* 2008; 21: 223-227

67. Celik IH, Demirel G, Erdeve O, Dilmen U. Value of different markers in the prompt diagnosis of early -onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis* 2012; 16: 639
68. Celik IH, Demirel G, Aksoy HT, et al. Automated determination of neutrophil VCS parameters in diagnosis and treatment efficacy of neonatal sepsis. *Pediatr Res* 2012; 71: 121-125
69. Celik IH, Demirel G, Sukhachev D, Erdeve O, Dilmen U. Neutrophil volume, conductivity and scatter parameters with effective modeling of molecular activity statistical program gives better results in neonatal sepsis. *Int J Lab Hematol* 2012, doi: 10.1111/ijlh.12002 [Epub ahead of print]
70. Nahm CH , Choi JW , Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci* 2008; 38 : 241-246
71. Lee SM, Eun HS, Namgung R, Park MS , Park KI, Lee C. Usefulness of the delta neutrophil index for assessing neonatal sepsis. *Acta Pediatr* 2012; 102: e13-16
72. Schuchat A , Zywicki SS , Dinsmoor MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early -onset neonatal sepsis : a multicenter case -control study. *Pediatrics* 2000 ; 105: 21-26
73. Kao PC, Shieh SC, Wu TJ . Serum C -reactive protein as a marker for wellness assessment. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 163-169
74. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993; 92:431-435.
75. Khassawneh M, Havaineh WA, Kofahi H, Khader Y, Amarin Z, Daoud A. Diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6 and immunoglobulin M. *Scand J Immunol* 2007; 65:171-175.
76. Erdeve O, Celik IH, Uras N, Demirel FG, Oguz SS, Dilmen U. CRP as a predictive of neonatal sepsis and its role in differentiating the aetiologies, *Acta Pediatr* 2011; 100:160-161

77. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998; 102:E41
78. Celik IH, Yilmaz Y, Erdevi O, et al. The acute-phase response in differentiating sepsis from inflammation in neonates who require abdominal surgery. *Acta Chir Belg* 2012; 112: 292-296
79. 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: 221-227
80. Çiftçi E. Yenidoğan Enfeksiyonları: Sepsis ve Menenjitin Klinik bulguları ve Tanısı. *J Ped Inf* 2011;5: 157-159
81. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17 (1): 302.
82. Van Rossum AMC, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin is an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:620-630.
83. Alhan E. Sepsiste tanı ve klinik. *Çocuk Enf Derg* 2007;1:66-72.
84. Silveria RC, Procianoy RS. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor- α and interleukin-1 beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Pediatr* 1999;88:647-650.
85. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma, RJ, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989;74:1704-1710.
86. 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* 1998; 352:1271-1277.

87. Laurenti F, Fassi F, Campi E, Ceri E, Ligi L, Donato AI, et al. Originale significato delle proteine “maqqiari” della fase acuta. *Aggiornamenti in Neonatologia* 1996; 4: 173–193.
88. Bont ES, Martens A, Raan J, Samson G, Fetter WPF, Okken A, Leji LM. Tumor necrosis factor–alpha, interleukin 1–beta and interleukin 6 plasma levels neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1993; 33: 380–383.
89. Oncel MY, Dilmen U, Erdeve O, et al. Proadrenomedullin as a prognostic marker in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 2012; 72: 507-512.
90. Dilli D, Oguz ŞS, Dilmen U, Köker MY, Kızılgün M. Predictive values of neutrophil CD64 expression compared with interleukin-6 and C-reactive protein in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal* 2010; 24: 363-370.
91. Turunen R, Andersson S, Nupponen I, Kautiainen H, Siitonen S, Repo H. Increased CD11b-sensivity on circulating phagocytes as an early sign of late-onset sepsis in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Res* 2005;57(2):270-5.
92. Kennon C, Overturf G, Bessman S, Sierra E, Smith KJ, Brann B. Granulocyte colony-stimulating factor as a marker for bacterial infection in neonates. *J Pediatr* 1996; 128: 765-769.
93. Buhimschi CS, Buhimschi IA, Abdel-Razeq S, et al. Proteomic biomarkers of intra-amniotic inflammation: relationship with funisitis and early-onset sepsis in the premature neonate. *Pediatr Res* 2007; 61: 318-324.
94. Yurdakök M. Neonatal sepsis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45:85-99.
95. Gardner SL. Sepsis in the neonate. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2009; 21: 121–141.
96. Tzialla C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. *Clin Chim Acta* 2015;451(Pt A):71-77.

97. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(12):1252-1257.
98. Bendel CM. Candidiasis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J eds. *Infectious Dis*
99. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 17: 86-92.
100. Hawk M. C-Reactive protein in neonatal sepsis. *Neonatal Network* 2008; 27: 117-120.
101. Uçar B, Yıldız B, Akşit MA, Yarar C, Çolak Ö, Akbay Y, Çolak E. Serum amyloid, procalcitonin tumor necrosis factor- α , and Interleukin-1 β Levels in neonatal late-onset sepsis. *Media Inflamm* 2008; 737141: 1-7
102. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(3):CD001239.
103. Carr R, Modi N, Dore C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD003066.
104. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(3):CD004205.
105. Russell AB, Isaacs D. Infection in the newborn. In: Rennie JM (Ed.). *Rennie and Robertson's textbook of Neonatology*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2012:1013-30.
106. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Role of lactoferrin in neonatal care: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(16):1920- 1932.
107. Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN, Patole SK. Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016;137(3): e20153684.

108. Verani J, McGee L, Schrag S: Prevention of perinatal group B streptococcal disease -revised guidelines from CDC, 2010, MMWR Recomm Rep 59 (RR-10);1-36.
109. Seale AC, Blencowe H, Manu AA, Nair H, Bahl R, Qazi SA, Zaidi AK, Berkley JA, Cousens SN, Lawn JE., pSBI Investigator Group. Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, south Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014 Aug;14(8):731-741.
110. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet* 2016; 387(10014): 168-75.
111. Kuruvilla KA, Pillai S, Jesudason M. Bacterial profile of sepsis in a neonatal unit in south India. *Indian Pediatr.* 1998;35(9):851-8.
112. Al-Taiar A, Hammoud MS, Cuiqing L, et al. Neonatal infections in China, Malaysia, Hong Kong and Thailand. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:F249-55.
113. Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: The NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:F9-14.
114. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol* 2015;42(1):155-165, ix.
115. Tröger B, Göpel W, Faust K, Müller T, Jorch G, Felderhoff-Müsser U, et al. Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:238–43.
116. Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, Lien R, Huang HR, Chiang MC, et al. Incidence, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in neonates with late onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:e7–13.

117. P. Bager, J. Simonsen, S. Ethelberg, and M. Frisch, Cesarean delivery and risk of intestinal bacterial infection, *Journal of Infectious Diseases*, vol. 201 no. 6, pp. 898–902, 2010
118. Rowe-Murray H. J. and Fisher J. R.W, Baby Friendly Hospital practices: Cesarean section is a persistent barrier to early initiation of breastfeeding, *Women and Birth* vol. 29, no. 2, pp. 124–131, 2002.
119. Mugadza G, Zvinavashe M, Gumbo F. Z., and Pedersen B. S., Early breastfeeding initiation and incidence of neonatal sepsis in Chipinge District Zimbabwe, *International Journal of Contemporary Pediatrics*, vol. 5, pp. 1–5, 2018.
120. Utomo M. T., Risk Factors of Neonatal Sepsis: A Preliminary Study in Dr. Soetomo Hospital, *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, vol. 1, no. 1, pp. 23–26, 2016.
121. Siakwa M, Kpikpitse D, and Mohamed S. S., Neonatal sepsis in rural Ghana: A case control study of risk factors in a birth cohort, *International Journal of research in Medical and Health International Journal of research In Medical and Health Science*, vol. 4, no. 5, pp. 77–88, 2014.
122. Martius JA, Roos T, Gora B, Oehler MK, Schrod L, Papadopoulos T et al. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;85(2):151-8.
123. Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 491-507.
124. Aabidha PM, Cherian AG, Paul E, Helan J. Maternal and fetal outcome in preeclampsia in a secondary care hospital in South India. *J Family Med Prim Care*. 2015;4:257-60.
125. Wang A, Holston AM, Yu KF, et al. Circulating antiangiogenic factors during hypertensive pregnancy and increased risk of respiratory distress syndrome in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1447-1452.

126. Kalay S, Cakcak B, Oztekin O, et al. The role of VEGF and its soluble receptor VEGFR-1 in preterm newborns of preeclamptic mothers with RDS. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 978-983.
127. Güran Ö, Uslu S, Bülbül A, Çelik M, Baş E, Arslan S ve ark. Çok düşük doğum ağırlıklı preeklamptik anne bebeklerinin erken dönem sonuçları .*JAREM* 2012;2: 64-7.
128. Gündüz S, Çetin BA, Bahat BY, Aydın AA, Köroğlu N. Çok İleri Anne Yaşının Perinatal ve Neonatal Sonuçlara Etkisi. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2016;26(4):220-5
129. Meshram RM, Gajimwar VS, Bhongade SD. Predictors of mortality in outborns with neonatal sepsis: A prospective observational study. *Niger Postgrad Med* 2019;26:216-22.
130. 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* 2014; 88: S69-74.
131. Liang LD, Kotadia N, English L, Kissoon N, Ansermino JM, Kabakyenga J, et al. Predictors of mortality in neonates and infants hospitalized with sepsis or serious infections in developing countries: A systematic review. *Front Pediatr* 2018;6:277.
132. Kardana IM. Incidence and factors associated with mortality of neonatal sepsis. *Paediatr Indones* 2011;51:144-8.
133. L.M.S.de Souza Rugolo LM, Bentin MR, Mussi-Pinhata M, et al. Late onset sepsis in very low birth weight infants: A Brazilian Neonatal Research Network Study. *J Trop Pediatr* 2014; 60: 415-21.
134. Bandyopadhyay T., A. Kumar, A. Saili and V.S. Randhawa Distribution, antimicrobial resistance and predictors of mortality in neonatal sepsis. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 11 (2018) 145–153
135. Anday E, Talbot G. Coagulase-negative *Staphylococcus* bacteremia– a rising threat in the newborn infant. *Ann Clin Lab Sci* 1985;15:246–51.

136. Otto M. Molecular basis of *Staphylococcus epidermidis* infections *Semin Immunopathol* 2012;34:201–14.
137. Chokr A, Watier D, Eleaume H, et al. Correlation between biofilm formation and production of polysaccharide intercellular adhesin in clinical isolates of coagulase-negative staphylococci. *Int J Med Microbiol* 2006;296:381–8.
138. Eyesus T, Moges F, Eshetie S, et al. Bacterial etiologic agents causing neonatal sepsis and associated risk factors in Gondar, Northwest Ethiopia. *BMC Pediatr* 2017;17:137–46.
138. Dong H, Cao H, Zheng H. Pathogenic bacteria distributions and drug resistance analysis in 96 cases of neonatal sepsis. *BMC Pediatr* 2017;17:44–9.
139. Lu Q, Zhou M, Tu Y, et al. Pathogen and antimicrobial resistance profiles of culture-proven neonatal sepsis in Southwest China, 1990–2014. *J Paediatr Child Health* 2016;52:939–43.
140. Jean-Baptiste N, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M, et al. Coagulase negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:679–86.
141. Sundaram V, Kumar P, Dutta S, et al. Blood culture confirmed bacterial sepsis in neonates in a North Indian tertiary care center: changes over the last decade. *Jpn J Infect Dis* 2009;62:46–50.
142. Seliem W.A. and Sultan A.M. / Etiology of EONS in NICU - Mansoura, Egypt *J Neonatal Perinatal Med.* 2018;11(3):323-330.
143. H.B.Bozkurt. Yenidoğan sepsisli olgularımızın etken mikroorganizma ve antibiyotik direnci yönünden değerlendirilmesi. *J Pediatr Inf* 2018;12(3):99-104
144. H. Gümüş, H. Kazanasmaz. Investigation of Prevalence, Isolated Microorganisms and Antibiotic Resistance in Cultured Late Neonatal Sepsis Cases. *KSU Medical Journal* 2018;13(3) 81-84

145. H. Kara, S. Ertuğrul, N. Gündoğuş, N. Akpolat, Ö. Özmen . YYBÜ'deki kültür ile kanıtlanmış sepsisli hastaların değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2015; 42 (3): 355-360
146. I Softic, H.Tahirovic, V.D. Ciommo, C. Auriti Bacterial sepsis in neonates: Single centre study in a Neonatal intensive care unit in Bosnia and Herzegovina. *Acta Medica Academica* 2017;46(1):7-15
147. J. Guo et al. Clinical Characteristic and Pathogen Spectrum of Neonatal Sepsis in Guangzhou City from June 2011 to June 2017 *Med Sci Monit*, 2019; 25: 2296-2304
148. X.Li, X.Ding, P.Shi et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017 *J .Medicine* (2019) 98:12
149. E.Çetinkaya . Neonatal sepsisli ileri derecede preterm yenidoğanların geriye dönük değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi*, Edirne 2014
150. E. E. Turhan, T. Gürsoy, F. Ovalı Yenidoğan sepsisinde mortaliteyi etkileyen etmenler *Türk Pediatri Arşivi* 2015; 50: 170-5
- 151.F. Uzun . Yenidoğan sepsisli bebeklerde erken tanıda serum crp, prokalsitonin ve cd64 düzeylerinin önemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi*, Elazığ 2015
152. Li Jing-yang, Chen Shang-qin, Yan Yan-yan, Hu Ying-ying, Wei Jia, Wu Qiu-ping, Lin Zhen-lang, Lin Jing Identification and antimicrobial resistance of pathogens for neonatal septicemia in China – A meta analysis. *International Journal of Infectious Diseases* <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.04.794>
153. B Pokhrel , T. Koirala, G. Shah, S. Joshi and P. Baral. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal *BMC Pediatrics* (2018) 18:208
154. L. Mohsen, N. Ramy, D. Saied, D. Akmal, N. Salama, M. M. A.I Haleim, and H. Aly. Emerging antimicrobial resistance in early and late-onset neonatal sepsis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (2017) 6:63

155. E. Giannoni, P. K. A. Agyeman, M Stocker et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *The journal of pediatrics* 2018
156. N.S. Yadav, S. Sharma, D. K. Chaudhary, P. Panthi et al. Bacteriological profile of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility pattern of isolates admitted at Kanti Children's Hospital, Kathmandu, Nepal. *BMC Research Notes* (2018) 11:301
157. D.Fakhratova. Yenidoğan sepsisinde antibiyotik direnci :Altı yıllık (2002-2007) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deneyimi,Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi,İstanbul 2010.
158. A. Özdemir, Y. Elgörmüş. Neonatal sepsisli olguların retrospektif değerlendirilmesi ve etkenlerin antibiyotik direnci. *Şişli Etfal E.A.H. Tıp Bülteni* 2016;50(4):319-24
159. Al Wohoush I, Rivera J, Cairo J, Hachem R, Raad I. Comparing clinical and microbiological methods for the diagnosis of true bacteraemia among patients with multiple blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:569-71.
160. M. J. Gudjónsdóttir1, A. Elfvín, E. Hentz, I. Adlerberth, I. Tessin and B. Trollfors. Changes in incidence and etiology of early-onset neonatal infections 1997–2017 – a retrospective cohort study in western Sweden. *BMC Pediatrics* 2019; 19:490
161. Jean-Baptiste N, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, et al. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2011;32:679–86.
161. I. Barbaros, C. Murat, V. Mehmet, T.A.İsmet, K.Can, P.Yıldız et al. The colonization incidence of group B streptococcus in pregnant women and their newborns in Istanbul. *Pediatrics International* 2005; 47, 64–66

162. Versporten, A., et al., The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother*, 2016. 71(4): p. 1106-17.

163. American Academy of Pediatrics, Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, ed. Kimberlin DW (Ed). 2015.

164. Brady, M.T. and R.A. Polin, Prevention and management of infants with suspected or proven neonatal sepsis. *Pediatrics*, 2013. 132(1): p. 166-8.

165. B. Cailes, C. Kortsalioudaki, J Buttery, S.Pattnayak, A. Greenough, J.Matthes et.all. Antimicrobial resistance in UK neonatal units: neonIN infection surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;0: F1–F5.