



**T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SON 4 YILDA SEPSİS TANILI YENİDOĞANLARDA
PENTOKSİFİLİNİN ETKİLERİ; RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

Dr. Büşra CİHAN

UZMANLIK TEZİ

Aralık 2019

BOLU



**T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SON 4 YILDA SEPSİS TANILI YENİDOĞANLARDA
PENTOKSİFİLİNİN ETKİLERİ; RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

**Dr. Büşra CİHAN
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Mustafa DİLEK

Aralık 2019

BOLU

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Tez Onay Belgesi

Adayın Adı Soyadı : Büşra CİHAN
Anabilim Dalı/Bilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tezin Başlığı : Son 4 yılda sepsis tanılı yenidoğanlarda pentoksifilin etkileri;
retrospektif çalışma

Tezin Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa DİLEK

Tezin Savunma Tarihi : 27.12 2019

Jüri Başkanı Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ

Üye Doç. Dr. Mustafa DİLEK

Üye Prof. Dr. Hüseyin ALTUNHAN

DEKANLIK ONAYI

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU
DEKAN V.

Etik İkelere Uyulduğuna İlişkin Beyan

Uzmanlık tezi olarak sunduğum, “Son 4 yılda sepsis tanılı yenidoğanlarda pentoksifilin etkileri; retrospektif çalışma” başlıklı çalışmanın yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyduğumu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunduğumu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezin tamamının ya da bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitede bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

27.12.2019

Dr. Büşra CİHAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecimde, her daim yanımda olan, desteğini, bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa DİLEK'e,

Klinik deneyim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, iyi ya da kötü zamanımda yanımda olan sevgili hocalarım Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ'a, Doç. Dr. Mervan BEKDAŞ'a, Doç. Dr. Halil İbrahim ATASOY'a,

Pediatrinin zorlu çalışma şartlarında bana ilk bilmem gerekenleri sabırla öğreten uzman olmuş olan değerli kıdemlilerime, uzmanlık sürecinde çalışma ortamını keyifli hale getiren, dertlerimizi paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, en çok da zorluklara beraber göğüs gerip, güzellikleri paylaştığım Dr. Paşa BALCI, Dr. Muhammed Enis CAN ve Dr. Zehra BAYRAKTAR'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşire ve personellerimize,

Uzmanlık sürecinde bana üstün çabayla destek veren, varlığından güç aldığım canım annem Ayşe CİHAN'a ve hayattaki dayanağım babam Nizamettin CİHAN'a

Her koşulda yanımda olan ablam Esra ÇETİNKAYA, kıymetli eşi Engin ÇETİNKAYA ve biricik yeğenim Enes ÇETİNKAYA'ya

Her zaman desteğini hissettiğim diğer tüm aile fertlerime,

Sonsuz TEŞEKKÜRLER...

Dr. Büşra CİHAN

ÖZET

Dr. Büşra CİHAN, Son 4 yılda sepsis tanılı yenidoğanlarda pentoksifilin etkileri; retrospektif çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2019

Giriş: Neонатoloji alanındaki tüm gelişmelere rağmen, yenidoğan sepsisi önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. Yenidoğan sepsisinin esas tedavisi, etkene yönelik uygun antibiyotiğin kullanılmasıdır. Bununla beraber destekleyici tedavilerin çok önemli bir yeri vardır. Pentoksifilin bir fosfodiesteraz inhibitörü olarak proinflatuar sitokinlerin salınımını baskılayan, immünmodülatör etki gösteren bir ajandır. Enfeksiyöz, vasküler ve inflamatuvar hastalıklarda kullanılmaktadır. Yenidoğan sepsisinde de kliniğe olumlu yönde etkileri olması nedeniyle kullanılması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yenidoğan sepsisi tanısı ile izlenen ve pentoksifilin tedavisi alan hastalarda pentoksifilin etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2015 – Aralık 2018 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan 1355 hastadan sepsis nedeniyle pentoksifilin tedavisi alan 161 hastada pentoksifilin 30 mg/kg/doz, 6 saatlik infüzyon şeklinde 6 gün süreyle kullanılmış olup bu vakalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Ocak 2015 – Aralık 2018 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan 1355 hastadan 161 hastaya sepsis nedeniyle pentoksifilin tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri niteliksel ve niceliksel olarak karşılaştırıldı. Niteliksel olarak değerlendirildiğinde lökositoz ($p=0,016$), nötrofil (nötrofil yüzdesine göre $p=0,000$), ve trombositopeni sıklığında azalma tespit edilirken; trombositoz ($p=0,879$), anemi (Hb ve Hct'ye göre $p=0,000$), eozinofili (eozinofil yüzdesine göre $p=0,013$), normal AST ($p=0,000$), ALT ($p=0,000$), üre ($p=0,000$), kreatinin ($p=0,000$) ve CRP ($p=0,000$) değerlerinin sıklığında artış izlendi. Niceliksel olarak değerlendirildiğinde tedavi sonrası değerlerde nötrofil sayısı ($p=0,000$), nötrofil yüzdesi ($p=0,000$), hemoglobin ($p=0,000$), hematokrit ($p=0,000$), AST ($p=0,000$), üre ($p=0,000$), kreatinin ($p=0,000$) ve CRP ($p=0,000$) parametrelerinde düşüş gözlenirken, WBC ($p=0,384$), trombosit sayısı ($p=0,000$), eozinofil sayısı ($p=0,000$), eozinofil yüzdesi ($p=0,000$) ve MPV ($p=0,000$) değerlerinde yükselme görüldü.

Sonuç: Düşük yan etki profili ve belirgin olumsuz etkisinin gözlenmemesi nedeniyle pentoksifilin yenidoğan sepsisinde destekleyici tedavi olarak önemli bir yeri olduğu görüşüne varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, sepsis, pentoksifilin



SUMMARY

Dr. Büşra CİHAN, Pentoxifylline treatment in newborns with neonatal sepsis in last four years; retrospective study, Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu, 2019

Introduction: Despite all advances in neonatology, neonatal sepsis remains an important cause of mortality and morbidity. The main treatment of neonatal sepsis is using appropriate antibiotics for the causative agent. Pentoxifylline is an immunomodulatory agent that suppresses the release of proinflammatory cytokines as a phosphodiesterase inhibitor. It is used in infectious, vascular and inflammatory diseases. It is also recommended for use in newborn sepsis because of its positive effects on the clinic. In this study, we aimed to evaluate the effects of pentoxifylline in patients who were followed up with neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit and who were treated with pentoxifylline.

Material and Method: This study was conducted between January 2015 – December 2018 in Abant İzzet Baysal University Training and Research Hospital, Neonatal Intensive Care Unit. Among the 1355 patients treated in our neonatal intensive care unit, 161 patients receiving pentoxifylline treatment for sepsis were used pentoxifylline 30 mg / kg / dose as a 6-hour infusion for 6 days and these cases were examined retrospectively.

Results: Between January 2015 and December 2018, pentoxifylline treatment was applied to 161 patients out of 1355 patients hospitalized in our neonatal intensive care unit. Before and after treatment laboratory values were compared qualitatively and quantitatively. When evaluated qualitatively, leukocytosis ($p = 0.016$), neutrophilia ($p = 0,000$ according to neutrophil percentage), and thrombocytopenia frequency decreased; thrombocytosis ($p = 0.879$), anemia ($p = 0,000$ for Hb and Hct), eosinophilia ($p = 0.013$ for eosinophil percentage), normal values of AST ($p = 0,000$), ALT ($p = 0,000$), urea ($p = 0,000$), creatinine ($p = 0,000$) and CRP ($p = 0,000$) frequency increased. When evaluated quantitatively, neutrophil count ($p = 0,000$), neutrophil percentage ($p = 0,000$), hemoglobin ($p = 0,000$), hematocrit ($p = 0,000$), AST ($p = 0,000$), urea ($p = 0,000$), creatinine ($p = 0,000$) and CRP ($p = 0,000$) parameters showed decrease, while WBC ($p = 0.384$), platelet count ($p = 0,000$), eosinophil count ($p = 0,000$), eosinophil percentage ($p = 0,000$) and MPV ($p = 0,000$) showed increase.

Conclusion: It was concluded that pentoxifylline has an important role as a supportive treatment in neonatal sepsis due to its low side effect profile and no significant negative effect.

Key Words: Newborn, sepsis, pentoxifylline

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Tez Onay Belgesi	i
Etik Kurallara Uyulduğuna İlişkin Beyan	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER, RESİM VE GRAFİKLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Yenidoğan Dönemi	4
2.1.1. Yenidoğan Dönemine Ait Tanımlamalar	4
2.2 Neonatal Sepsis	5
2.2.1 Tanım	5
2.2.2 Epidemiyoloji	7
2.2.2.1 İnsidans	7
2.2.2.2 Mortalite	8
2.2.3. Patogenez	8
2.2.4. Risk Faktörleri	9
2.2.5. Etiyoloji	12
2.2.6 Klinik Bulgular	13
2.2.7 Tanı	15
2.2.7.1. Spesifik Tanısal Testler	15
2.2.7.1.1. Kan Kültürü	15
2.2.7.1.2. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Kültürü ve BOS İncelemeleri	15
2.2.7.1.3. İdrar Kültürü	16
2.2.7.1.4. Trakeal Aspirat Kültürü	16
2.2.7.1.5. Diğer Kültürler	16
2.2.7.1.6. Bakteriyel Antijen Tayini	16
2.2.7.2 Spesifik Olmayan Tanısal Testler	17
2.2.7.2.1. Lökosit Göstergeleri	17
2.2.7.2.2. Trombosit Sayımı	17
2.2.7.2.3. Akut Faz Reaktanları	18
2.2.7.2.4. Radyolojik Tetkikler	20
2.2.7.3. Skorum Sistemleri	20
2.2.7.3.1. European Medicines Agency (EMA) Skoruması	20
2.2.7.3.2. Töllner Skoruması	22

2.2.7.4. Klinik Yaklaşım	22
2.2.7.5. Ayırıcı Tanı	23
2.2.8. Tedavi	23
2.2.8.1. Erken Başlangıçlı Sepsiste Tedavi	24
2.2.8.2. Geç Başlangıçlı Sepsiste Tedavi	24
2.2.8.3. Destek Tedaviler	25
2.2.8.3.1. İntravenöz İmmünglobulin (IVIG)	26
2.2.8.3.2. Granülosit Stimüle Edici Faktör (G-CSF) ve Granülosit Makrofaj Stimüle Edici Faktör (GM-CSF)	26
2.2.8.3.3. Pentoksifilin Tedavisi	26
2.2.8.3.4. Korunma	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	31
4.1. Dermografik Bulgular	31
4.2. Klinik Bulgular	35
4.3. Laboratuvar Bulguları	44
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ	71
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER	80
EK-1: Etik Kurul Onay Yazısı	80
9. ÖZGEÇMİŞ	81

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.2.4.1. Yenidoğan Sepsisinin Özellikleri	11
Tablo 2.2.5.1. Yenidoğan Sepsisinde Etken Mikroorganizmalar	13
Tablo 2.2.7.1. Yenidoğan Sepsisinde Klinik Bulgular	14
Tablo 2.2.7.2.2.1. Rodwell Hematolojik Skorlama Sistemi	18
Tablo 2.2.7.3.1. European Medicines Agency (EMA) Skorlaması	21
Tablo 2.2.7.3.2. Töllner Skorlaması	22
Tablo 2.2.8.2.1. Yenidoğan Sepsisinde Tedavi Süreleri	25
Tablo 4.1.1. Hastaların Doğum Haftalarına ve Cinsiyete Göre Dağılımı	32
Tablo 4.1.2. Hastaların Doğum Ağırlıklarına ve Cinsiyete Göre Dağılımı	33
Tablo 4.1.3. Hastaların Doğum Ağırlıklarının Persantil Aralıklarına ve Cinsiyete Göre Dağılımı	34
Tablo 4.1.4. Hastaların IUGR Açısından Dağılımı	35
Tablo 4.2.1. Hastaların Sepsis Kliniği ve Doğum Haftasına Göre Dağılımı	36
Tablo 4.2.2. Hastaların Sepsis Kliniği ve Doğum Ağırlıklarına Göre Dağılımı	36
Tablo 4.2.3. Hastaların Sepsis Kliniği ve Doğum Ağırlıklarının Persantil Aralıklarına Göre Dağılımı	37
Tablo 4.2.4. Hastaların Sepsis Kliniği ve IUGR'a Göre Dağılımı	37
Tablo 4.2.5. Hastaların Erken Membran Rüptürü Durumuna Göre dağılımı	38
Tablo 4.2.6. Hastalarda Pulmoner Hipertansiyon Sıklığı	39
Tablo 4.2.7. Hastalarda PDA Sıklığı	40
Tablo 4.2.8. Hastaların PDA Tanı Alma Zamanına Göre Dağılımı	40
Tablo 4.2.9. Hastaların Beslenme İntoleransı Açısından Dağılımı	41
Tablo 4.2.10. Hastaların Nekrotizan Enterokolit Açısından Dağılımı	42
Tablo 4.2.11. Hastaların Kanama Durumu Açısından Dağılımı	42
Tablo 4.2.12. Hastalarda Pnömoni Dağılımı	43
Tablo 4.2.13. Hastalarda Kateter Durumunun Dağılımı	43
Tablo 4.3.1. Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemogram Parametrelerinin Niceliksel Değerlerinin Değişimi	52
Tablo 4.3.2. Tedavi Öncesi ve Sonrası AST, ALT, Üre, Kreatinin ve CRP'nin Niceliksel Değerlerinin Değişimi	52
Tablo 4.3.3. Tedavi Öncesi Laboratuvar Değerleri	53
Tablo 4.3.4. Tedavi Sonrası Laboratuvar Değerleri	54
Tablo 4.3.5. Tedavi öncesi ve Sonrası Hemogram Parametrelerinin Niteliksel Değerlerinin Değişimi	62
Tablo 4.3.6. Tedavi öncesi ve Sonrası AST, ALT, Üre, Kreatinin ve CRP'nin Niteliksel Değerlerinin Değişimi	62
Tablo 4.3.7. Tedavi Öncesi ve Sonrası Periferik Yayma Parametrelerinin Değişimi	62

ŞEKİLLER, RESİM VE GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa
Grafik 4.1.1. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	31
Grafik 4.1.2. Hastaların Doğum Haftalarına Göre Yüzde Dağılımı	32
Grafik 4.1.3. Hastaların Doğum Ağırlıklarına Göre Yüzde Dağılımı	33
Grafik 4.1.4. Hastaların Doğum Ağırlıklarının Persantil Aralıklarına Göre Yüzde Dağılımı	34
Grafik 4.2.1. Hastaların Sepsisin Başlangıç Zamanına Göre Yüzde Dağılımı	35
Grafik 4.2.2. Hastalarda Üreyen Etken Mikroorganizmaların Dağılımı	38
Grafik 4.2.3. Hastalarda Pnömotoraks Dağılımı	39
Grafik 4.2.4. Hastaların Beslenme İntoleransının Pentoksifilin Tedavisi Sonrası Değerlendirilmesi	41
Grafik 4.3.1. Tedavi Öncesi ve Sonrası WBC Niceliksel Dağılımı	45
Grafik 4.3.2. Tedavi Öncesi ve Sonrası Nötrofil Sayısı Niceliksel Dağılımı	45
Grafik 4.3.3. Tedavi Öncesi ve Sonrası Nötrofil Yüzdesi Niceliksel Dağılımı	46
Grafik 4.3.4. Tedavi Öncesi ve Sonrası Trombosit Niceliksel Dağılımı	46
Grafik 4.3.5. Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemoglobin Değerlerinin Niceliksel Dağılımı	47
Grafik 4.3.6. Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematokrit Değerlerinin Niceliksel Dağılımı	48
Grafik 4.3.7. Tedavi Öncesi ve Sonrası Eozinofil Sayısının Niceliksel Dağılımı	48
Grafik 4.3.8. Tedavi Öncesi ve Sonrası Eozinofil Yüzdesinin Niceliksel Dağılımı	49
Grafik 4.3.9. Tedavi Öncesi ve Sonrası AST Niceliksel Dağılımı	50
Grafik 4.3.10. Tedavi Öncesi ve Sonrası ALT Niceliksel Dağılımı	50
Grafik 4.3.11. Tedavi Öncesi ve Sonrası Üre Niceliksel Dağılımı	51
Grafik 4.3.12. Tedavi Öncesi ve Sonrası Kreatinin Niceliksel Dağılımı	51
Grafik 4.3.13. Tedavi Öncesi ve Sonrası WBC Değerlerinin Dağılımı	55
Grafik 4.3.14. Tedavi Öncesi ve Sonrası Nötrofil Sayılarının Dağılımı	55
Grafik 4.3.15. Tedavi Öncesi ve Sonrası Nötrofil Yüzdelerinin Dağılımı	56
Grafik 4.3.16. Tedavi Öncesi ve Sonrası Trombosit Sayılarının Dağılımı	56
Grafik 4.3.17. Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemoglobin Değerlerinin Dağılımı	57
Grafik 4.3.18. Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematokrit Değerlerinin Dağılımı	57
Grafik 4.3.19. Tedavi Öncesi ve Sonrası Eozinofil Sayılarının Dağılımı	58
Grafik 4.3.20. Tedavi Öncesi ve Sonrası Eozinofil Yüzdelerinin Dağılımı	58
Grafik 4.3.21. Tedavi Öncesi ve Sonrası MPV Değerlerinin Dağılımı	59
Grafik 4.3.22. Tedavi Öncesi ve Sonrası AST Değerlerinin Dağılımı	59
Grafik 4.3.23. Tedavi Öncesi ve Sonrası ALT Değerlerinin Dağılımı	60
Grafik 4.3.24. Tedavi Öncesi ve Sonrası Üre Değerlerinin Dağılımı	60
Grafik 4.3.25. Tedavi Öncesi ve Sonrası Kreatinin Değerlerinin Dağılımı	61
Grafik 4.3.26. Tedavi Öncesi ve Sonrası CRP Değerlerinin Dağılımı	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADDA	: Aşırı Derecede Düşük Doğum Ağırlığı
AGA	: Doğum Ağırlığı Gebelik Yaşına Uygun
ALT	: Alanin Amino Transferaz
AST	: Aspartat Amino Transferaz
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
C. albicans	: Candida Albicans
cAMP	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
CPAP	: Continious Positive Airway Pressure
CRP	: C-reaktif Protein
CVP	: Santral Venöz Kateter
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
ÇOİBS	: Çoklu Organ İşlev Bozukluğu Sendromu
ÇOY	: Çoklu Organ Yetmezliği
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
EMA	: European Medicines Agency
EMR	: Erken Membran Ruptürü
E. fecalis	: Entereococcus Fecalis
E. coli	: Escherichia Coli
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FİRS	: Fetal Yangısal Yanıt Sendromu
Hct	: Hematokrit
Hb	: Hemoglobin
IgG	: İmmünglobulin G
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1β	: İnterlökin-1β
IL-6	: İnterlökin-6
INF-γ	: İnterferon-Gama
IUGR	: İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı
GBS	: Grup B Streptokoklar
G-CSF	: Granülosit Sitümüle Edici Faktör
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Stimule Edici Faktör
GİS	: Gastrointestinal
İ/M	: İmmatür/Matür
İ/T	: İmmatür/Total
ICAM	: Çözünebilir İntersellüler Adezyon Molekülü
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
İKK	: İntrakranial Kanama
KNS	: Koagülaz Negatif Streptokoklar

LBP	: Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein
LGA	: Doğum Ağırlığı Gebelik Yaşına Göre Yüksek
LP	:Lomber Ponksiyon
LPS	: Lipopolisakkarit
MRKNS	: Metisilin Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok
MRSA	: Metisilin Dirençli Stafilococcus Aureus
MSKNS	: Metisilin Duyarlı Koagülaz Negatif Stafilokok
MSSA	: Metisilin Duyarlı Stafilococcus Aureus
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
NEK	: Nektorizan Enterokolit
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
PDA	: Patent Duktus Arteriyozus
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
PTX	: Pentoksifilin
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
ROP	: Prematüre Retinopatisi
S. aureus	: Stafilococcus Aureus
SAA	: Serum Amiloid A
S. mascerens	: Serratia Mascerens
S. epidermidis	: Stafilococcus Epidermidis
S. haemoliticus	: Stafilococcus Haemoliticus
S. lugdunensis	: Stafilococcus Lugdunensis
S. sanguinus	: Stafilococcus Sanguinus
SGA	: Doğum Ağırlığı Gebelik Yaşına Göre Düşük
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
TTN	: Yenidoğanın Geçici Takipnesi
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
WBC	: Lökosit Sayısı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın birinci ayında enfeksiyona ait sistemik belirti ve bulgularla seyreden, bakteriyeminin eşlik ettiği klinik sendromdur. Neonatoloji alanında yaşanan gelişmelere rağmen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Son yıllarda çocukluk çağında mortalite hızla düşmesine rağmen, yenidoğan döneminde özellikle ilk hafta içindeki ölümler belirgin azalma göstermemiştir [1]. Yenidoğan sepsisinin insidansı dünya genelinde 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelere göre daha azdır [2]. Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan sepsisi insidansının 1000 canlı doğumda 49-170 arasında değiştiği bildirilmiştir [3]. Antimikrobiyal ajanların keşfi sonrası yenidoğan enfeksiyonlarında mortalite zamanla hızlı bir şekilde düşmüş olup, günümüzde erken başlangıçlı sepsis için %5-20 arasındadır [4].

Erken başlangıçlı sepsiste belirti ve bulgular çoğunlukla ilk 24 saat içinde ortaya çıkarken, yaklaşık % 90 gibi bir sıklıkla ilk 48 saat içinde belirti verir. Bu nedenle yenidoğanlar özellikle ilk 48 saat daha yakından ve dikkatli izlenmelidir. Sepsis düşünülen bebeklerde kan kültürü alındıktan sonra ampirik tedavi başlamaktan kaçınılmamalıdır. Erken başlangıçlı sepsiste genellikle birden çok organ ya da sistem tutulumu görülürken, geç başlangıçlı sepsiste tutulum pnömoni, artrit, osteomyelit gibi tek odaklı ya da multisistemik olabilir. Yenidoğan enfeksiyonlarında klinik bulgular genellikle müphemdir. Yenidoğan dönemine özgü sorunlarla (Nekrotizan Enterokolit, Patent Duktus Arteriozus, Apne, Respiratuvar Distres Sendromu vb.) karışabilir. Yenidoğan dönemine özgü bu sorunların sıklıkla sepsisle beraber görülebileceği de akılda tutulmalıdır [1, 2, 5].

Pentoksifilin (PTX) bir sentetik teobromid derivesidir. Yapısı itibarıyla teofilin ve kafein gibi metilksantin türevidir. Yaklaşık son 30 yıldır enfeksiyonlarda, vasküler ve inflamatuvar hastalıklarda, sepsiste ve multiorgan yetmezlikte non-steroid immünmodülatör olarak kullanılmaktadır. Sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK) ve bronkopulmoner displazi (BPD) gibi hastalıklarda inflamatuvar sitokin kaskadı aktive olur, serbest radikallerin toksik etkileri ortaya çıkar ve mikro dolaşım bozulur. Bu gibi hastalıklarda immünmodülatör olarak yararlı etkileri görülmüştür[6].

Pentoksifilin, eritrosit fosfodiesteraz inhibisyonu ile hücre içi cAMP artışına yol açarak; eritrosit esnekliğini, fibrinolitik aktiviteyi ve doku plazminojen aktivatörlerinin aktivitesini artırırken trombosit adezyonunda inhibisyona yol açar. Böylece kan viskozitesi azalır, mikro dolaşım ve doku perfüzyonu düzelir. TNF- α , IL-6, INF- γ gibi proinflatuar sitokinlerin üretimini azaltır.

Kafein ve teofilin gibi diğer metilksantinlere benzer şekilde teobromid de çok az yan etkiye sahip bir ilaçtır. Metilksantinler içinde en az toksik olanı teobromiddir. Bir teobromid türevi olarak pentoksifilin de yenidoğanlar üzerine yan etki göstermesi olası değildir. Teobromid kafein ve teofilinden daha zayıftır. Bu nedenle santral sinir sistemi üzerine (irritabilite, tremor, konvülsiyon vb.) ve kardiyovasküler (hipotansiyon, aritmi) yan etkileri terapötik dozlarda oldukça nadirdir[6]. Cochrane verilerine göre pentoksifilin yenidoğan sepsisinde 1996 yılından beri kullanılmaktadır [7]. Türk Neonatoloji Derneğinin tanı ve tedavi kılavuzlarında pentoksifilin yenidoğan sepsisinde destekleyici tedavi olarak önerilmektedir. Lange Neonatology'de de septik şok tedavisinde pentoksifilin yeri vardır. Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde de 2014 yılından itibaren yenidoğan sepsisi ve NEK durumlarında bu metaanalizde önerilen dozda pentoksifilin kullanılmıştır. [2, 5]

Şimdiye kadar pentoksifilin yenidoğan sepsisinde kullanımı üzerine yapılan çalışmaların sayısı kısıtlıdır. Yenidoğan sepsisinde daha önce kabul gören IVIG, granülositler ve granülosit makrofajlar için hemopoietik koloni stimüle edici faktörler gibi tedavilerle ilgili yapılan çalışmalar göstermiştir ki kabul gören bazı tedaviler etkisiz ve faydasız bulunduğu için tedavi protokollerinden çıkarılabilmektedir. Bu durum da kabul görmüş ve kullanılmakta olan tedaviler için güncel çalışmaların devamlılığını gerekli kılar. Son 4 yılda ünitemizde yenidoğan sepsisi tanısı alan ve pentoksifilin kullanılan vakaların anlamlı sonuçlar oluşturacak sayıya ulaştığı düşüncesiyle tasarlanan bu çalışmanın pentoksifilin yenidoğan sepsisinde kullanımına yönelik faydalı sonuçlar doğuracağı; tedavinin geçerliliği, güncelliği ve güvenilirliği konusunda yol gösterici olacağı tahmin edilmektedir.

Bu çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2015 – Aralık 2018

tarihleri arasında yenidoğan sepsisi tanısı ile izlenen ve pentoksifilin tedavisi alan hastalarda pentoksifilin etkilerini retrospektif olarak değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Dönemi

Yenidoğan dönemi doğum anındaki gebelik haftasından bağımsız olarak doğumdan sonraki ilk bir ayı kapsayan dönemdir. Bu süreçte tüm sistemlerde birçok geçiş süreci yaşanır ve infant her türlü dış uyarana uygun cevap vermeyi öğrenir.

2.1.1. Yenidoğan Dönemine Ait Tanımlamalar

Yenidoğan bebekler doğum haftasına, doğum kilosuna sınıflandırılabilirler.

- Doğum Haftasına Göre Sınıflama:

Preterm Bebeklerde Sınıflama: 37 gebelik haftasını (259 gün) tamamlamadan doğan bebekler prematüre olarak adlandırılmaktadır.

Aşırı küçük (Extremely) preterm: 28 0/7 haftadan küçük doğan bebekler

Çok küçük (Very) preterm: 28 0/7 ile 31 6/7 hafta arası doğan bebekler

İlımlı (Moderately) preterm: 32 0/7 ile 33 6/7 hafta arası doğan bebekler

Geç (Late) preterm: 34 0/7 ile 36 6/7 hafta arasında doğan bebekler

Term Bebeklerde Sınıflama: Miadında bebekler term olarak adlandırılır.

Erken term: 37 0/7 hafta ile 38 6/7 hafta arasında doğan bebekler

Term: 39 0/7 hafta ile 40 6/7 hafta arasında doğan bebekler

Geç term: 41 0/7 hafta ile 41 6/7 hafta arasında doğan bebekler

Postterm = Postmatür bebek: 42 0/7 hafta üzeri doğan bebekler (295 gün)

- Doğum Kilosuna Göre Sınıflama:

Düşük doğum ağırlıklı bebekler (DDA): 2500 gramın altında doğan bebekler

Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler (ÇDDA): 1500 gramın altında doğan bebekler

Aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı bebekler (ADDA): 1000 gramın altında doğan bebekler

- Doğum Ağırlıklarını persantil aralıklarına göre sınıflandırmak da mümkündür.

LGA (Large for Gestational Age): Gebelik haftasına göre beklenen ağırlığın 90. persantilin üzerinde olması

AGA (Appropriate for Gestational Age): Gebelik haftasına göre beklenen ağırlığın 10-90. persantiller arası olması

SGA (Small for Gestational Age): Gebelik haftasına göre beklenen ağırlığın 10. persantilin altında olması

- İnter Uterin Büyüme Kısıtlılığı (Intrauterine Growth Restriction - IUGR): Fetüsün genetik olarak belirlenmiş olan büyüklüğüne ulaşamaması durumudur.

Simetrik IUGR: Tüm organ sistemleri; baş, boy ve kilo eşit oranda etkilenmiştir. Gebeliğin erken dönemlerinde başlar. Kromozom anomalisi ya da intrauterin enfeksiyon gibi endojen nedenlere bağlıdır. Daha yüksek sıklıkla prematürite ve morbidite ile ilişkilidir.

Asimetrik IUGR: Baş çevresi korunmuş olup, kilo daha fazla, boy daha az etkilenmiştir. Tipik olarak ikinci ya da üçüncü trimesterde başlar. Glikojen ve yağ depolarının azalması ile sonuçlanır[5, 8, 9].

2.2 Neonatal Sepsis

2.2.1 Tanım

Yenidoğan sepsisi, yaşamın birinci ayında enfeksiyona ait sistemik belirti ve bulgularla seyreden, bakteriyeminin eşlik ettiği klinik sendromdur [1].

Yenidoğan sepsisi başlangıç zamanına göre (erken – geç – çok geç başlangıçlı sepsis), klinik durumu ve laboratuvar bulgularına (şüpheli – klinik – kanıtlanmış sepsis) göre sınıflandırılabilir.

- Erken başlangıçlı sepsis: Yaşamın ilk 3 gününde - 72 saatten önce – (bazı sınıflamalara göre ilk 7 gün [10]) saptanan sepsistir.
- Geç başlangıçlı sepsis: Yaşamın 4-30. günlerinde tanı alan sepsisi ifade eder.

- Çok geç başlangıçlı sepsis: 30. günden taburcu olana kadar geçen sürede tanı alan sepsis vakalarını kapsar.
- Kanıtlanmış sepsis: Klinik ve laboratuvar bulguları sepsis ile uyumlu iken etkenin de gösterilebildiği durumdur.
- Klinik sepsis: Klinik bulgular ve laboratuvar bulguları sepsis ile uyumlu iken etkenin gösterilemediği durumda klinik sepsis tanımlaması kullanılır.
- Şüpheli sepsis: Klinik belirti olsun veya olmasın, sepsise ait risk faktörlerinin bulunduğu veya takibinde sepsis düşündürülen bulguların görüldüğü durumları tanımlamak için kullanılır [2].

Sepsisin bir diğer sınıflaması kliniğin şiddetine göre yapılır. American College of Chest Physicians ve Society of Critical Care Medicine tarafından 1991'de sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, ağır sepsis, septik şok, çoklu organ işlev bozukluğu sendromu (ÇOİBS) ve çoklu organ yetmezliği (ÇOY) tanımları yapılmış ve sonraki dönemlerde bu tanımlar daha da geliştirilmiştir.

Mikroorganizma vücuda girdikten sonra konakta inflamatuvar yanıt oluşur. Kan kültüründe üremenin henüz olmadığı bu tablo SIRS olarak adlandırılır. Ateş, hipertansiyon, taşikardi ve lökositoz ile karakterizedir. SIRS mikroorganizmalar haricinde immünolojik ve endokrinolojik etkenler, cerrahi operasyonlar, travma, kemoterapötikler nedeniyle de gelişebilir[11]. Aşağıdakilerden iki ya da daha fazlasının hastada bulunması ile SIRS tanısı konur:

1. Vücut sıcaklığı dengesizliği:
 - $<35^{\circ}\text{C}$, $>38,5^{\circ}\text{C}$
2. Solunum disfonksiyonu:
 - Takipne (yaşa göre >2 SD)
 - Hipoksemi: Oda havasında parsiyel oksijen basıncı $< 70\text{mmHg}$
3. Kardiyak disfonksiyon:
 - Taşikardi (yaşa göre >2 SD)
 - Kapiller dolum zamanı >3 sn
 - Hipotansiyon (yaşa göre <2 SD)

4. Perfüzyon bozuklukları:

- Laktik asidoz (laktat artışı ve/veya pH<7.25)
- Oligüri
- Bilinç değişikliği

Yenidoğandaki bu yanıt Fetal Yangısal Yanıt Sendromu (FİRS) olarak adlandırılır ve prenatal dönemde annede gelişen enfeksiyon sonrası fetüsün verdiği aşırı enflamatuar cevaptır. Fetüste yangısal yanıt (FİRS) aşağıdaki klinik ve laboratuvar bulgularının ikisi veya daha çoğunun varlığında tanımlanır:

- Takipneye (SS>60/dk) retraksiyon veya desatürasyonun eşlik etmesi
- Vücut sıcaklığı düzensizliği (<36°C veya >37,9°C)
- Kapiller dolun zamanı >3 sn
- Lökosit sayısı: (<4000/mm³ veya >34000/mm³)
- CRP >10 mg/dL
- IL-6 veya IL-8 >70pg/ml
- 16S rRNA gen PCR pozitifliği[12]

SIRS mevcutken kan kültüründe etken mikroorganizma üretildiğinde sepsis olarak adlandırılır. Sepsise kliniğine organ disfonksiyonu, perfüzyon bozukluğu veya hipotansiyon eşlik ettiğinde ciddi sepsis tanımını karşılar. Uygun sıvı replasmanına rağmen hipotansiyon sebat ediyorsa septik şok tablosu oturur. Hastada inotropik ajanlara ve ileri tedavilere rağmen çok şiddetli, birden fazla organ tutulumu varsa ÇOİBS ve geri dönüşümsüz süreç söz konusuysa ÇOY olarak adlandırılır[11].

2.2.2 Epidemiyoloji

2.2.2.1 İnsidans

Yenidoğan sepsisinin insidansı dünya genelinde 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelere göre daha azdır [2]. Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan sepsisi insidansının 1000 canlı doğumda 49-170 arasında değiştiği bildirilmiştir [3].

Erken başlangıçlı sepsisin sıklığı doğum kilosuna göre 1000 canlı doğumda 0,57 (2500 gramın üzerinde) ile 10,96 (401 - 1500 gram) arasında değişirken; geç başlangıçlı sepsis insidansı ise %1,6 (2500 gramın üzeri) ile %65,5 (400-500 gr)

arasında değişmektedir. Erken ve geç başlangıçlı sepsiste, her ikisinde de insidans doğum ağırlığı ile ters orantılı şekilde değişmektedir[13, 14]. Ülkemizde sepsis sıklığı doğum ağırlıklarına göre değerlendirildiğinde 1500 gramın altında doğan bebeklerde % 22, 1500-2500 gram arası olanlarda % 6 ve 2500 gram üstü doğanlarda % 3 olarak bildirilmiştir. Geç başlangıçlı sepsis insidansının da %6,4- 29,7 arasında olduğu belirtilmektedir[15, 16].

2.2.2.2 Mortalite

Neonatoloji alanında yaşanan gelişmelere rağmen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Son yıllarda çocukluk çağında mortalite hızla düşmesine rağmen, yenidoğan döneminde özellikle ilk hafta içindeki ölümler belirgin azalma göstermemiştir [1]. Sepsisi kaynaklı mortalite %7-18 arasında belirtilmektedir[17]. Gelişmiş ülkelerde mortalite erken başlangıçlı sepsis olgularında %10-20, geç başlangıçlı sepsiste %5-10, çok geç başlangıçlı sepsiste %5'ten azdır. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerin, erken başlangıçlı sepsis vakalarında %35'i, geç başlangıçlı sepsis vakalarında %17-19'u kaybedilmektedir[18]. Türkiye'de ise sepsis ilişkili mortalite yıllara göre değişmekle birlikte %0-75 arasında bildirilmiştir[15].

2.2.3. Patogenez

Yenidoğan sepsisi etkeni olan bakteri, perinatal dönemde doğum kanalından veya hematogen (transplasental) yolla bebeğe geçer. Doğumdan sonra ise bebek ortamdaki bakterilerle enfekte olur.

Bebek enfeksiyon etkenleriyle genellikle zar yırtılmasından sonra karşılaşır. Bazen de etken doğumdan önce serviks, vajina ya da rektumdan yukarı çıkıp, sağlam ya da yırtılmış zarlardan geçerek, koryoamniyonite yol açar ve bebekte enfeksiyona neden olur. Annede bakteriyemi veya viremi varlığında bebek hematogen yolla enfekte olabilir[10, 19].

Erken neonatal sepsisi genellikle vertikal yolla enfekte amniyotik sıvıdan ya da bebek enfekte doğum kanalından geçerken bulaşır. Geç başlangıç sepsiste ise vertikal yol nadiren patogeneze sorumlu iken genellikle enfekte olmuş nesnelere ya da sağlık çalışanlarının ellerinden kontaminasyonla horizontal yolla gerçekleşir[10].

Preterm bebeklerde bağışıklık sistemi olgunlaşmamıştır. Plasentadan özellikle gebeliğin son döneminde bebeğe geçen immünglobülin G yönünden yetersizdir. Bununla beraber derinin kolay zedelenebilir ve olgunlaşmamış olması, derinin doğal koruyucu biyofilm katmanı olan verniks yönünden eksikliği, pretermelerde özellikle nazokomiyal enfeksiyon ve sepsis gelişimini kolaylaştırıcı etkiye sahiptir[19].

2.2.4. Risk Faktörleri

Erken ve geç başlangıçlı sepsiste risk faktörleri farklılık gösterir. Erken başlangıçlı sepsiste sıklıkla gebelik ya da doğumla ilişkili majör risk faktörü eşlik ederken, geç başlangıçlı sepsiste obstetrik komplikasyonlar nadiren eşlik eder[10].

Prematürelde term doğan bebeklere göre sepsis insidansı 3-10 katı daha fazla olduğu bildirilmektedir[20]. Erken membran rüptürü (EMR) (18 saatin üzerinde) ve korioamniyonit eşlik ediyorsa erken başlangıçlı sepsis riski 10 kat artarak %1-3 civarında görülür[2].

Risk faktörlerini maternal, peripartum ve neonatal risk faktörleri olarak sınıflamak mümkündür.

Maternal risk faktörleri:

- Düşük sosyoekonomik düzey (Prenatal bakımın olmayışı, yüksek doğurganlık, cinsel yolla bulaşan hastalıklar vb.)
- Erken membran rüptürü (18 saatin üzerinde)
- Erken doğum eylemi
- Mekonyumla boyalı amniyon sıvısı (fetal distrese işaret eder)
- Koryoamniyonit
- Asemptomatik bakteriüri (prematüre doğum ile ilişkili)
- Genital mycoplasma kolonizasyonu (düşük doğum ağırlığı ile ilişkili)
- Grup B streptokokun rektovajinal kolonizasyonu
- İdrar yolu enfeksiyonu
- İntrapartum ateş
- Uzamış invazif monitorizasyon

Peripartum risk faktörleri:

- Prematürite (37 haftadan önce doğum)
- Düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığının 2500 gram ve altında olması)
- Fetal distres
- 5. dakika apgar skorunun 5 ve altında olması
- Doğum odasında resüsitasyon uygulanması

Neonatal risk faktörleri:

- Vasküler kateterizasyon
- Mekanik ventilasyon (CPAP veya endotrakeal tüp yoluyla)
- Enteral beslenmeme (oragastrik sonda kullanımı)
- Biberon kullanımı
- Gastrointestinal sistem patolojisi
- İlaçlar (H2 blokörleri, proton pompa inhibitörleri, postnatal steroidler, sefalosporinler)
- Metabolik hastalıklar
- Erkek cinsiyet (X'e bağlı geçen immünregülatör genler nedeniyle)
- Nötropeni
- Düşük serum IgG konsantrasyonu
- Düşük 25-hidroksi D vitamini düzeyleri
- Parenteral nütrisyon
- Uzamış hastanede kalış süresi
- Doğum kilosuna ulaşma süresinde gecikme[2, 10, 19, 20]

Amniyotik sıvı, membranlar, plasenta ve/veya desidua'yı etkileyen

intraamniyotik enfeksiyon "koryoamniyonit" olarak adlandırılır.

- I. Annede lökositoz ($15000/\text{mm}^3$ ve üzeri),
- II. Annede taşikardi (100 atım/dk ve üzeri),
- III. Fetal taşikardi (160 atım/dk ve üzeri),
- IV. Uterus hassasiyeti ve/ya da kötü kokulu amniyon sıvısı olması[19].

Tanı için annede 38°C üzerinde ateşin ve en az diğer iki kriterin pozitifliği gereklidir. Koryoamniyonitin klinik tanısında temel kriter “maternal ateş” tir. Annede tek başına ateş varlığı koryoamniyonit düşündürmelidir. Koriyoamniyonit erken neonatal sepsis için en önemli risk faktörüdür. EMR ve erken doğum eylemine de sebep olabilir. 22 ila 28. gebelik haftası arasında gerçekleşen doğumlarda koryoamniyonit %14-28 bulunmuştur. Preterm doğumlarda amniyon sıvısında bakteri invazyonu membranlar intaktken %32, EMR varlığında %75 olarak gösterilmiştir (çoğunlukla Ureaplasma ve Mycoplasma). Annede GBS kolonizasyonu varken EMR eşlik ediyorsa bebekteki enfeksiyon riski %33-50 olarak bildirilmiştir[19].

Tablo 2.2.4.1. Yenidoğan Sepsisinin Özellikleri[10]

NEONATAL SEPSİS			
	Erken Başlangıçlı (<7 gün*)	Geç Başlangıçlı (≥ 7 gün – 1 ay)	Çok Geç Başlangıçlı (>1-3 ay)
Antepartum Risk Faktörleri	Sıklıkla vardır	Genellikle yoktur	Değişken
Geçiş	Vertikal; organizmalar sıklıkla annenin genital yollarından kazanılmıştır	Vertikal veya postnatal çevreden	Genellikle postnatal çevreden
Klinik Özellikler	Fulminan gidiş, çoklu organ-sistem etkilenmesi, pnömoni yaygındır	Akut veya subakut başlangıç, fokal enfeksiyon, menenjit sıktır	Subakut başlangıç
Mortalite	%5-20	%5	Düşük

*National Institute of Child Health and Human Development and Vermont Oxford Networks tanımlarında erken başlangıçlı sepsis ilk 3 gün olarak tanımlanır.

2.2.5. Etiyoloji

Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinde Grup B Streptokoklar (GBS) ve Eschericia coli (E. coli) en sık izole edilen etkenlerdir. GBS'nin %43-58, E. Coli'nin ise %18-29 sıklıkta etken olduğu bildirilmektedir. GBS termelerde daha sık görülürken (%73), E. coli pretermelerde (%81) daha sıktır. Koagülaz Negatif Streptokoklar (KNS) da sıklıkla (%20-24, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri) kan kültründe izole edilebilse de kontaminasyon riski yüksektir. Bu nedenle bazı klinikler KNS üremelerini etken kabul etmezken, kimi klinikler de etken olarak kabul etmektedirler. Listeria monocytogenes (L. monocytogenes), stafilokoklar (metisilin duyarlı stafilococcus aureus ve diğer stafilokoklar), gram negatif çomaklar da nadiren izole edilen diğer etkenlerdir[21].

Amerika Birleşik Devletleri'nde rutin tarama programı ve intrapartum antibiyotik profilaksisi uygulamasına geçildikten sonra GBS sıklığı azalırken, bazı çalışmalara göre bilhassa çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde E. coli sıklığında artış dikkati çekmektedir[22]. GBS'nin etken olduğu erken başlangıçlı sepsis olgularında intrapartum profilaksi sepsisi önlemede etkin bir yöntemken geç başlangıçlı sepsis için bu geçerli değildir[23].

Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde ise etkenler gelişmiş ülkelere göre farklılık göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde erken başlangıçlı neonatal sepsiste Klebsiella suşları %25 ile en sık izole edilen etken iken, %18 ile Stafilococcus aureus ve %15 ile E. Coli sıklıkla izole edilen diğer etkenlerdir. GBS ise seyrek olarak saptanmaktadır[24]. Ülkemizde de benzer şekilde en sık Klebsiella suşları ve Staphylococcus epidermidis etken olarak bildirilirken, GBS ön planda etken olarak saptanmamaktadır[19]. Ülkeler arasındaki GBS sıklığındaki bu farklılığın gebelerdeki vajinal kolonizasyon oranlarının değişiklik göstermesi, antikor düzeylerindeki farklılıklar veya virülen suşlarla ilişkili olduğu düşünülmüştür[23].

Geç başlangıçlı sepsiste koagülaz, negatif stafilokoklar (KNS) en sık izole edilen etkendir. Gelişmiş ülkelerde %53,2-77,9 oranında görülürken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %35.5–47.4 ile biraz daha düşüktür. KNS'ler içinde ise en sık karşılaşılan etken Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis)'tir. E. coli, klebsiella suşları, pseudomonas türleri ve entorobacter suşları gibi gram negatif çomaklar geç

başlangıçlı sepsisten sorumlu diğer etkenlerdir. Staphylococcus aureus (S. aureus) ile kandida türleri de etken olabilmektedir[2, 14]. Türkiye’de de KNS en sık etken olarak bildirilmiştir[25].

Tablo 2.2.5.1. Yenidoğan Sepsisinde Etken Mikroorganizmalar[2]

	Erken Başlangıçlı Sepsis	Geç Başlangıçlı Sepsis	Çok Geç Başlangıçlı Sepsis
Etkenler	GBS E. coli Viridan streptokoklar Enterokoklar Koagülaz negatif stafilokok Staphylococcus aureus Haemophilus influenzae Listeria monocytogenes Klebsiella	Koagülaz negatif stafilokok S. aureus Candida E. coli Enterokoklar Klebsiella Pseudomonas GBS L. monocytogenes	Koagülaz negatif stafilokok S. aureus Candida E. coli Klebsiella Pseudomonas

GBS: Grup B Streptokok

2.2.6 Klinik Bulgular

Yenidoğan döneminde sepsise yönelik klinik bulgular müphemdir ve genellikle fokal enfeksiyona yönelik bulgu görülmez. Klinik olarak vücut sıcaklığında dengesizlik, hipotansiyon, ciltte solukluk ve kutis marmoratus görünümünün eşlik ettiği periferik dolaşım bozukluğu, metabolik asidoz, taşikardi ya da bradikardi, apne, solunum sıkıntısı, hırıltılı solunum, siyanoz, huzursuzluk, letarji, konvülziyonlar, beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, sarılık, peteşi, purpura ve kanama bulguları şeklinde ortaya çıkabilir. İlk bulgular az sayıda olabilir ve tek başına apne şeklinde ya da takipne ve retraksiyon, burun kanadı solunumu ve hırıltılı solunum veya taşikardi gibi daha hafif klinik bulgular şeklinde ortaya çıkabilir. İleri dönem komplikasyonlar ise solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, şok, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, serebral ödem veya tromboz, adrenal kanama veya yetmezlik, kemik iliği disfonksiyonu (nötropeni, trombositopeni, anemi), disemine intravasküler koagülasyon (DİK) gibi daha ciddi klinik sorunlara yol açar[20].

Erken başlangıçlı sepsiste belirti ve bulgular çoğunlukla ilk 24 saat içinde ortaya çıkarken, yaklaşık % 90 gibi bir sıklıkla ilk 48 saat içinde belirti verir. Bu nedenle yenidoğanlar özellikle ilk 48 saat daha yakından ve dikkatli izlenmelidir. Erken başlangıçlı sepsiste genellikle birden çok organ ya da sistem tutulumu görülürken, geç başlangıçlı sepsiste tutulum pnömoni, artrit, omfalit, osteomyelit gibi tek odaklı ya da multisistemik olabilir. Yenidoğan enfeksiyonlarında klinik bulgular, yenidoğan dönemine özgü sorunlarla (Nekrotizan Enterokolit, Patent Duktus Arteriozus, Apne, Respiratuvar Distres Sendromu vb.) karışabilir. Yenidoğan dönemine özgü bu sorunların sıklıkla sepsisle beraber görülebileceği de akılda tutulmalıdır[2, 20].

Tablo 2.2.7.1. Yenidoğan Sepsisinde Klinik Bulgular

Sistemler	Klinik Bulgu
Genel	Aktivitede azalma, beslenme güçlüğü, vücut sıcaklığında dengesizlik (hipotermi ya da hipertermi), dolaşım bozukluğu, ödem
Gastrointestinal Sistem	Beslenme intoleransı, emmede azalma, abdominal distansiyon, kusma, diyare, hepatomegali
Solunum Sistemi	Takipne, apne, solunum distresi, inleme, siyanoz, burun kanadı solunumu, hırıltılı solunum, retraksiyon
Üriner Sistem	Oligüri, anüri
Kardiyovasküler Sistem	Taşikardi, bradikardi, periferik dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, şok
Santral Sinir Sistemi	Letarji, irritabilite, huzursuzluk, tremor, hipotoni, reflekslerde azalma, fontanel bombeliği, konvülziyon, tremor, düzensiz solunum, tiz sesli ağlama
Hematolojik Sistem	Solukluk, sarılık, kanama bulguları, peteşi, purpura, splenomegali
Deri Bulguları	Kutis marmoratus görünümü, raş, püstül, apse, omfalit, sklerem
Metabolik Belirtiler	Metabolik asidoz, hiperglisemi ya da hipoglisemi

2.2.7 Tanı

Yenidoğan sepsisinin tanısı için pozitif kan kültürü altın standarttır. Her zaman kan kültüründe etkenin üretilmesi mümkün olmayabilir. Bu nedenle tanı için klinik ve laboratuvar bulgular beraber değerlendirilmelidir. Tam kan sayımı, CRP, prokalsitonin, IL-6 gibi diğer laboratuvar bulguları da tanıda yardımcıdır ve tedavinin takibinde kullanılabilir. Ayrıca klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirildiği skorlamalar mevcuttur ve tanı koymada kullanılır. (Töllner, European Medicines Agency skorlamaları vb.). Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri de multiorgan yetmezliğinin değerlendirilmesinde takip amaçlı kullanılabilir[2, 20].

2.2.7.1. Spesifik Tanısal Testler

2.2.7.1.1. Kan Kültürü

Sepsis tanısı için altın standarttır. Ancak duyarlılığı %50-80 kadardır. Pozitif kan kültürü tanı koydururken kan kültüründe üreme olmadığı durumlarda tek başına kültür sonucuyla sepsis tanısını ekarte etmek mümkün olmaz. Alınan kan miktarının yeterli olmaması, kan kültürü alınmadan antibiyoterapinin başlanması, anneye doğum öncesinde antibiyotik başlanması, bakteriyeminin düşük seviyede aralıklı ya da kısa süreli olması kan kültüründe üreme olmamasının nedenlerindedir. Düşük düzey bakteriyemide de üremenin sağlanabilmesi için kan örneğinin en az 1 ml olması önerilmektedir. Çünkü bu gibi durumlarda 0,5 mL kan örneği yetersiz gelebilmektedir. Kan kültüründe üreme çoğunlukla ilk 24-48 saat içinde gerçekleşir, ancak bazı etkenlerin üremesi daha uzun sürebileğinden inkübasyon süresinin ortalama 7 gün tutulması önerilir. Kan kültürü alınırken kontaminasyonu önlemek için steril koşullara dikkat edilmelidir. Hastadan aynı anda farklı bölgelerden kan kültürü alınması tanının optimize edilmesini sağlar[2, 19, 20].

2.2.7.1.2. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Kültürü ve BOS İncelemeleri

Sepsis tanımlı yenidoğanların %20-25'inde kliniğe menenjit de eşlik eder. Ancak bu vakaların 1/3 kadarında kan kültüründe etken gösterilemez. Menenjit tanısının atlanmaması ve tedavinin yetersiz kalmaması için yenidoğan sepsisinden şüphelenilen semptomatik bebeklerde ve kan kültüründe üreme olan bebekler ile

antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan bebeklerde lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır. Risk faktörleri nedeniyle doğum sonrası antibiyoterapi başlanan semptomatik olmayan bebekler, genel durumu kötü bebekler, trombositopenik bebekler ile lomber ponksiyon bölgesinde cilt bütünlüğü bozulmuş olan, meningomyelose kesesi olan bebeklerde LP önerilmez. LP ile BOS örneği alındığında hem kültürü yapılarak etkenin üretilmesi sağlanabilir, hem de gram boyama ile etkenin gram pozitif ya da negatif olduğu saptanabilir. Ayrıca BOS örneği biyokimyasal olarak da incelenebilir ve hücre sayımı yapılabilir. [2, 18-20, 26].

2.2.7.1.3. İdrar Kültürü

Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinde üriner sistem enfeksiyonu görülmesi beklenmez, bu nedenle idrar kültürü alınması önerilmez. Ancak geç başlangıçlı sepsiste enfeksiyon odağı üriner sistem olabilir. Bu nedenle kateter ile ya da suprapubik mesane aspirasyonu ile idrar kültürü alınması önerilir[2, 18-20].

2.2.7.1.4. Trakeal Aspirat Kültürü

Doğum sonrası ilk 12 saat içinde alınan trakeal aspirat kültürlerinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Ventilator ilişkili pnömoni düşünüldüğünde ya da hastanın sekresyonunda artış ve özelliğinde değişiklik gözlemlendiğinde alınmalıdır. Kolonizasyon riski yüksektir. Tanısal değeri düşüktür[2, 18, 19].

2.2.7.1.5. Diğer Kültürler

Geç başlangıçlı sepsiste fokal odaklı (konjonktivit, omfalit, sellülit vb.) enfeksiyon düşünülüyorsa enfeksiyon odağına yönelik kültürler alınabilir.

2.2.7.1.6. Bakteriyel Antijen Tayini

Kültür sonuçlarının çıkmasını beklemeden hızlı tanı koymak amacıyla geliştirilmiştir. Erken başlangıçlı sepsiste GBS tanısı için yararlı olacağı düşünülerek geliştirilen lateks partikül aglütinasyon testinin, daha sonra yapılan çalışmalarda duyarlılığı (%67) ve pozitif prediktif değeri (%56) düşük saptanmıştır. Bu nedenle sepsis tanısında rutin uygulamada yeri yoktur[27].

2.2.7.2 Spesifik Olmayan Tanısal Testler

2.2.7.2.1. Lökosit Göstergeleri

Lökosit sayısı (WBC), nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, periferik yaymada immatür/total nötrofil oranı (I/T oranı) en sık kullanılan kan sayımı parametreleridir.

WBC'nin sepsis tanısında pozitif belirleyici değeri düşüktür. Kanıtlanmış sepsislerde vakaların yarısına yakınında normal değerlerde bulunmuştur. Ayrıca normal değerler geniş bir aralığa sahiptir ve bebeğin postnatal yaşı ve doğum haftasına göre değişmektedir.

Yenidoğan sepsisinde nütropeni, nötrofiliden daha değerli bir parametredir. Nötrofil sayısı da WBC gibi bebeğin postnatal yaşı ve doğum haftasına göre değişkenlik göstermektedir. Nütropeni ve beraberinde I/T oranı neonatal sepsisin en duyarlı göstergelerinden biridir. Ayrıca I/T oranının bilhassa negatif prediktif değeri yüksektir. Normal değeri doğumda 0,16 ve 60. saatten sonra 0,12 olarak kabul edilir. Sepsis tanısında 0,2'nin üzerinde olması anlamlıdır.

WBC ve nötrofil sayısı annede ateş, preeklampsi, hipertansiyon varlığından etkilenebilir. Yine doğum şekli, asfiktik doğum, mekonyumun aspirasyonu, pnömotoraks, hemolitik hastalık ya da retikülositoz, konvülziyon, intraventriküler kanama hatta uzamış ağlama gibi durumlardan da etkilenebilir. Lökosit parametrelerinin anormal değerlerinden çok, seri ölçümlerde normal bulunması sepsis tanısını dışlamak açısından değerlidir[2, 18, 19].

2.2.7.2.2. Trombosit Sayımı

Trombositopeni sepsise özgül olmayan geç bir belirteçdir. Sepsis tanılı bebeklerin %25-30'unda trombositopeni kliniğe eşlik eder. Bir çalışmada sepsisi olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %35'inde trombosit sayısı 80.000/mm³'ün altında tespit edilmiştir[2, 8, 28]. Enfeksiyöz olmayan durumlarda da (hipoksik doğum, plasental yetmezlik, metabolik hastalıklar, kronik akciğer hastalığı vb.) trombositopeni gelişebilir. Bu nedenle yenidoğan sepsisi tanısında tek başına güvenilir değildir[29, 30]. Rodwell ve arkadaşları yenidoğan sepsisinde erken tanı için 7 parametrelilik bir hematolojik skorlama sistemi geliştirmiştir. 3 ve 3'ün üzerinde

elde edilen skor %96 sensitif, %78 spesifiktir; negatif prediktif değeri ise %99 saptanmıştır (Tablo 2.2.7.2.2.1)[31].

Tablo 2.2.7.2.2.1. Rodwell Hematolojik Skorlama Sistemi

PARAMETRE	Bulgu	Skor
İ/T nötrofil Oranı	>0,2	1
Total PMNL Sayısı	Hiç matür PMNL yok	2
	Düşük veya yüksek	1
İ/M Nötrofil Oranı	>0,3	1
İmmatür Lökosit Sayısı	Yüksek	1
Lökosit Sayısı	$\leq 5000/\text{mm}^3$	1
	Doğumda $\geq 25000/\text{mm}^3$ 12-24 saatte $\geq 30000/\text{mm}^3$ 2. günden sonra $\geq 21000/\text{mm}^3$	1
Nötrofillerde Dejeneratif Değişiklikler	Vakuolizasyon, toksik granülasyon ve Döhle cisimcikleri	1
Trombosit Sayısı	$<150.000/\text{mm}^3$	1

PMNL: Polimorf Nüveli Lökosit, İ/T: İmmatür/Total, İ/M: İmmatür/Matür

2.2.7.2.3. Akut Faz Reaktanları

Enfeksiyon nedeniyle ya da doku hasarı sonrası olarak karaciğerde üretilen endojen peptidlerdir. Sitokinlerin uyarısı sonrası salındıklarından, kanda düzeylerinin yükselmesi birkaç saati bulabilir. Düzeyleri en erken yükselen akut faz reaktanları CRP, prokalsitonin ve Serum amiloid A'dır[2, 18, 19].

- **C-Reaktif Protein:** Yenidoğan sepsisinde üzerinde en çok çalışma yapılan akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon başlangıcından itibaren 4 ile 18 saat sonra ölçülebilir seviyeye erişir. Pik değerine 8 ile 60 saatte ulaşır. Tedaviye yanıtın iyi olduğu sepsis vakalarında 5-10 günde normale döner. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde

faydalıdır. Seri ölçümlerle (12-24 saat aralıklar ile) CRP'de artış olması enfeksiyon tanısında yol göstericidir. Normal CRP değerleri olan vakalarda erken sepsis için negatif prediktif değeri %99,7'dir. Enfeksiyon harici durumlarda da (annede ateş, EMR, zor doğum, perinatal asfiksi vb.) yükselebildiğinden özgüllüğü düşüktür[2, 18, 19].

- **Prokalsitonin:** Endotoksinle karşılaştıktan sonra 2-4 saat içinde yükselmeye başlayıp, 6-8. saatlerde pik düzeye ulaşır ve en az 24 saat süreyle pik düzeyde kalır (ortalama 1,5-2,5 ng/ml). 48-72. saatte 0,5 ng/ml'nin altına iner. 72. saatten sonra 2-2,5 ng/ml üzerinde ise enfeksiyon lehine değerlendirilir. Prokalsitonin (PCT), CRP'den daha önce yükselmeye başlar. Ancak PCT'nin doğuma sonrası fizyolojik olarak yükselmesi, asfiksi, intrakranial kanama ve hipoksida de artışı söz konusu olduğundan tanıda kullanımı sınırlıdır[2, 18, 32].

- **Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH):** ESH'nin artışı fibrinojen düzeyinin artışı ile ilişkili olduğundan daha geç dönemde görülür ve ESH'nin sensitivitesi düşüktür. Coombs pozitif hemolitik anemide de ESH'de belirgin artış gözlenir. Tanıda yanıtıcı olabilir.

- **Serum Amiloid A:** İnflamatuar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF- α tarafından indüklenerek, gram negatif sepsiste sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Sepsisin başlangıcından itibaren 8-24. saatler arasında yükselir. Vajinal doğum sonrası serum amiloid-A (SAA) düzeylerinde geçici bir yükseklik olduğundan, erken başlangıçlı sepsis tanısında yanıtıcı olabilir. Ancak geç başlangıçlı sepsis tanısında CRP'ye kıyasla daha yüksek sensitivite ve negatif prediktif değere sahip olması nedeniyle daha üstündür[32].

- **Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein (LPB):** Karaciğerde sentezlenir. Bakterilerin lipopolisakkaritlerine (LPS) yüksek afinite ile bağlanır ve konağın inflamatuvar yanıtını başlatır. Bazı çalışmalara göre sensitivite ve negatif prediktif değeri PCT, CRP ve IL-6'dan daha yüksek olduğundan, daha üstün bir belirteç olduğu düşünülmektedir[30, 32].

- **Sitokinler ve kemokinler:** Enflamatuar yanıtın düzenlenmesinde görev alan protein, glikoprotein ve lipit yapısında mediyatörlerdir. Sepsisli yenidoğanlarda IL-1,

IL-6, IL-8, TNF- α , granülosit sitümüle edici faktöün (G-CSF) de aralarında bulunduğu çok sayıdaki sitokin kan düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir[30, 32]. IL-6 bakteri yapılarıyla karşılaşınca hızla, CRP'den de önce yükselmeye başlar. Antibiyoterapi başlandıktan sonra, inflamatuvar cevabın da azalmasıyla, çoğunlukla 24 saatte normal düzeylerine iner. Eşik değeri 10-500 pg/ml olarak bildirilmektedir. Ancak IL-6'nın düzeylerinde doğum sonrası fizyolojik dalgalanmalar olduğu, doğumdan sonrası ilk 48 saat içerisinde düzeylerinin doğum haftasına göre değişiklik gösterdiği bu nedenle de ilk 48 saat içerisinde sensitivitesinin düşük olduğu bilinmektedir. Fakat yüksek negatif prediktif değere sahiptir. CRP ile beraber kullanımının tanıda daha faydalı olacağı düşünölmektedir[2, 18, 30, 32]. Başka bir kemokin olan IL-8 erken ve geç başlangıçlı sepsiste tanıda kullanılabilir. TNF- α ; IL-6'nın salınımını indükleyen proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- α erken başlangıçlı sepsis tanısı olan yenidoğanlarda yüksek tespit edilmektedir[30, 32, 33].

- **Hücre Yüzey Antijenleri:** Bakteriyel enfeksiyonlarda aktive olmuş lökositlerde CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonunda artış izlenir. Flow sitometrik analizlerle belirlenebilmektedir. Rutin kullanımda yeri yoktur[18].

- **Bakteri Genomlarının Ölçümü:** Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) hızlı çalışılabilen, hassas bir tekniktir. Son yıllarda sepsis tanısında kullanımı giderek artmaktadır. Bakterinin 16S ribozomal DNA'sının ölçümüne dayanır. Yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Vücut sıvıları ve doku örneklerinden çalışılabilir. Tanıda kullanımını için klinik korelayon gereklidir[20].

2.2.7.2.4. Radyolojik Tetkikler

Solunum sıkıntısı olan hastalarda akciğer grafisi, abdominal distansiyonu, NEK şüphesi olanlarda batin grafisi istenmelidir.[33].

2.2.7.3. Skorlama Sistemleri

2.2.7.3.1. European Medicines Agency (EMA) Skorlaması

European Medicines Agency (EMA)'nin 2010 yılında yayınladığı sepsis skorlaması sepsis tanısı açısından kullanışlı ve pratiktir. 6 klinik ve 6 laboratuvar kriterden oluşur. 6 klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden

en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44. haftaya kadar kullanılabilir. (Tablo 2.2.7.2.1.1)

Tablo 2.2.7.2.1.1. European Medicines Agency (EMA) Skorlaması

KLİNİK BULGULAR	
Vücut Sıcaklığı: >38,5°C veya <36°C olması veya vücut sıcaklığında düzensizlik	Solunumsal: Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi veya düzensiz ritim İdrar çıkışınının 1 ml/kg/saatin altında olması Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon	Gastrointestinal: Beslenme intoleransı, emmede azalma, abdominal distansiyon
Cilt ve Cilt Altı Lezyonlar: Peteşi, sklerem	Spesifik Olmayan: İrritabilite, letarji, hipotonisite
LABORATUAR BULGULARI	
Lökosit Sayısı: <4000/mm ³ veya >20000/mm ³	
İmmatür/Total Nötrofil Oranı: ≥0,2	
Trombosit Sayısı: <100000/mm ³	
CRP ≥15mg/L (1,5 mg/dL) veya prokalsitonin ≥2 ng/mL	
Kan Şekeri İzlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dL veya 2,5 mMol/L)	
Metabolik Asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mMol/L	

Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis 8 June 2010, EMA London

2.2.7.3.2. Töllner Skorlaması

0-4 arası skor sepsis şüphesi olmadığını, 5-10 arası skor sepsis şüphesini, 10 üzeri skor ise sepsisi ifade eder (Tablo 2.2.7.2.2.1) (Töllner,1982).

Tablo 2.2.7.2.2.1. Töllner Skorlaması

PUAN	0	1	2	3
Deri Renginde Değişiklik	Yok	-	Orta	Belirgin*
Periferik Dolaşım Bozukluğu	Yok	-	Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Orta	Belirgin	-
Bradikardi	Yok	Var	-	-
Apne	Yok	Var	-	-
Solunum Sıkıntısı	Yok	Var	-	-
Hepatomegali	Yok	> 4 cm	-	-
GİS Bulgusu	Yok	Var	-	-
Lökosit Sayısı	Yok	Lökositoz	-	Lökopeni
Sola Kayma	Yok	-	Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok	-	Var	-
Metabolik Asidoz	Yok	pH>7,2	pH<7,2	-

GİS: Gastrointestinal sistem.

* 4 puan verilir; Toplam puan 5-10: Sepsis Şüphesi, >10 puan: Sepsis.

2.2.7.4. Klinik Yaklaşım

Belirti ve bulguları sepsis düşündüreren yenidoğanda, tam kan sayımı, CRP, kan kültürü tetkikleri çalışılmalı, LP yapılmalı, solunum sıkıntısı varsa varsa akciğer grafisi, abdominal distansiyonu varsa batın grafisi çekilmeli ve gecikmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır. Lökopeni, nötropeni, İ/T nötrofil oranının 0,2'nin üzerinde olması, CRP'nin yükselmiş olması, trombositopeni sepsisi destekleyen

laboratuvar bulgularıdır. Lökosit, nötrofil, İ/T nötrofil oranı, LP ve CRP değerlendirmeleri normal saptanan, 24 saatlik takibinde sepsis düşündüren belirti ve bulguları düzelen veya takibinde mevcut kliniğini açıklayacak enfeksiyöz olmayan bir durum tespit edilen bebekte, kültürlerinde de üreme yoksa, sepsis ihtimali zayıftır. Bu bebekte başlanmış olan antibiyoterapi 48 saatlik klinik takibin sonunda kesilebilir. Ancak klinik izlemi sepsisle uyumlu veya kültürde üreme olan vakalarda antibiyoterapi 7-10 güne, menenjit durumunda 14-21 güne tamamlanır.

Semptomatik olmayan ancak risk faktörleri pozitif olması nedeniyle sepsis şüphesi taşıyan hastada lökosit, nötrofil, İ/T nötrofil oranı ve CRP değerlendirmeleri yapıldıktan sonra, gebelik yaşına ve risk faktörüne göre tedavi başlanmalıdır[19].

2.2.7.5. Ayırıcı Tanı

Yenidoğan sepsisinin klinik bulgu ve belirtileri spesifik olmadığından, yenidoğan dönemine özgü sorunlarla sıkça karışabilir. Çoğu zaman da bu sorunlar sepsisle beraber kliniğe eşlik edebilirler. Yenidoğanın geçici takipnesi (TTN), yenidoğan apnesi, mekonyum aspirasyonu, aspirasyon pnömonisi, RDS, PDA, NEK, hipoksik iskemik ensefalopati, intraventriküler kanama, konjenital kalp hastalıkları, hipoglisemi, hipokalsemi vb. metabolik sorunlar ve doğumsal metabolik hastalıklar ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır[2].

2.2.8. Tedavi

Yenidoğan sepsisinin tanısını koymak oldukça zor olmakla birlikte tanı konulduktan sonra tedavi konusunda izlenecek yol bellidir. Annede risk faktörü olup olmaması, sepsisin başlangıç zamanı, hastanın daha önce antibiyoterapi alıp almaması, fokal enfeksiyon söz konusu ise enfeksiyonun yeri, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sık görülen enfeksiyon etmenleri antibiyoterapinin seçiminde yönlendiricidir. Sinerjistik etki oluşturmak ve direnç gelişimini önlemek için ikili antibiyotik kullanımı tercih edilmelidir. Diğer yandan yenidoğanların böbrek ve karaciğer matürasyonu tamamlanmadığından toksisiteden kaçınmak için antibiyotik seçiminde dikkatli olunmalıdır[27].

2.2.8.1. Erken Başlangıçlı Sepsiste Tedavi

Erken sepsise neden olan en sık etkenler GBS ve E. coli olduğu için ampirik tedavide, ampisilin ve bir aminoglikozit (öncelikle gentamisin) kullanılması önerilir. Ampisilin; GBS, listeriya, enterokok suşlarının çoğuna ve E. coli suşuna; aminoglikozitler ise; çoğu E. coli, klebsiella, enterobakter, proteus suşuyla Pseudomonas aeruginosaya etkilidir.

Aminoglikozitlerin nefrotoksik ve ototoksik yan etkileri, ampisilin yanında üçüncü kuşak sefalosporinleri (öncelikle sefotaksim) tercih etmek için bir neden olmamalıdır. Çünkü üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın olarak tercih edilmesi dirençli suş gelişimine yol açar ve yenidoğan sepsisinde ampirik tedavide önerilmez. Bunla birlikte, grup B streptokok ve gram negatif patojenlere karşı etkili olan sefalosporinler, L. monocytogenes ve enterokoklara etkin değildir.

Menenjit varlığında veya şüphesinde sefotaksim ile daha yüksek bakterisidal serum ve BOS düzeyi elde edilir. Menenjitte ampisilin yanı sıra gentamisin yerine sefotaksim tercih edilmelidir.

Yenidoğan sepsisinde tedavi süresi klinik sepsiste 7-10 gün, kanıtlanmış sepsiste 10 gündür. klinik sepsis düşünülen vakalarda kan kültüründe üreme olmasa da tedavi süresi tamamlanmalıdır[2, 19, 27, 33, 34].

2.2.8.2. Geç Başlangıçlı Sepsiste Tedavi

Şüpheli geç sepsisin tedavisinde kullanılacak ampirik antibiyotik tedavisine karar vermede yol gösterici olması beklenen randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlar yetersizdir. Antibiyoterapi seçimi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sık karşılaşılan etkenlere yönelik başlanmalı, kültür pozitif olgularda antibiyograma göre yeniden düzenlenmelidir.

Evden gelen ve geç başlangıçlı sepsis tanısı alan yenidoğanların tedavisinde toplum kökenli etkenler göz önünde bulundurularak ampisilin ve gentamisinle 7-10 gün tedavi verilmesi uygundur. Hastanede yatan ve geç başlangıçlı sepsis tanısı alan bebeklerde sık rastlanan etkenler metisiline duyarlı veya dirençli koagulaz negatif stafilkoklar, S. aureus, enterokoklar, enterik gram negatif çomaklar, P. aeruginosa, Candida albicans ve diğer kandida türleridir. Bu nedenle tedavide vankomisin ve

amikasin (ya da gentamisin) ya da vankomisin ve seftazidim kullanılması ve tedavinin 10-14 güne tamamlanması uygundur. Vankomisinin GBS, koagülaz negatif stafilokoklar, S. aureus ve enterokoklara etkili iken; aminoglikozit ve seftazidim de bilhassa gram negatif etkenlere karşı etkilidir.

Çoklu antibiyotik direnci olan gram negatif çomak sepsisi varsa, antibiyograma göre aminoglikozit ve beraberinde seftazidim, piperasilin ya da bir karbapenem kullanılmalıdır.

Prematüre doğum, çok düşük doğum ağırlığı, geniş spekturumlu antibiyotik kullanılması, deri, mukoza bütünlüğünü bozan invaziv girişimler ve parenteral beslenme; sistemik mantar enfeksiyonu için risk oluşturur. Amfoterisin B, sistemik mantar enfeksiyonu söz konusu ise tedavide seçilecek ilk ilaçtır.

Tedaviye yanıt hastanın klinik durumu ve laboratuvar parametreleriyle takip edilir. Tedavi başlangıcından 24-48 saat sonra belirti ve bulguların düzelmeye eğiliminde olması, 48-72. saatte lökosit sayısı, İ/T nötrofil oranı ve CRP düzeyinin normal değerlere yaklaşması tedaviye uygun yanıt alındığının göstergeleridir. Kültürde üreme olduğunda antibiyograma göre tedavinin yeniden düzenlenmesi uygundur. Yenidoğan sepsisinde tedavi süreleri Tablo 2.2.8.2.1'de gösterilmiştir[2, 19, 27, 33, 34].

Tablo 2.2.8.2.1. Yenidoğan Sepsisinde Tedavi Süreleri

Enfeksiyon Tipi	Tedavi Süresi (gün)
Pnömoni	10-14
Septisemi	7-10
İdrar Yolu Enfeksiyonu	7-10
Menenjit	14-21 (izole edilen organizmaya göre karar verilir)
Deri Enfeksiyonu	5
Konjonktivit	5-7

2.2.8.3. Destek Tedaviler

Yenidoğan sepsisinin tedavisinde destekleyici tedavilerin önemli yeri vardır. Hastanın vital bulguları yakından izlenmeli, kan şekeri takibi yapılmalı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan gazları takip edilmeli, hastanın beslenmesi mümkünse enteral yoldan, değilse parenteral yolla sürdürülmelidir. Aldığı ve çıkardığı takibi

yapılarak sıvı tedavisi uygun şekilde düzenlenmelidir. Hipoksi, dolaşım bozukluğu ve asidozu önlemek için önlemler alınmalı; gerekirse solunum desteği ve inotropik destek sağlanmalıdır. Anemi, trombositopeni, DİK, varlığında hastalar uygun kan ürünleriyle transfüze edilmelidir[23, 27].

2.2.8.3.1. İntravenöz İmmünglobulin (IVIG)

Dokuz ayrı çalışmadan 3973 hastanın dahil edildiği 2015 tarihli Cochrane metaanalizinde, kanıtlanmış ya da klinik sepsiste destekleyici tedavi olarak kullanılan IVIG ve immünoglobulin M'den zengin IVIG'in mortalite ve 2 yaşındaki ölüm veya major engellilik oranlarında azalmayı sağlamadığı görülmüştür. Bu nedenle yenidoğan sepsisinde IVIG kullanımı önerilmemektedir[35].

2.2.8.3.2. Granülosit Stimüle Edici Faktör (G-CSF) ve Granülosit Makrofaj Stimüle Edici Faktör (GM-CSF)

Yedi farklı çalışmadan 257 hasta dahil edilerek yapılan Cochrane metaanalizinde G-CSF ya da GM-CSF tedavilerinin mortaliteyi azaltmadığı belirtilmiştir. Ciddi nötropeninin eşlik ettiği sepsis vakalarında mortaliteyi azaltabileceği ifade edilmekle beraber, daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Rutin kullanımda önerilmemektedir[36].

2.2.8.3.3. Pentoksifilin Tedavisi

Pentoksifilin (PTX) bir sentetik teobromid derivesidir. Yapısı itibarıyla teofilin ve kafein gibi metilksantin türevidir. Yaklaşık son 30 yıldır enfeksiyonlarda, vasküler ve inflamatuvar hastalıklarda, sepsiste ve multiorgan yetmezlikte non-steroid immünmodülatör olarak kullanılmaktadır. Sepsis, NEK ve bronkopulmoner displazi (BPD) gibi hastalıklarda inflamatuvar sitokin kaskadı aktive olur, serbest radikallerin toksik etkileri ortaya çıkar ve mikro dolaşım bozular. Bu gibi hastalıklarda immünmodülatör olarak yararlı etkileri görülmüştür[6].

Pentoksifilin, eritrosit fosfodiesteraz inhibisyonu ile hücre içi cAMP artışına yol açarak; eritrosit esnekliğini, fibrinolitik aktiviteyi ve doku plazminojen aktivatörlerinin aktivitesini artırırken trombosit adezyonunda inhibisyona yol açar. Böylece kan viskozitesi azalır, mikro dolaşım ve doku perfüzyonu düzelir. TNF- α , IL-6, INF- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Endojen

prostasiklini aktif hale getirir, anti-agregan ve vazodilatatör etkiye katkı sağlar. PTX nötrofil süperoksit salınması üzerine düşük dozlarda arttırıcı, yüksek dozlarda ise azaltıcı olarak her iki yönde etki eder. İntestinal hücrelerde, hücreler arası bağları kuvvetlendirerek, bariyer etkisini arttırır ve TNF- α , INF- γ , IL-1 gibi sitokinlerin oluşturduğu hasra karşı korur[37].

Pentoksifilin endotoksinle uyarılan TNF sentezini, TNF- α sentezleyen meseenger RNA (mRNA) transkriptini inhibe ederek etkilediği hem in-vivo hem de in-vitro çalışmalarda gösterilmiştir[38]. Farklı çalışmalarda da TNF- α düzeyinin pentoksifilin tedavisi sonrası anlamlı düzeyde düştüğü gözlenmiştir[39-41]. 2017 tarihli Schüller ve arkadaşlarının in-vitro olarak yaptığı bir deneysel çalışmada lipopolisakkaridler (LPS) ile uyarılmış monositler üzerinde pentoksifilin etkileri araştırılmış ve TNF- α , interlökin- β , interlökin-6 ve interlökin-10 düzeylerinde düşüş izlenmiştir[42]. Speer ve arkadaşları da aynı yıl deneysel bir çalışma yaparak pentoksifilin Toll Like Reseptör (TLR) aracılığı ile üretilen inflamatuvar sitokinleri (TNF, IL-1 β) inhibe ettiğini göstermiş ve anti-inflamatuvar etkisi üzerinde durmuşlardır[43].

Szymura-Oleksiak ve arkadaşları yenidoğanlarda 30 mg/kg/sa, 6 saatlik infüzyon sonrası pentoksifilin konsantrasyonunu, erişkinlerde septik şok tedavisi sonrası elde edilen konsantrasyona benzer olarak bildirmişlerdir[44].

Kafein ve teofilin gibi diğer metilksantinlere benzer şekilde teobromid de çok az yan etkiye sahip bir ilaçtır. Metilksantinler içinde en az toksik olanı teobromiddir. Bir teobramid türevi olarak pentoksifilin de yenidoğanlar üzerine yan etki göstermesi olası değildir. Diğer metilksantinlerden farklı olarak pentoksifilin belirgin kardiyak ya da bronkodilatör etkisi yoktur. Teobromid kafein ve teofilinden daha zayıftır. Bu nedenle santral sinir sistemi üzerine (irritabilite, tremor, konvülziyon vb.) ve kardiyovasküler (hipotansiyon, aritmi) yan etkileri terapötik dozlarda oldukça nadirdir[6]. Esas etkilerini trombositler, eritrositler ve plazma fibrinojen düzeyleri üzerine gösterir[45]. Bununla birlikte ciddi hastalığı olan preterm yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda trombositopeni ve kanama dahil kayda değer yan etki izlenmemiştir[39, 40, 44, 46-52].

Toksik etkileri 80 mg/kg/doz üzerindeki dozlarda gözlenmiş olup, bilinen kronik toksik etkisi yoktur[6].

Cochrane verilerine göre pentoksifilin yenidoğan sepsisinde 1996 yılından beri kullanılmaktadır [7]. Türk Neonatoloji Derneğinin tanı ve tedavi kılavuzlarında pentoksifilin yenidoğan sepsisinde destekleyici tedavi olarak önerilmektedir. Lange Neonatology’de de septik şok tedavisinde pentoksifilin yeri vardır[2, 5].

2.2.8.3.4. Korunma

Korunma antenatal dönemde başlamalıdır. Annede bir risk faktörü varsa önceden bilinmeli, gereklilik halinde doğumun yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan merkezlerde gerçekleşmesi sağlanmalı, enfeksiyon riskleri açısından önlemler alınmalı ve ihtiyaç halinde antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonunu önlemeye yönelik tedbirler alınmalıdır. Üniteye giriş sırasında üniteye çalışan her sağlık personeli ve üniteye gelen her ziyaretçi ellerini yıkamalıdır. Bebeklere dokunmadan önce ve dokunduktan sonra, diğer çalışma alanlarına dokunduktan sonra eller ya yıkanmalı ya da alkol bazlı dezenfektanlar kullanılmalıdır.

Her bebek için ayrı stetoskop kullanılmalı, mekanik ventilatör ekipmanları zamanında steril edilmeli ve invaziv girişimlerde aseptik kurallara uyulmalıdır. Ünite içerisinde kalabalık önlenmeli ve insan trafiği en aza indirilmelidir[19]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2015 – Aralık 2018 tarihleri arasında yenidoğan sepsisi tanısı ile izlenen ve pentoksifilin tedavisi alan hastalarda pentoksifilin etkilerini retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmadır.

Etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2015 – Aralık 2018 tarihleri arasında yenidoğan sepsisi tanısı ile izlenen ve pentoksifilin tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ağır major konjenital anomalisi olan hastaların çalışma dışı bırakılması planlandı. Ancak hiçbir hastada ağır majör konjenital anomali saptanmadı.

Çalışma geriye dönük hasta dosyaları taranarak yapıldı. Verilere KARMED sistemi üzerinden ve elektronik verilere ulaşamadığı durumlarda arşiv dosyaları üzerinden erişim sağlandı. Dermografik veriler (doğum haftası, doğum ağırlığı, persantil değerleri, intrauterin gelişim kısıtlılığının eşlik edip etmediği) ve annedeki risk faktörlerinin (EMR, koryoamniyonit, multiparite) kaydedilmesi, klinik durum (solunum sıkıntısı, beslenme intoleransı, NEK, GİS kanama, kateter ilişkili enfeksiyonlar, pnömoni -ventilatör ilişkili, atipik ya da konjenital-, mekanik ventilasyona olan ihtiyacı, yenidoğan menenjit, PDA, BPD, ROP, pnömotoraks, kanama bulguları, pulmoner hipertansiyonun eşlik edip etmediği), laboratuvar değerleri (hemogram değerleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, CRP) gibi parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi için hazırlanan formlar doldurularak değerlendirme yapıldı. Tedavi öncesi laboratuvar değerleri için pentoksifilin tedavisinin başlangıcında alınan tetkikler değerlendirilirken; tedavi sonrası değerler için pentoksifilin tedavisi tamamlandıktan sonraki laboratuvar verileri değerlendirmeye alındı.

Hastalar sepsisin başlangıç zamanına göre sınıflandırılırken Fanaroff'un sınıflamasına göre ilk 7 gün, Türk Neneatoloji Derneğine göre ilk 3 gün erken sepsis kabul edildiğinden[2, 10], bizim çalışmamızda ilk 3 gün çok erken başlangıçlı sepsis, 4 ile 7 gün arası erken başlangıçlı sepsisi olarak değerlendirildi. 8-30. Günler arası geç başlangıçlı sepsis, 30. günden sonrası çok geç başlangıçlı sepsis olarak nitelendirildi.

Hemogram parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal değerleri 21.ed. Nelson Textbook'a göre değerlendirildi[26]. CRP'nin cut-off değeri laboratuvarımızın normal değeri olan 5 mg/L olarak belirlendi.

İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 21.0 (IBM SPSS) programı kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin değerlendirilmesi için ki-kare testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılan bağımlı değişkenler nonparametrik olarak Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirildi.

Bu bulgularla yenidoğan sepsisi tedavisinde pentoksifilin etkileri belirlenmeye çalışıldı.



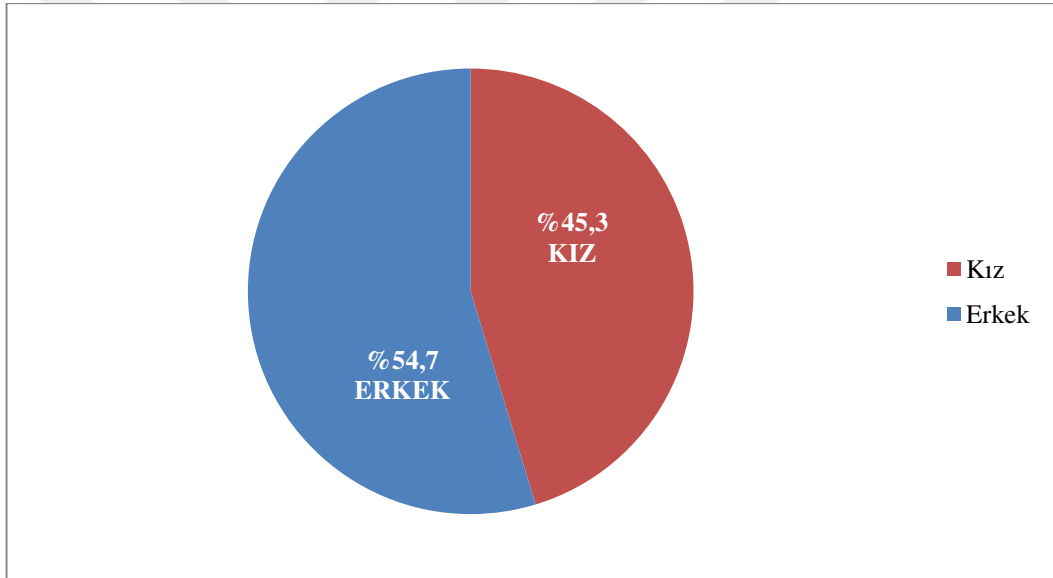
4. BULGULAR

Ocak 2015 – Aralık 2018 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan 1355 hastadan sepsis nedeniyle pentoksifilin tedavisi alan 161 hasta saptandı. Bu hastalardan 2'si kardiyak nedenlerle tedavi bitmeden sevk olduğundan, 1'i FİRS nedeniyle, 2'si multiorgan yetmezlik nedeniyle, 4'ü de aşırı derece prematürite nedeniyle tedavi bitmeden eksitus olduğu için tedavi sonrası laboratuvar verileri olmadığından 152 hastada karşılaştırma yapıldı.

4.1 Dermografik Bulgular

Hastaların 73'ünü (%45,3) kızlar, 88'ini (%54,7) erkekler oluşturuyordu.

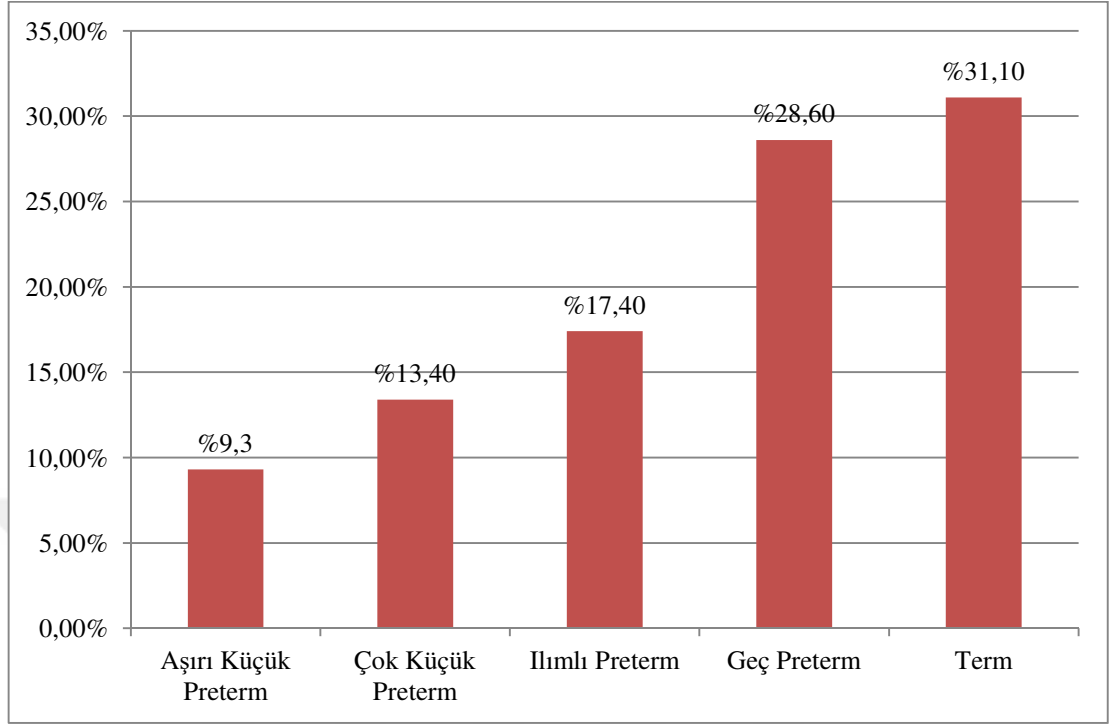
Grafik 4.1.1. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı



Bu hastaların doğum ağırlıkları 500 ile 5040 gram arasında olup, doğum haftası 22-41 hafta arasında saptandı.

Hastalar doğum haftalarına göre sınıflandırıldığında 15 (%9,3) aşırı küçük preterm, 22 (%13,4) çok küçük preterm, 28 (%17,4) ılımlı preterm, 46 (%28,6) geç preterm, 50 (%31,1) term saptandı.

Grafik 4.1.2. Hastaların Doğum Haftalarına Göre Yüzde Dağılımı

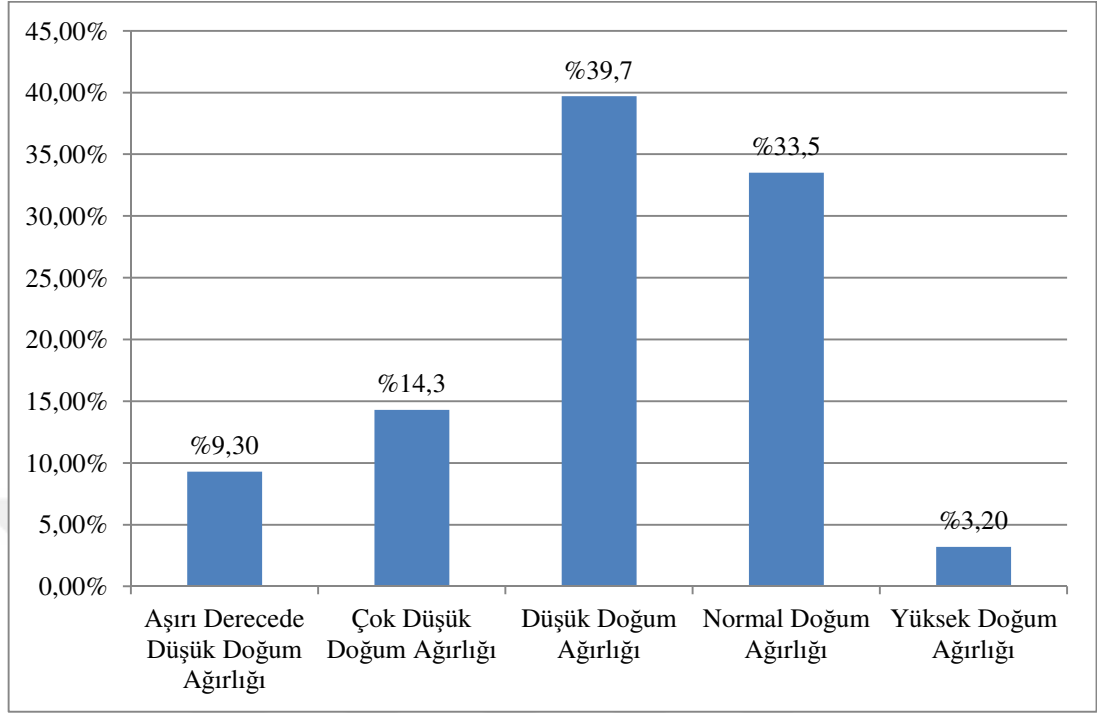


Tablo 4.1.1. Hastaların Doğum Haftalarına ve Cinsiyete Göre Dağılımı

	Doğum Haftasına Göre Sınıflama					Toplam Hasta Sayısı
	Aşırı Küçük Preterm Doğum	Çok Küçük Preterm Doğum	İlimli Preterm Doğum	Geç Preterm Doğum	Term Doğum	
Cinsiyet Kız	8	10	15	17	23	73
Erkek	7	12	13	29	27	88
Toplam Hasta Sayısı	15	22	28	46	50	161

Doğum ağırlıklarına göre ise 15 hasta (%9,3) 1000 gramın altında, 23 hasta (%14,3) 1000 ile 1500 gram arasında, 64 (%39,7) hasta 1500 ile 2500 gram arasında, 54 (%33,5) hasta 2500 ile 4000 gram arasında, 5 (%3,2) hasta 4000 gramın üzerinde tespit edildi.

Grafik 4.1.3. Hastaların Doğum Ağırlıklarına Göre Yüzde Dağılımı



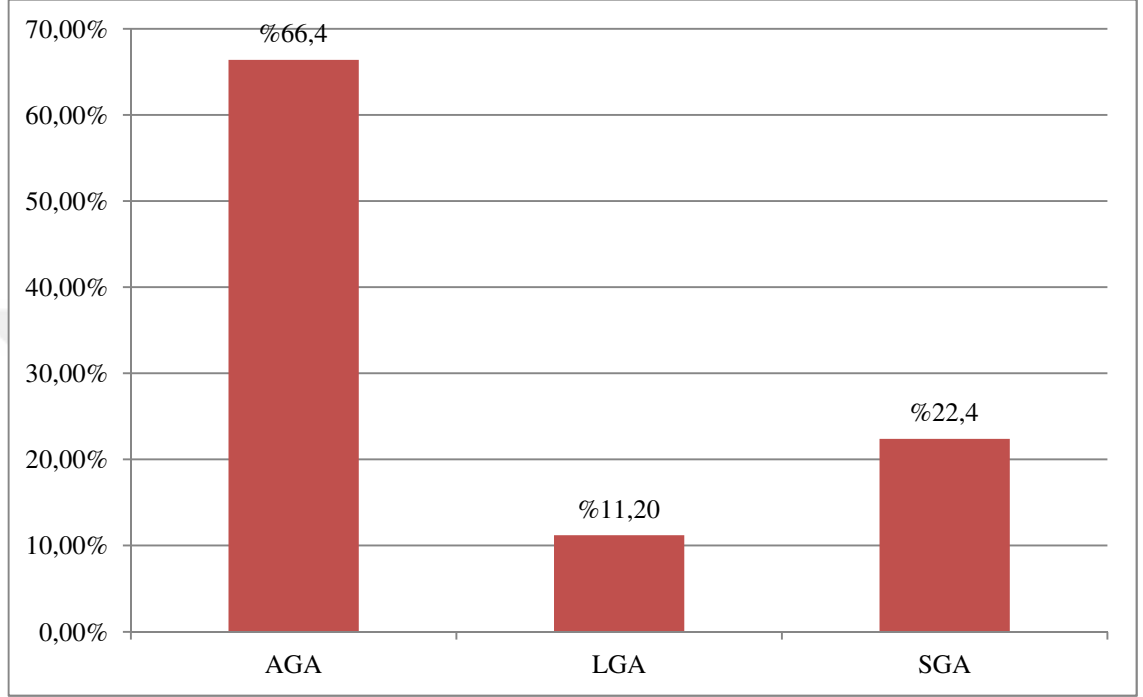
Tablo 4.1.2. Hastaların Doğum Ağırlıklarına ve Cinsiyete Göre Dağılımı

	Doğum Kilosuna Göre Sınıflama					Toplam Hasta Sayısı
	Aşırı Derecede Düşük Doğum Ağırlığı	Çok Düşük Doğum Ağırlığı	Düşük Doğum Ağırlığı	Normal Doğum Ağırlığı	Yüksek Doğum Ağırlığı	
Cinsiyet Kız	7	10	32	22	2	73
Erkek	8	13	32	32	3	88
Toplam Hasta Sayısı	15	23	64	54	5	161

Yüz yedi (%66,4) hastanın doğum kilosu doğum haftasıyla uyumlu saptanırken, on sekiz (%11,2) hastanın doğum kilosu doğum haftasına göre büyük,

otuz altı (%22,4) hastanın doğum kilosu doğum haftasına göre küçüktü. Kız ve erkek oranları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Grafik 4.1.4. Hastaların Doğum Ağırlıklarının Persantil Aralıklarına Göre Yüzde Dağılımı



Tablo 4.1.3. Hastaların Doğum Ağırlıklarının Persantil Aralıklarına ve Cinsiyete Göre Dağılımı

	Hastaların Doğum Ağırlıklarının Persantil Aralıklarına Göre Sınıflama			Toplam Hasta Sayısı
	SGA	AGA	LGA	
Cinsiyet Kız	17	47	9	73
Erkek	19	60	9	88
Toplam Hasta Sayısı	36	107	18	161

Yirmi sekiz (%17,4) hastada intrauterin büyüme kısıtlılığı tespit edilirken bunlardan 9'u (%5,6) asimetrik, 19'u (%11,8) simetrikti.

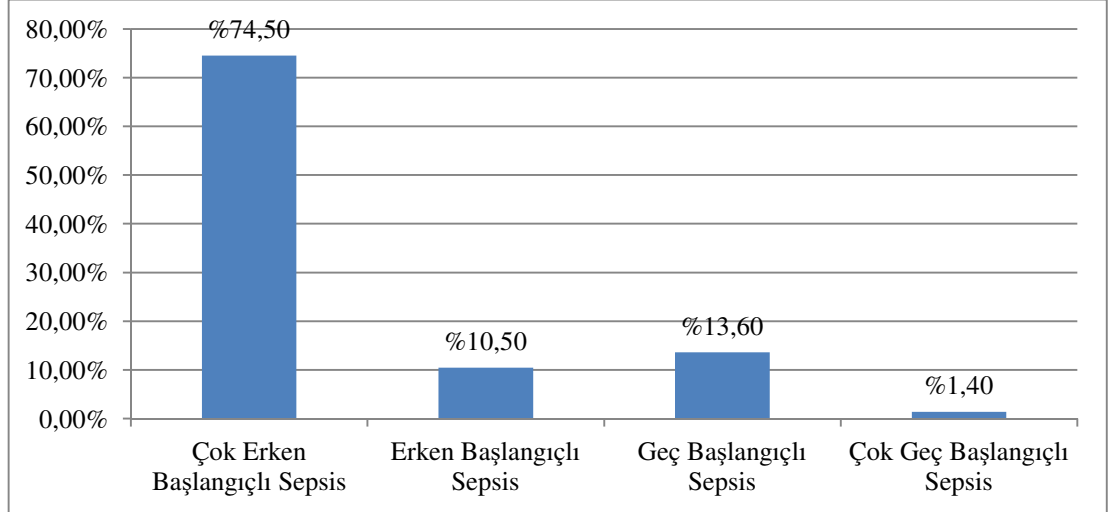
Tablo 4.1.4. Hastaların IUGR Açısından Dağılımı

	IUGR Olmayan	IUGR Olan		Toplam Hasta Sayısı
		Asimetrik	Simetrik	
Cinsiyet Kız	58	4	11	73
Erkek	75	5	8	88
Toplam Hasta Sayısı	133	9	19	161

4.2 Klinik Bulgular

Vakalar sepsisin başlangıç zamanına göre sınıflandırıldığında 120'si (%74,5) çok erken başlangıçlı sepsis, 17'si (%10,5) erken başlangıçlı sepsis, 22'si (%13,6) geç başlangıçlı sepsis ve 2'si (%1,4) çok geç başlangıçlı sepsisti.

Grafik 4.2.1. Hastaların Sepsisin Başlangıç Zamanına Göre Yüzde Dağılımı



Vakaların 18'i (%11,2) şüpheli sepsis, 112'si (%75,7) klinik sepsis, 31'i (%13,1) kanıtlanmış sepsis olarak saptandı. Vakalar ayrıca sepsisin klinik durumu ile doğum haftası, doğum haftasına göre persantil değerleri ve intrauterin büyüme kısıtlılığı açısından karşılaştırılarak gruplandırıldı.

Tablo 4.2.1. Hastaların Sepsis Kliniği ve Doğum Haftasına Göre Dağılımı

	Doğum Haftasına Göre Sınıflama					Toplam Hasta Sayısı
	Aşırı Küçük Preterm Doğum	Çok Küçük Preterm Doğum	İlımlı Preterm Doğum	Geç Preterm Doğum	Term Doğum	
Sepsis Şüpheli Kliniği	0	3	5	6	4	18
Sepsis Klinik	12	13	18	36	33	112
Sepsis Kanıtlanmış	3	6	5	4	13	31
Sepsis Toplam Hasta Sayısı	15	22	28	46	50	161

Tablo 4.2.2. Hastaların Sepsis Kliniği ve Doğum Ağırlıklarına Göre Dağılımı

	Doğum Kilosuna Göre Sınıflama					Toplam Hasta Sayısı
	Aşırı Derecede Düşük Doğum Ağırlığı	Çok Düşük Doğum Ağırlığı	Düşük Doğum Ağırlığı	Normal Doğum Ağırlığı	Yüksek Doğum Ağırlığı	
Sepsis Şüpheli Kliniği	2	1	12	3	0	18
Sepsis Klinik	9	16	44	39	4	112
Sepsis Kanıtlanmış	4	6	8	12	1	31
Sepsis Toplam Hasta Sayısı	15	23	64	54	5	161

Tablo 4.2.3. Hastaların Sepsis Kliniği ve Doğum Ağırlıklarının Persantil Aralıklarına Göre Dağılımı

	Hastaların Doğum Ağırlıklarının Persantil Aralıklarına Göre Sınıflama			Toplam Hasta Sayısı
	SGA	AGA	LGA	
Sepsis Şüpheli Kliniği Sepsis	5	12	1	18
Klinik Sepsis	24	74	14	112
Kanıtlanmış Sepsis	7	21	3	31
Toplam Hasta Sayısı		107	18	161

Tablo 4.2.4. Hastaların Sepsis Kliniği ve IUGR'a Göre Dağılımı

	IUGR Durumu			Toplam Hasta Sayısı
	Yok	Asimetrik	Simetrik	
Sepsis Şüpheli Kliniği Sepsis	15	0	3	18
Klinik Sepsis	93	6	13	112
Kanıtlanmış Sepsis	25	3	3	31
Toplam Hasta Sayısı	133	9	19	161

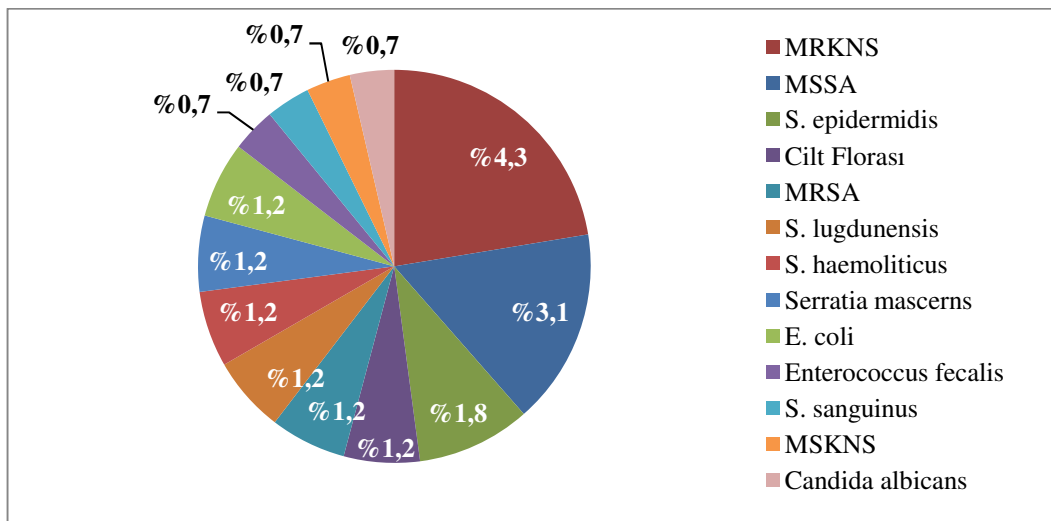
Risk faktörü olarak 17 (%10,6) hastanın annesinde erken membran rüptürü, 12 (%7,5) hastanın annesinde üriner sistem enfeksiyonu ve 1 (%0,6) hastanın annesinde koryoamniyonit mevcuttu. Yüz dört (%64,6) anne multipardı.

Tablo 4.2.5. Hastaların Erken Membran Rüptürü Durumuna Göre Dağılımı

EMR	Hasta Sayısı	Yüzde Değer (%)
Olmayan	144	%89,4
Olan	17	%10,6
Toplam	161	%100,0

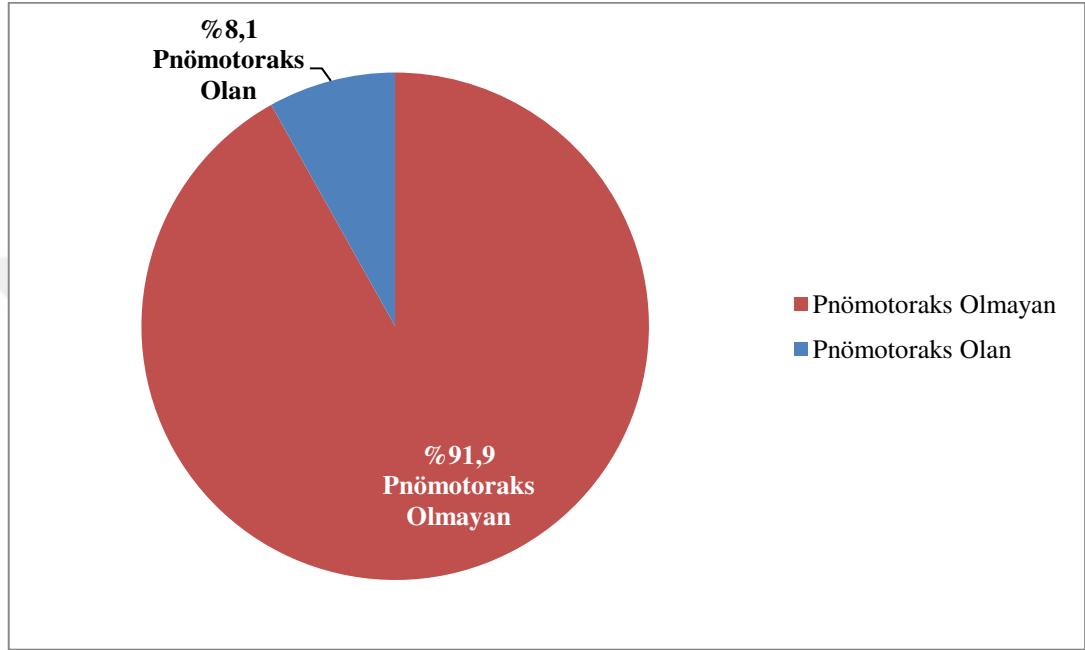
Kan kültüründe 31(%19,2) hastada üreme oldu. En sık üreyen etken 7 (%4,3) hastada metisilin dirençli koagülaz negatif stafilocok (MRKNS) ve ikinci sık üreyen etken 5 (%3,1) hastada metisilin duyarlı S. aureus (MSSA) iken S. epidermidis 3 (%1,8) hastada etken olarak tespit edildi. Cilt florası, metisilin dirençli S. aureus (MRSA), Stafilococcus Lugdunensis, Stafilococcus Haemoliticus, Serratia Mascercens, Escherichia Coli ikişer (%1,2) ve Enterecoccus Fecalis, Stafilococcus Sanguinus, metisilin duyarlı koagülaz negatif stafilocok (MSKNS), Candida Albicans birer (%0,7) hastada üredi.

Grafik 4.2.2. Hastalarda Üreyen Etken Mikroorganizmaların Dağılımı



On üç (%8,1) hastada pnömotoraks eşlik ediyordu. Yirmi bir (%13,1) hastada pulmoner hipertansiyon mevcuttu. Bu hastaların 20'si (%12,5) sildenafil tedavisi aldı, 1'i (%0,6) tedavi almadı. Sildenafil tedavisi alan hastalardan 1'i (%0,6) eksitus oldu.

Grafik 4.2.3. Hastalarda Pnömotoraks Dağılımı



Tablo 4.2.6. Hastalarda Pulmoner Hipertansiyon Sıklığı

Pulmoner Hipertansiyon	Hasta Sayısı	Yüzde Değer (%)
Olan	Tedavi Almamış	1 %0,6
	Tedavi Almış Tabucu Olmuş	19 %11,9
	Tedavi Almış Eksitus Olmuş	1 %0,6
Olmayan	140	%86,9
Toplam	161	%100

Otuz yedi hastada PDA vardı. PDA'sı olan hastaların 32'si (%20) tedavi aldı, 5'i (%3,1) tedavi almadı. 25'inde (%67,5) PDA enfeksiyon sırasında tespit edilirken, 12'sinde (%32,5) enfeksiyon öncesinde tanı almıştı.

Tablo 4.2.7. Hastalarda PDA Sıklığı

PDA	Hasta Sayısı	Yüzde Değer (%)
Olan		
Tedavi Almış	32	%20
Tedavi Almamış	5	%3,1
Olmayan	124	%76,9
Toplam	161	%100

Tablo 4.2.8. Hastaların PDA Tanı Alma Zamanına Göre Dağılımı

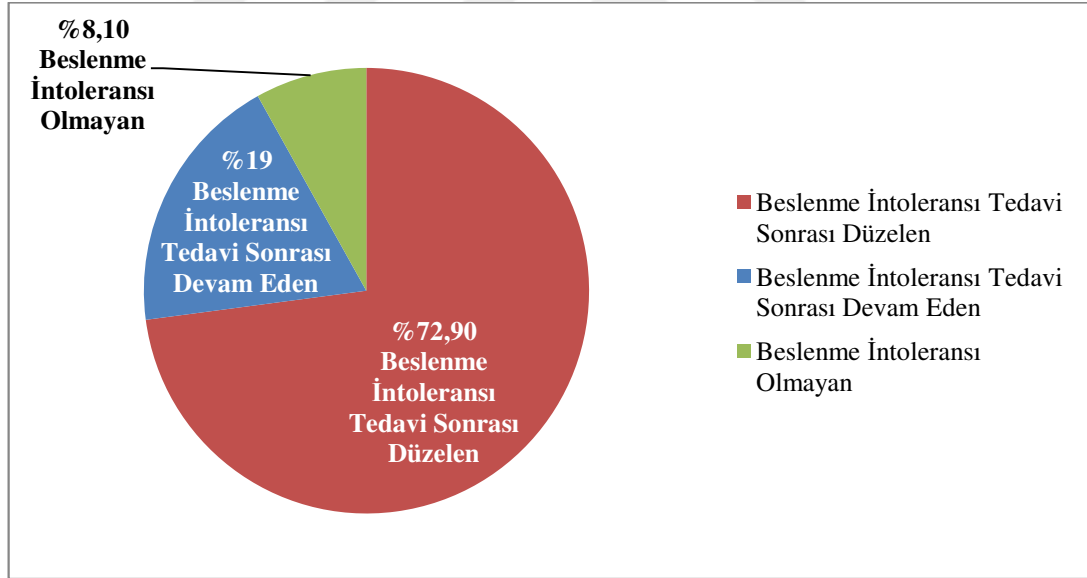
PDA'nın Tanı Alma Zamanı	Hasta Sayısı	Yüzde Değer (%)
Enfeksiyon Sırasında	25	%15,5
Enfeksiyondan Önce	12	%7,6
Toplam	37	%23,1

Hastaların 148'inde (%91,9) beslenme intoleransı mevcutken, bu hastaların 124'ünde (%77) beslenme intoleransının doğumdan itibaren bulgu verdiği, 24'ünde (%14,9) beslenme intoleransının sepsise eşlik eden bulgu şeklinde sonradan ortaya çıktığı gözlemlendi. Beslenme intoleransı olan hastaların 108'inde (%72,9) pentoksifilin tedavisi sonrası iyileşme izlendi.

Tablo 4.2.9. Hastaların Beslenme İntoleransı Açısından Dağılımı

Beslenme İntoleransı	Hasta Sayısı	Yüzde Değer (%)
Olmayan	13	%8,1
Olan		
Doğumdan İtibaren	124	%77
Sepsisle Birlikte	24	%14,9
Toplam	161	%100

Grafik 4.2.4. Hastaların Beslenme İntoleransının Pentoksifilin Tedavisi Sonrası Değerlendirilmesi



Elli altı (%34,8) hastada GİS kanama gözlemlendi. 23 (%14,3) hastada Evre-1, 3 (%1,9) hastada Evre-2, 3 (%1,9) hastada Evre-3 olmak üzere toplam 29 (%18,1) hastada NEK mevcuttu. NEK olan hastalardan 2'si (%1,2) perforasyon nedeniyle opere oldu.

Tablo 4.2.10. Hastaların Nekrotizan Enterokolit Açısından Dağılımı

Nekrotizan Enterokolit	Hasta Sayısı	Yüzde Değer (%)
Olmayan	132	%79,9
Olan		
Evre 1	23	%14,3
Evre 2	3	%1,9
Evre 3	3	%1,9
Toplam	161	%100

Tanı anında 15 (%9,3) hastada sızıntı şeklinde, 59 (%36,6) hastada masif olmak üzere toplam 74 (%45,9) hastada kanama bulgusu vardı. Masif kanaması olan hastalardan 56 (%34,8) hastada GİS kanama, 2 (%1,2) hastada hematüri, 8 (%5) hastada intrakranial kanama, 10 (%6,2) hastada pulmoner hemoraji mevcuttu. Kanama bulgusu olan hastaların 48'i (%29,8) taze donmuş plazma tedavisi aldı. Pentoksifilin tedavisi sonrası kanama bulgusu gelişen hasta olmadı.

Tablo 4.2.11. Hastaların Kanama Durumu Açısından Dağılımı

Kanama	Hasta Sayısı	Yüzde Değer (%)
Olmayan	87	%54,0
Olan		
Sızıntı	15	%9,3
Masif	59	%36,6
Toplam	161	%100,0

Üç (%1,9) hastada hastada prematürite retinopatisi (ROP) tespit edildi. Bunların 1'i (%0,6) Evre-1, 2'si (%1,3) Evre-2 idi.

Yirmi dört (%14,9) hastada BPD gelişti.

Yüz üç (%63,9) hastada pnömoni mevcuttu. Bu hastalardan 101'i (%62,7) neonatal pnömoni, 1'i (%0,6) ventilatör ilişkili pnömoni, 1'i (%0,6) atipik pnömoniydi.

Tablo 4.2.12. Hastalarda Pnömoni Dağılımı

Pnömoni	Hasta Sayısı	Yüzde Değer (%)
Olmayan	58	%36,1
Olan		
Neonatal	101	%62,7
Ventilatör İlişkili	1	%0,6
Atipik	1	%0,6
Toplam	161	%100

Doksan dokuz (%61,5) hastada umbilikal, dört (%2,5) hastada picc-line, sekiz (%5) hastada umbilikal ve picc-line birlikte ve bir (%0,6) hastada santral venöz katater (CVP) olmak üzere toplam yüz on iki (%69,5) hastada katater mevcuttu. Bu hastaların 5'inde (%3,5) katater ilişkili enfeksiyon tespit edildi.

Tablo 4.2.13. Hastalarda Kateter Durumunun Dağılımı

Katataer	Hasta Sayısı	Yüzde Değer (%)
Olmayan	49	%30,4
Olan		
Umbilikal Katater	99	%61,5
Picc-Line Kateter	4	%2,5
CVP	1	%0,6
Umbilikal Katater ve Picc-Line Kateter Birlikte	8	%5
Toplam	161	%100

Dokuz (%5,6) hasta intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi aldı. Bu hastaların altısına (%3,7) trombositopeni, birine (%0,6) miyokardit, birine (%0,6) de sepsis nedeniyle IVIG tedavisi uygulandı.

Hastaların 25'inde (%15,6) dopamin, 16'sında (%10) dobutamin, 2'sinde (%1,3) adrenalin ile inotropik destek ihtiyacı oldu.

On üç (%8,1) hastada çeşitli doğumsal anomaliler tespit edildi. Ancak hiç ağır majör anomali tespit edilmedi. 1 (%0,6) hastada eksomfalos, 1 (%0,6) hastada sağ renal agenezi, 1 (%0,6) hastada meningomyelose, 1 (%0,6) hastada yarık damak – dudak, 1 (%0,6) hastada duodenal atrezi, 1 (%0,6) hastada anal atrezi, 1 (%0,6) hastada gastroşisiz, 1 (%0,6) hastada ektopik böbrek ve 2 (%1,2) hasta down sendromu, 3 (%1,9) hastada da ventriküler septal defekt (VSD) saptandı.

Dokuz (%5,6) hasta eksitus oldu. Bu hastaların 2'si (%1,2) FİRS nedeniyle, 3'ü (%1,9) multiorgan yetmezlik nedeniyle, 4'ü (%2,4) de aşırı derece prematürite nedeniyle eksitus oldu. Kanıtlanmış sepsisler içinde 2 (%6,5) hasta eksitus oldu.

Tedavi sürecinde hiçbir hastada yan etki nedeniyle tedavinin durdurulması gerekmedi.

4.3. Laboratuvar Bulguları

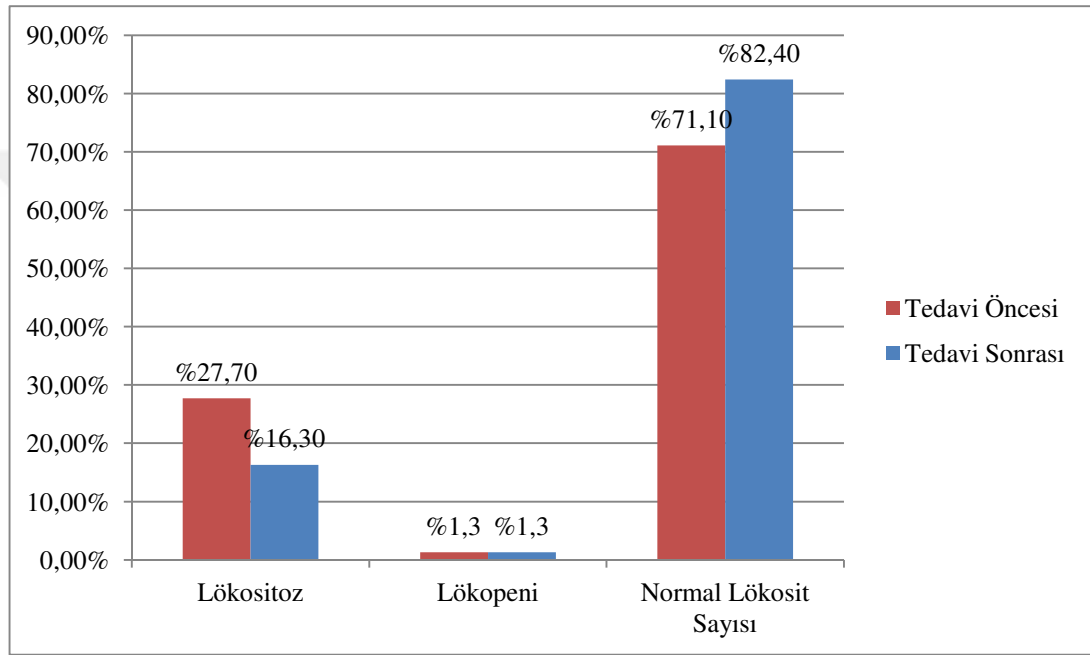
Lökosit sayısı niceliksel değerlendirildiğinde tedavi öncesi 44 (%27,7) hastada lökopeni, 2 (%1,3) hastada lökositoz saptanırken 113 (%71,1) hastanın lökosit sayısı normaldi. Tedavi sonrası 25 hastada lökopeni (%16,3), 2 (%1,3) hastada lökositoz tespit edilirken 126 (%82,4) hastanın lökosit sayısı normaldi. Tedavi sonrası lökositoz olan vakaların sayısının azaldığı görüldü.

Lökosit alt parametreleri değerlendirildiğinde nötrofil sayısı açısından tedavi öncesi 31 (%19,5) hastada nötropeni, 93 (%58,5) hastada nötrofil, 35 (%22) hastada normal nötrofil sayısı saptanırken; tedavi sonrası 55 (%35,9) hastada nötropeni, 40 (%26,1) hastada nötrofil, 58 (%38) hastada normal nötrofil sayısı mevcuttu.

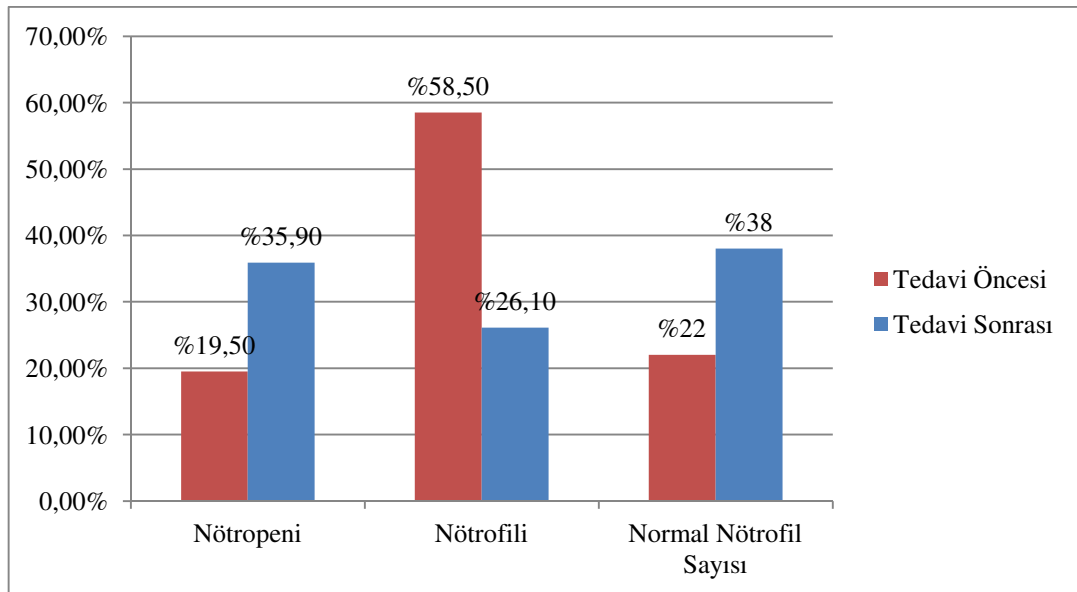
Tedavi sonrası nötrofil olan vakaların yüzdesinde belirgin azalma görülürken, normal nötrofil sayısı olan hastaların sayısının arttığı tespit edildi.

Nötrofil yüzdesi ele alındığında tedavi öncesi 76 (%47,8) hastada nötropeni, 61 (%38,4) hastada nötrofil, 22 (%13,8) hastada normal nötrofil yüzdesi saptanırken; tedavi sonrası 139 (%90,8) hastada nötropeni, 8 (%5,2) hastada nötrofil, 6 (%3,9) hastada normal nötrofil yüzdesi mevcuttu. Nötrofil yüzdelerine göre karşılaştırma yapıldığında tedavi sonrası nötrofil olan vakaların yüzdesinin azaldığı izlendi.

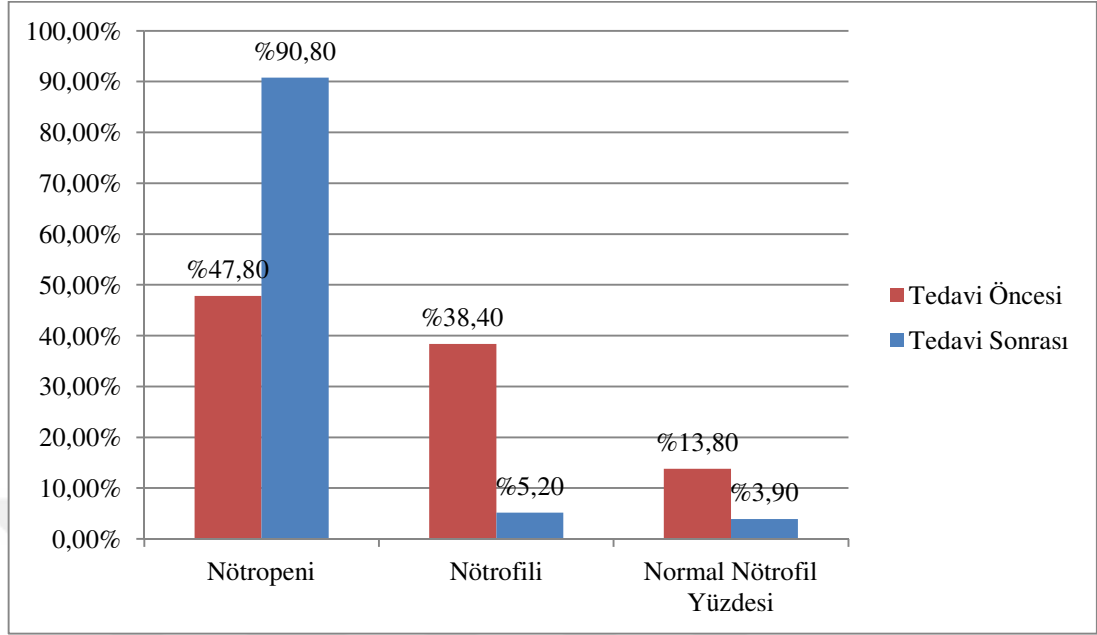
Grafik 4.3.1. Tedavi Öncesi ve Sonrası WBC Niceliksel Dağılımı



Grafik 4.3.2. Tedavi Öncesi ve Sonrası Nötrofil Sayısı Niceliksel Dağılımı

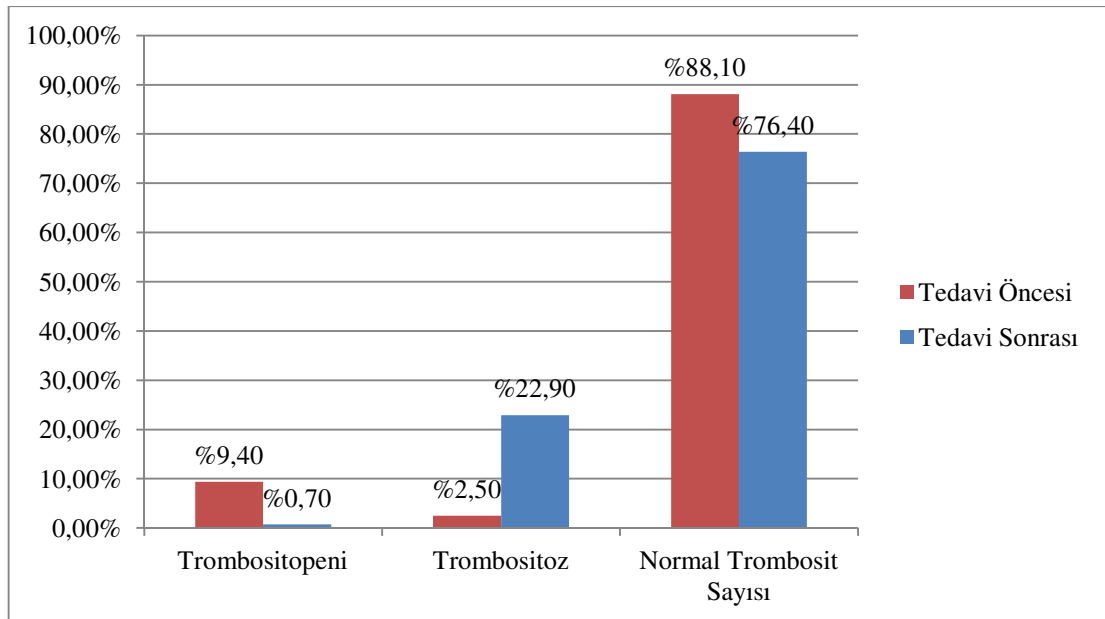


Grafik 4.3.3. Tedavi Öncesi ve Sonrası Nötrofil Yüzdesi Niceliksel Dağılımı



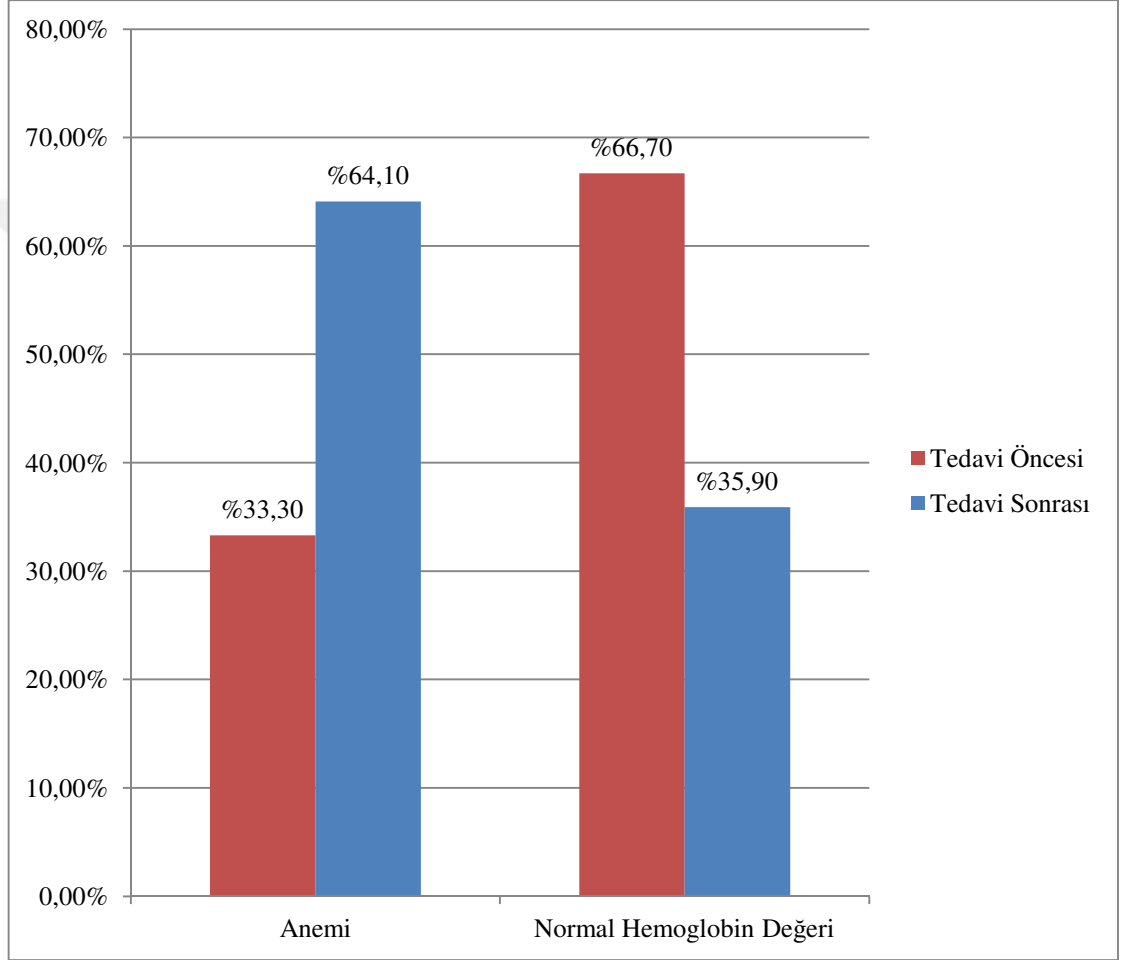
Pentoksifilin tedavisi öncesi vakaların 15'inde (%9,4) trombositopeni, 4'ünde (%2,5) trombositoz varken 140 vakada (%88,1) trombosit sayısı normal tespit edildi. Tedavi sonrası ise 1 vakada (%0,7) trombositopeni, 35 vakada (%22,9) trombositoz varken 117 hastanın (%76,4) trombosit sayısı normaldi.

Grafik 4.3.4. Tedavi Öncesi ve Sonrası Trombosit Niceliksel Dağılımı



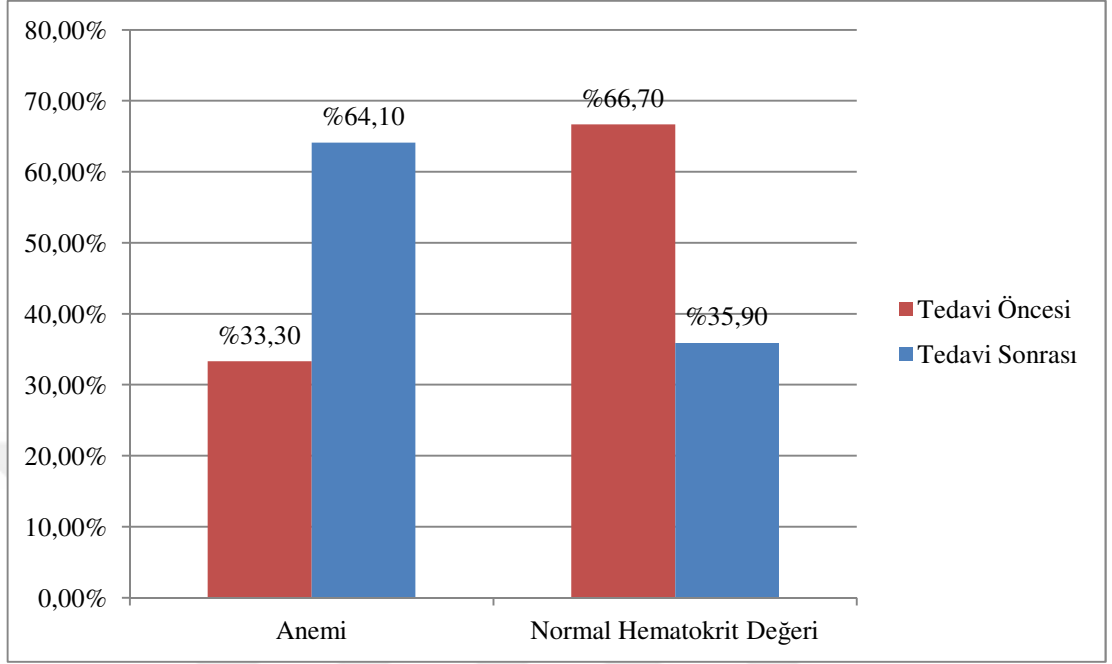
Anemi açısından Hb ve Hct parametreleri ile ayrı ayrı değerlendirildi. Hb değerlerine göre tedavi öncesi 53 (%33,3) hastada anemi varken 106 (%66,7) hastanın Hb değeri normaldi. Tedavi sonrası 98 (%64,1) hastada anemi tespit edilirken 55 (%35,9) hastanın Hb değeri normal bulundu.

Grafik 4.3.5. Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemoglobin Değerlerinin Niceliksel Dağılımı



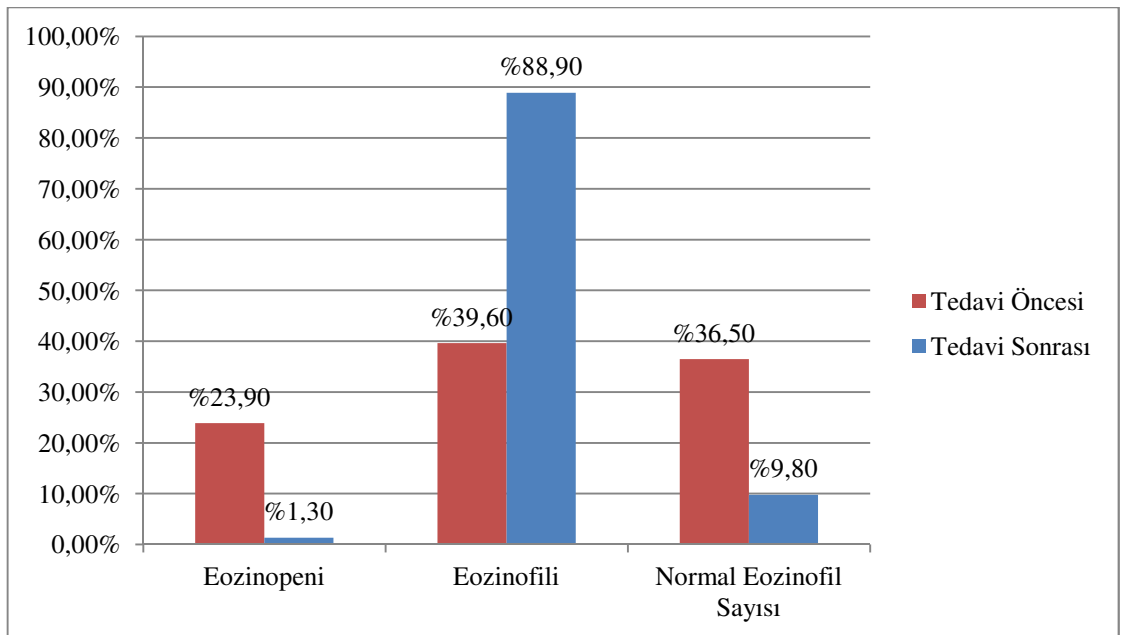
Hct değerlerine göre tedavi öncesi 51 (%32,1) hastada anemi varken 108 (%67,9) hastanın Hct değeri normaldi. Tedavi sonrası 105 (%68,6) hastada anemi tespit edilirken 48 (%31,4) hastanın Hct değeri normal saptandı. Hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki bu düşüşün yenidoğanın fizyolojik sürecine bağlı olduğu düşünüldü.

Grafik 4.3.6. Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematokrit Değerlerinin Niceliksel Dağılımı



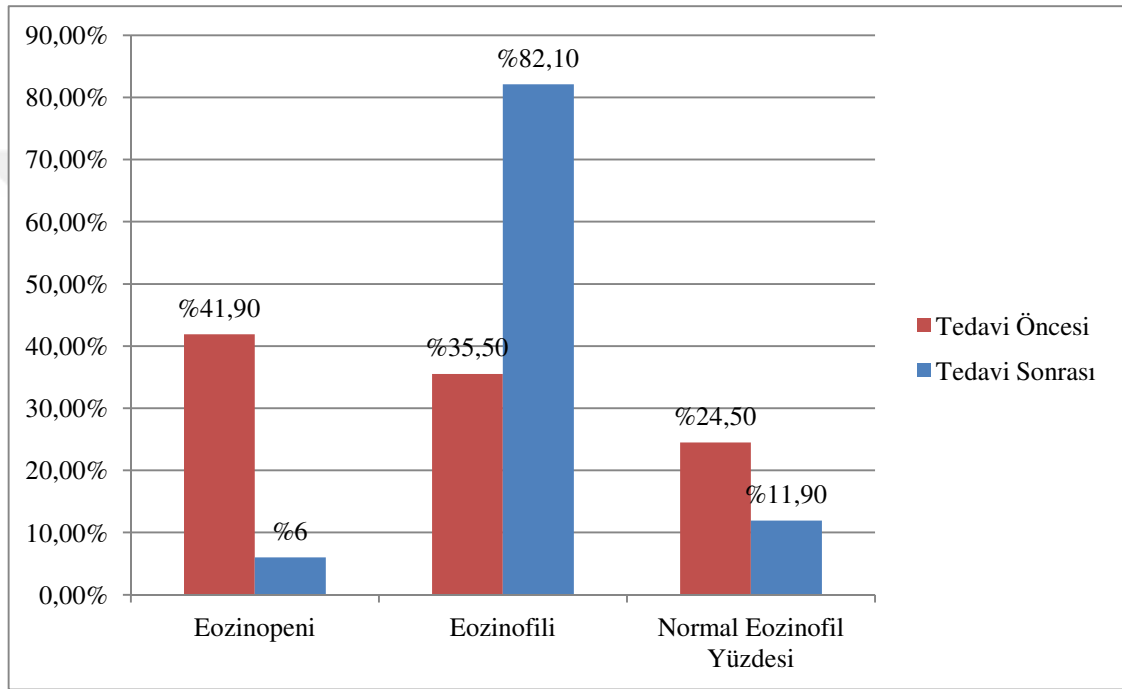
Eozinofil sayısı ele alındığında tedavi öncesi 38 (%23,9) vakada eozinopeni, 63 (%39,6) vakada eozinofili, 58 (%36,5) vakada normal eozinofil sayısı; tedavi sonrası 2 (%1,3) vakada eozinopeni, 136 (%88,9) vakada eozinofili, 15 (%9,8) vakada normal eozinofil sayısı mevcuttu.

Grafik 4.3.7. Tedavi Öncesi ve Sonrası Eozinofil Sayısının Niceliksel Dağılımı



Eozinofil yüzdesine göre değerlendirme yapıldığında tedavi öncesi 65 (%41,9) vakada eozinopeni, 52 (%33,5) vakada eozinofili, 38 (%24,5) vakada normal eozinofil sayısı; tedavi sonrası 9 (%6) vakada eozinopeni, 124 (%82,1) vakada eozinofili, 18 (%11,9) vakada normal eozinofil sayısı mevcuttu. Tedavi sonrası hem eozinofil sayısına hem de eozinofil yüzdesine göre yapılan karşılaştırmalarda eozinopenide azalma tespit edilirken, eozinofilide artış saptandı.

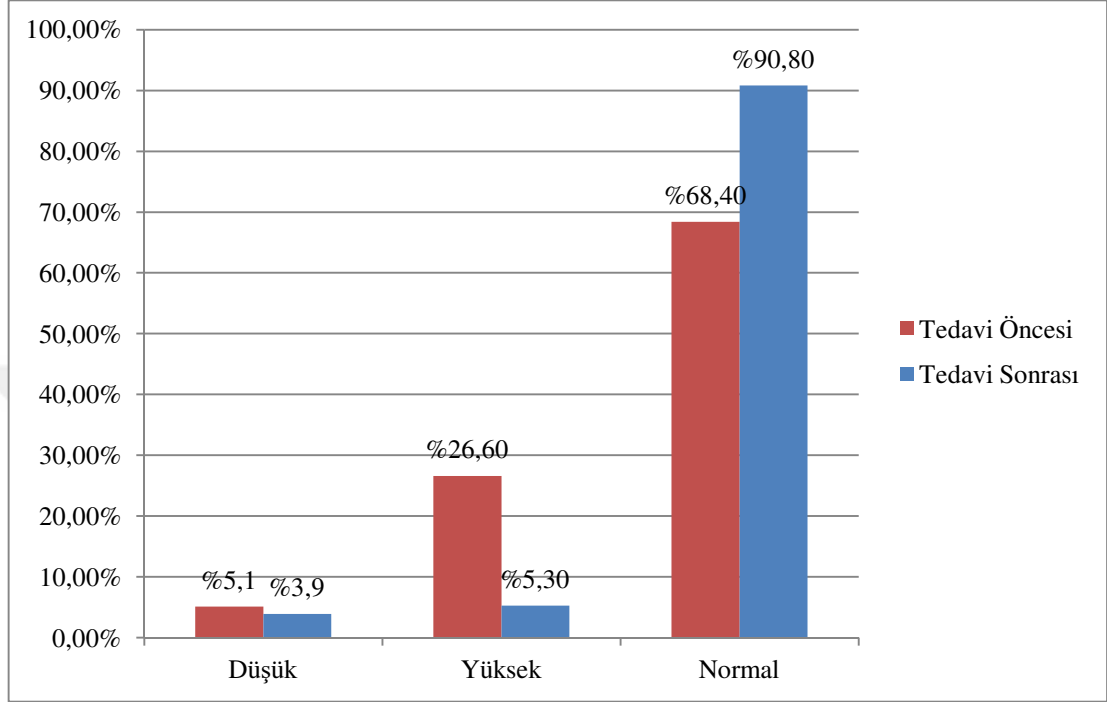
Grafik 4.3.8. Tedavi Öncesi ve Sonrası Eozinofil Yüzdesinin Niceliksel Dağılımı



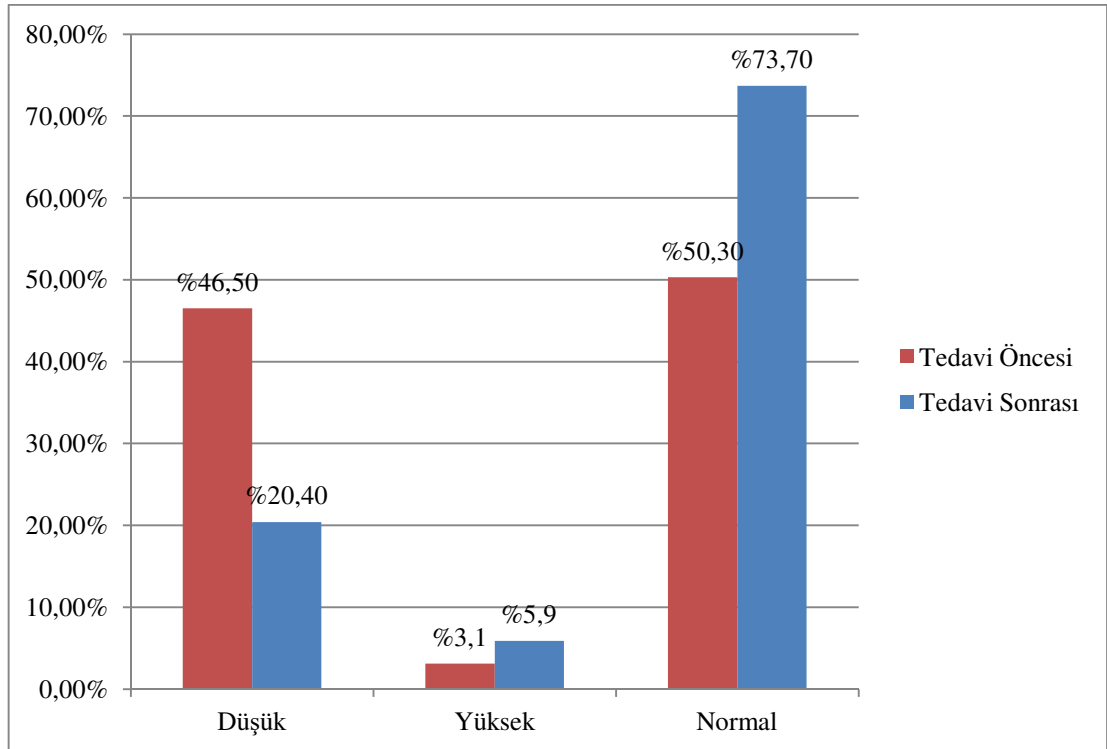
Karaciğer fonksiyon testleri AST ve ALT ile değerlendirildi. AST, tedavi öncesi 8 (%5,1) hastada düşük, 42 (%26,6) hastada yüksek, 108 (%68,4) hastada normaldi. Tedavi sonrası AST değerleri, 6 (%3,9) hastada düşük, 8 (%5,3) hastada yüksek, 138 (%90,8) hastada normal bulundu. ALT, tedavi öncesi 74 (%46,5) hastada düşük, 5 (%3,1) hastada yüksek, 80 (%50,3) hastada normal saptandı. Tedavi sonrası ALT değerleri, 31 (%20,4) hastada düşük, 9 (%5,9) hastada yüksek, 112 (%73,7) hastada normal bulundu. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası AST değerlerinde yüksek ve düşük değerlerin yüzdesi azalırken normal AST değeri olan hastaların yüzdesinde artış görüldü. Tedavi sonrası normal ALT değerleri olan hastaların yüzdesinde artış görüldü. Ayrıca ALT değeri yüksek olan hastaların yüzdesinde de tedavi sonrası minimal artış izlendi. Ancak bu hastalarda multiorgan

yetmezlik ya da uzun süreli total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımına bağlı kolestaz eşlik ediyordu.

Grafik 4.3.9. Tedavi Öncesi ve Sonrası AST Niceliksel Dağılımı

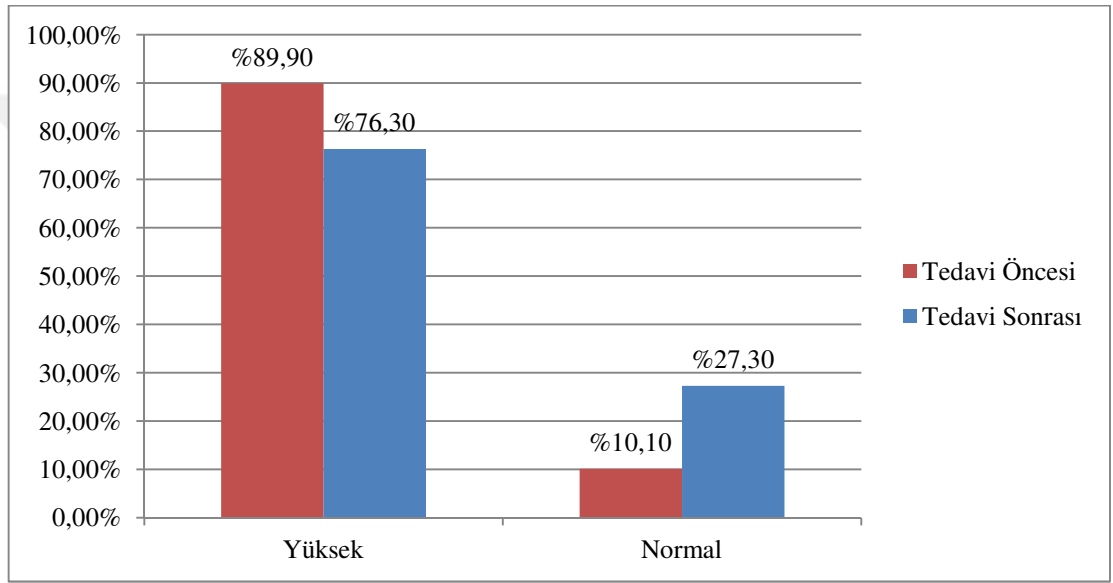


Grafik 4.3.10. Tedavi Öncesi ve Sonrası ALT Niceliksel Dağılımı

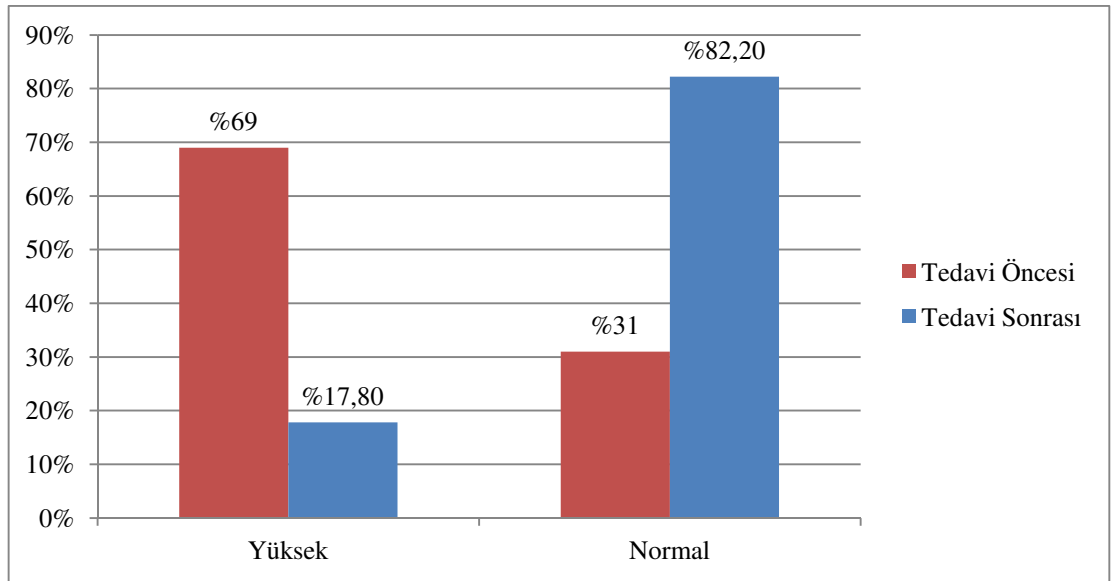


Böbrek fonksiyonları üre ve kreatinin ile değerlendirildi. Üre, tedavi öncesi 142 (%89,9) hastada yüksek, 16 (%10,1) hastada normaldi. Tedavi sonrası üre değerleri, 116 (%76,3) hastada yüksek, 36 (%27,3) hastada normal bulundu. Kreatinin, tedavi öncesi 109 (%69) hastada yüksek, 49 (%31) hastada normalken tedavi sonrası 27 (%17,8) hastada yüksek, 125 (%82,2) hastada normaldi. Tedavi sonrası kreatinin değeri normal aralıkta olan hastaların yüzdesinde belirgin artış izlendi.

Grafik 4.3.11. Tedavi Öncesi ve Sonrası Üre Niceliksel Dağılımı



Grafik 4.3.12. Tedavi Öncesi ve Sonrası Kreatinin Niceliksel Dağılımı



Tedavi sonrası lökositoz, nötrofil, trombositopeni, eozinopeni sıklığında azalma görülürken; trombositoz, anemi ve eozinofilide artış izlendi. Aneminin yenidoğan fizyolojik sürecine bağlı olarak geliştiği düşünüldü. pentoksifilin yan etkisi olarak trombositopeni beklenirken, aksine çalışmamızda tedavi sonrası trombositopeninin azaldığı gözlemlendi.

WBC, nötrofil yüzdesi, hemoglobin, hematokrit, eozinofil yüzdesine göre yapılan tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmalarda anlamlı fark saptandı.

Tablo 4.3.1. Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemogram Parametrelerinin Niceliksel Değerlerinin Değişimi

	WBC	Nötrofil Sayısı	Nötrofil Yüzdesi	Trombosit Sayısı	Hemoglobin	Hematokrit	Eozinofil Sayısı	Eozinofil Yüzdesi
P Değeri	0,016	0,819	0,000	0,879	0,000	0,000	0,409	0,013

Wilcoxon Signed Ranks Test

Pentoksifilin tedavisi sonrası AST, üre, kreatinin ve CRP'nin yüksek değerlerinde azalma görüldü. Normal değerlerin sıklığında artış izlendi. ALT'nin yüksek değerlerinin sıklığında minimal artış izlendi. Ancak ALT değerinde artış olan hastalarda multiorgan yetmezlik ya da uzun süreli total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımına bağlı kolestaz eşlik ediyordu. AST, ALT, üre, kreatinin ve CRP değerlerinde izlenen değişikliklerin hepsinde anlamlı fark saptandı.

Tablo 4.3.2. Tedavi Öncesi ve Sonrası AST, ALT, Üre, Kreatinin ve CRP'nin Niceliksel Değerlerinin Değişimi

	AST	ALT	Üre	Kreatinin	CRP
P Değeri	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000

Wilcoxon Signed Ranks Test

Laboratuvar değerleri niteliksel (sayısal değerler) olarak da değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldı.

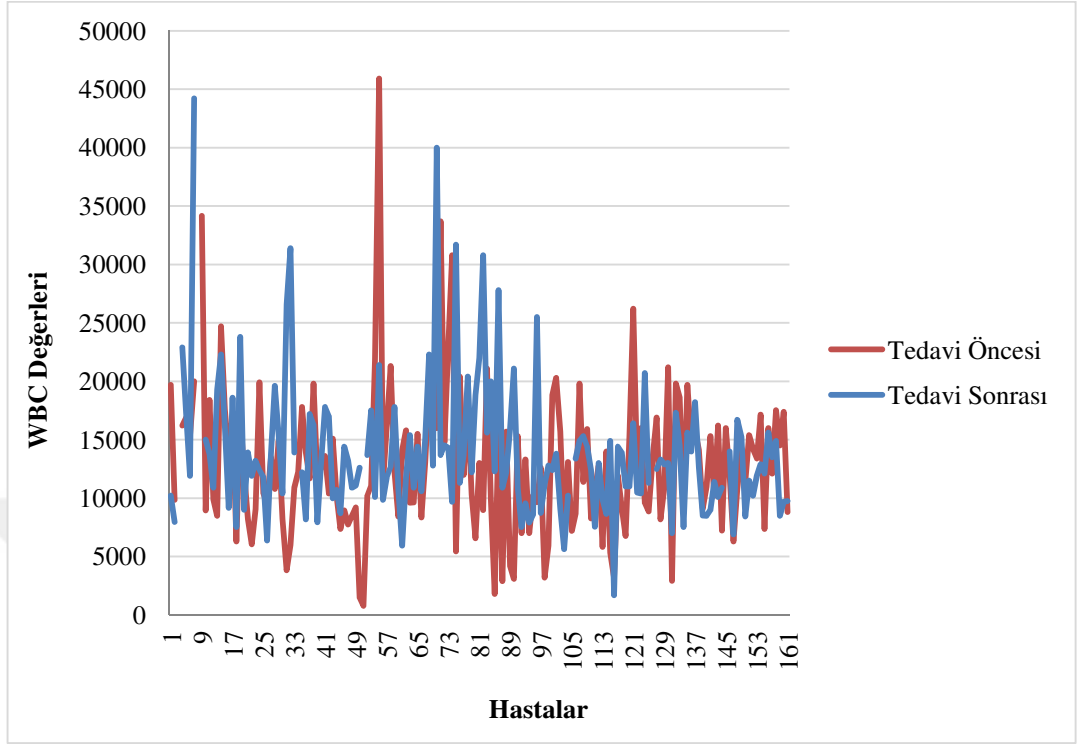
Tablo 4.3.3. Tedavi Öncesi Laboratuvar Değerleri

	Ortalama	Standart Deviasyon	En Düşük	En Yüksek	Persantil Değerleri		
					25 P	50 P (Medyan)	75 P
WBC (/mm ³)	12967,61	6332,165	800	45900	8880	12200	16000
Nötrofil Sayısı (/mm ³)	7571,93711	5301,390406	19,000	35400,000	3920	6750	10500
Nötrofil Yüzdesi (%)	53,81667	19,758396	1,080	94,10	40	55,80	69,40
Trombosit Sayısı (/mm ³)	206667,30	102148,286	36400	607000	146000	195000	257000
Hemoglobin (g/dL)	16,321	3,0992	8,90	23,80	14,60	16,10	18,60
Hematokrit (%)	47,952	9,3498	26,10	68,90	42,20	47,60	54,40
Eozinofil (/mm ³)	300,15	404,821	0	2860	53	160	422
Eozinofil Yüzdesi (%)	2,5233	2,95834	0	17,90	0,4990	1,63	3,60
MPV (fL)	8,5203	1,55641	5,16	12,40	7,26	8,29	9,74
AST (U/L)	58,703	35,2137	18	238	34,75	49,50	72,25
ALT (U/L)	15,396	22,7326	6	270	8	11	16
Üre (mg/dL)	33,18139	19,689060	6	126,00	18,50	30	43
Kreatinin (mg/dL)	0,60146	,197893	0,280	1,890	0,47750	0,575	0,6825
CRP (mg/L)	16,57855	19,396580	0,010	138,30	5,31	10,70	21,80

Tablo 4.3.4. Tedavi Sonrası Laboratuvar Değerleri

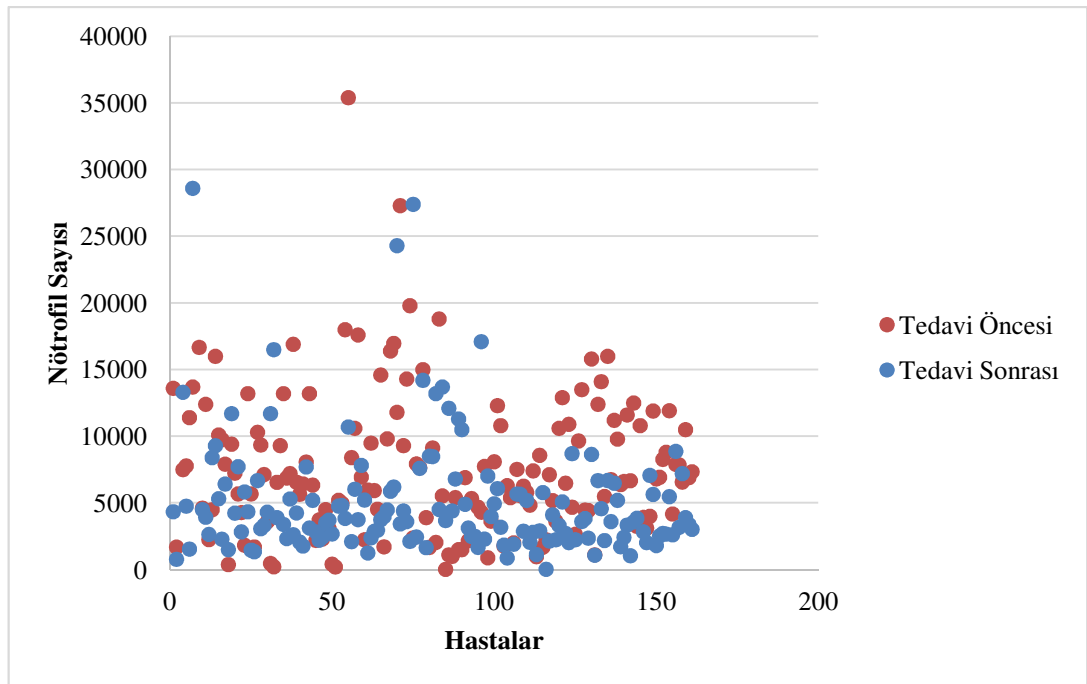
	Ortalama	Standart Deviasyon	En Düşük	En Yüksek	Persantil Değerleri		
					25 P	50 P (Medyan)	75 P
WBC (/mm ³)	13881,50	5942,057	1690	44200	10300,00	12800	15500
Nötrofil Sayısı (/mm ³)	5092,24837	4414,139766	23	28600	2495	3830	5955
Nötrofil Yüzdesi (%)	33,59706	14,606369	1,37	86,50	21,95	31	42,70
Trombosit Sayısı (/mm ³)	370438,56	154437,932	65000	908000	264000	360000	471000
Hemoglobin (g/dL)	14,144	2,3591	8,90	20,10	12,25	14,30	15,65
Hematokrit (%)	40,92889	7,478695	2,92	59,80	35,45	41,50	45,85
Eozinofil (/mm ³)	880,93	679,488	5	3610	412,50	749	1100
Eozinofil Yüzdesi (%)	6,6423	4,74105	0,22	27,70	3,37	5,83	8,495
MPV (fL)	9,4799	1,81785	5,67	17,60	8,2875	9,405	10,40
AST (U/L)	43,539	42,4629	18	475	30	35	44,75
ALT (U/L)	18,868	14,4179	6	104	11	15	21
Üre (mg/dL)	25,57408	25,386529	4	255	13	21	30
Kreatinin (mg/dL)	0,43730	0,199383	0,26	2,60	0,36	0,41	0,47
CRP (mg/L)	1,56638	3,327793	0,01	26	0,01	0,01	1,65

Grafik 4.3.13. Tedavi Öncesi ve Sonrası WBC Değerlerinin Dağılımı

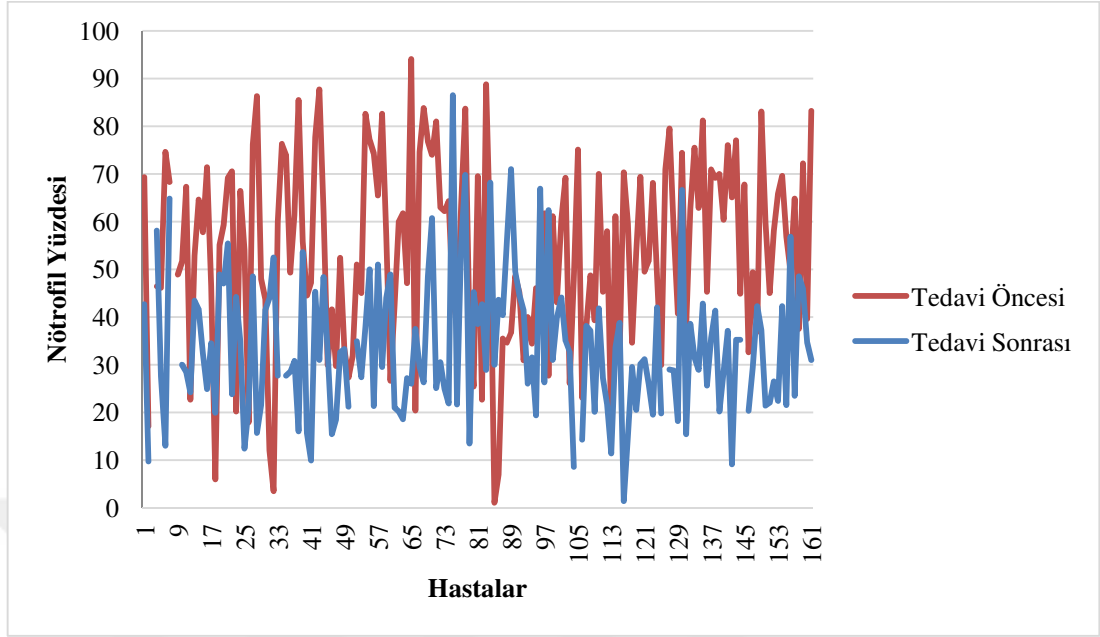


Tedavi sonrası ortalama nötrofil sayısı ve nötrofil yüzdelerinde düşüş izlendi. Hastalarda nötrofilisi azaldı.

Grafik 4.3.14. Tedavi Öncesi ve Sonrası Nötrofil Sayılarının Dağılımı

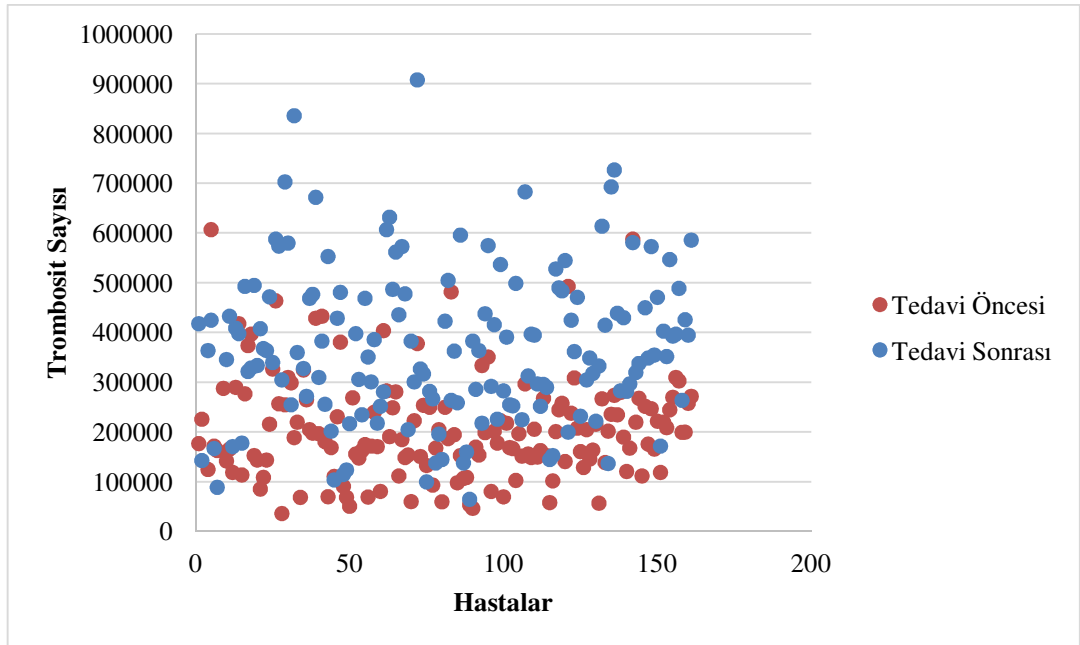


Grafik 4.3.15. Tedavi Öncesi ve Sonrası Nötrofil Yüzdelerinin Dağılımı



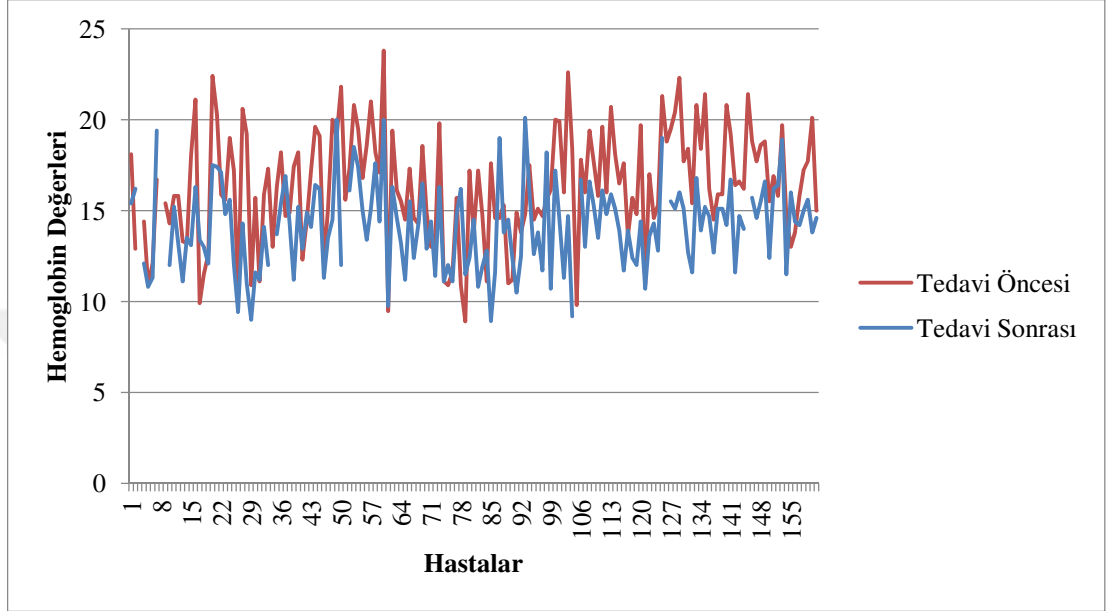
Tedavi öncesine göre tedavi sonrası ortalama trombosit sayısında artış izlendi. Trombositopeni gözlenmedi.

Grafik 4.3.16. Tedavi Öncesi ve Sonrası Trombosit Sayılarının Dağılımı

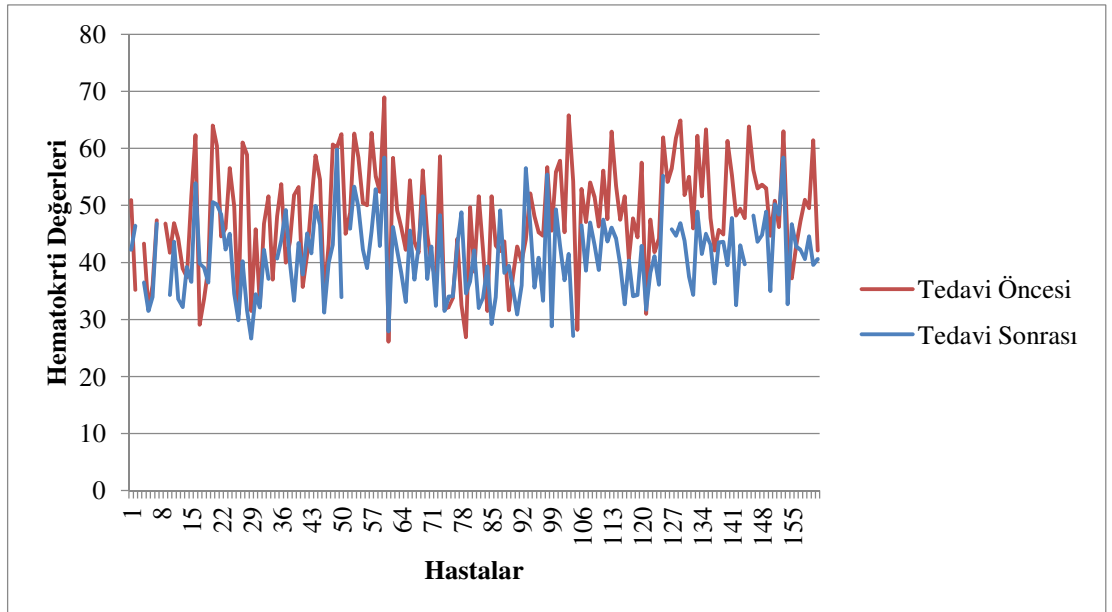


Hemoglobin ve hematokrit değerlerine göre karşılaştırma yapıldığında tedavi sonrasında ortalama değerlerde azalma saptandı. Yenidoğanın fizyolojik sürecine uygun olarak geliştiği düşünüldü.

Grafik 4.3.17. Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemoglobin Değerlerinin Dağılımı

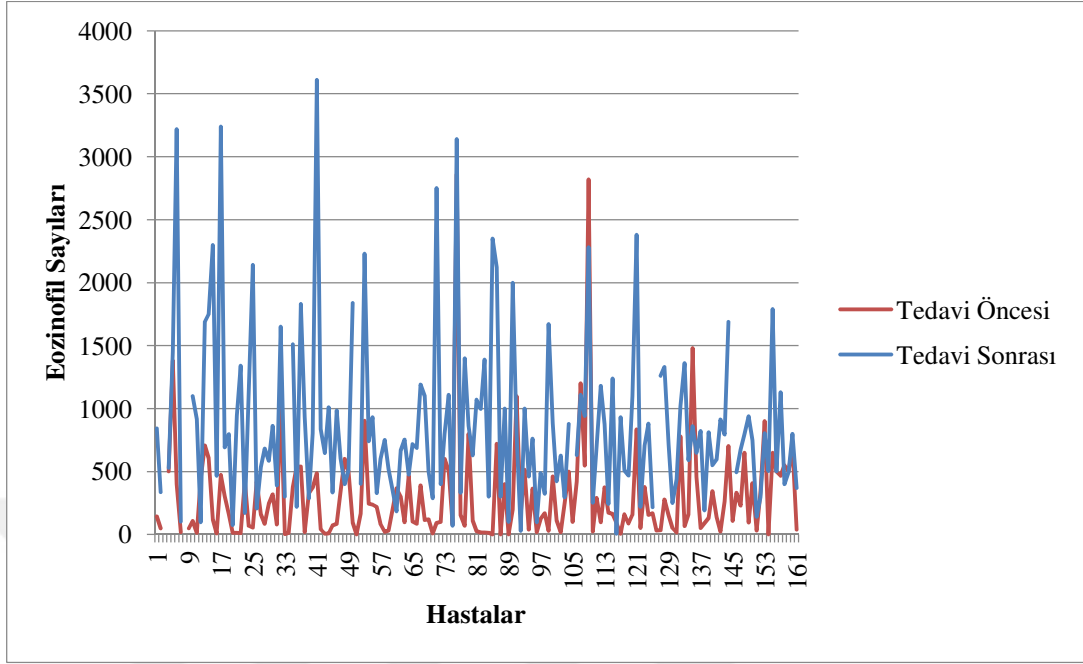


Grafik 4.3.18. Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematokrit Değerlerinin Dağılımı

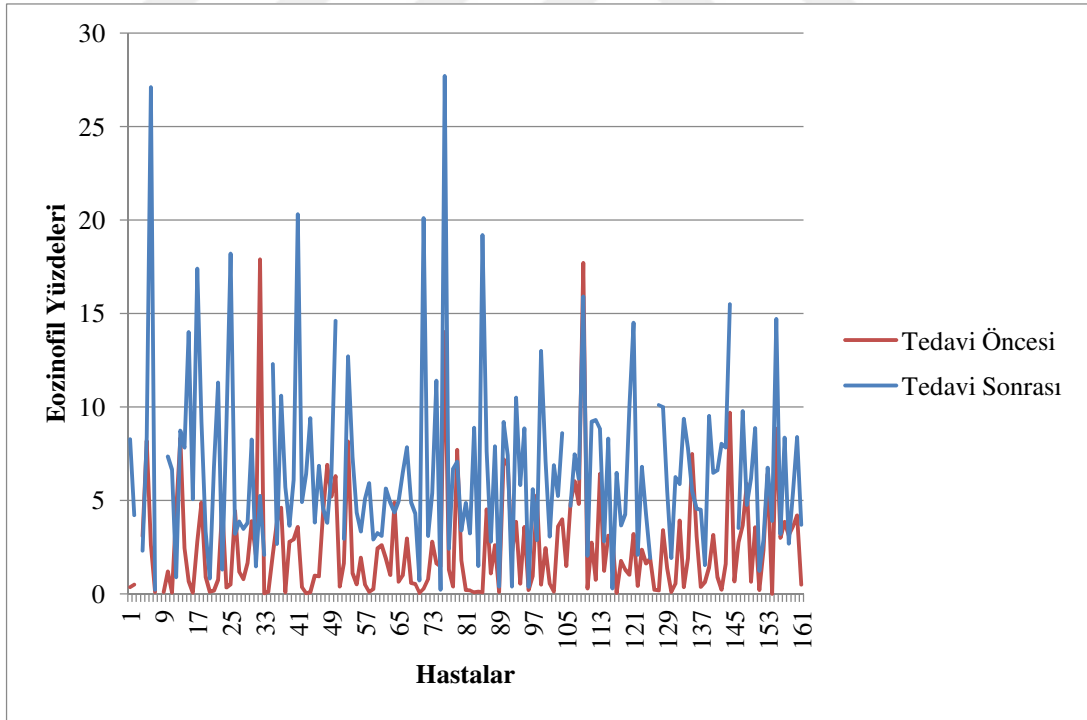


Tedavi öncesi ve sonrası eozinofil sayıları ve eozinofil yüzdeleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası değerlerde artış tespit edildi.

Grafik 4.3.19. Tedavi Öncesi ve Sonrası Eozinofil Sayılarının Dağılımı

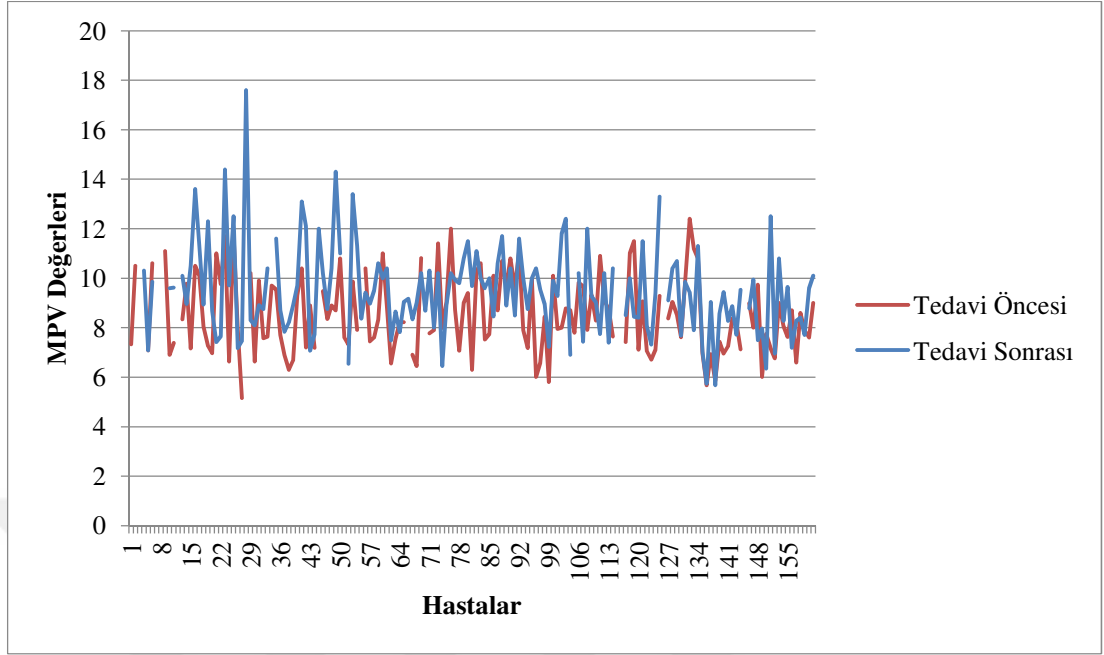


Grafik 4.3.20. Tedavi Öncesi ve Sonrası Eozinofil Yüzdelerinin Dağılımı



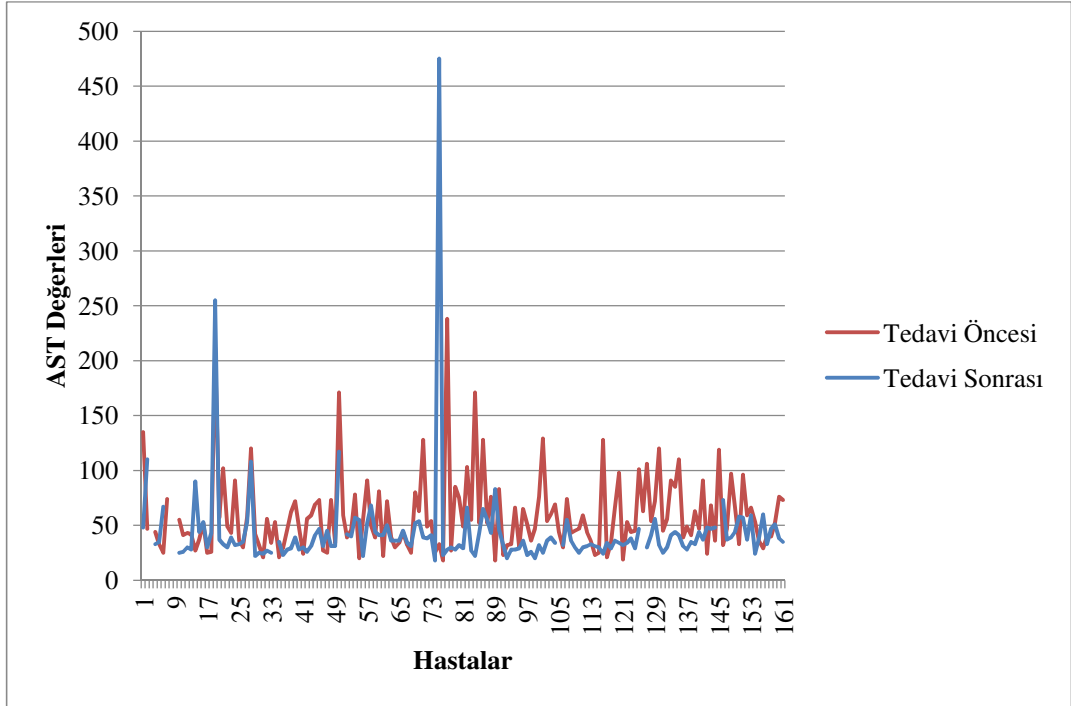
Tedavi sonrası MPV değerlerinde artış gözlemlendi.

Grafik 4.3.21. Tedavi Öncesi ve Sonrası MPV Değerlerinin Dağılımı

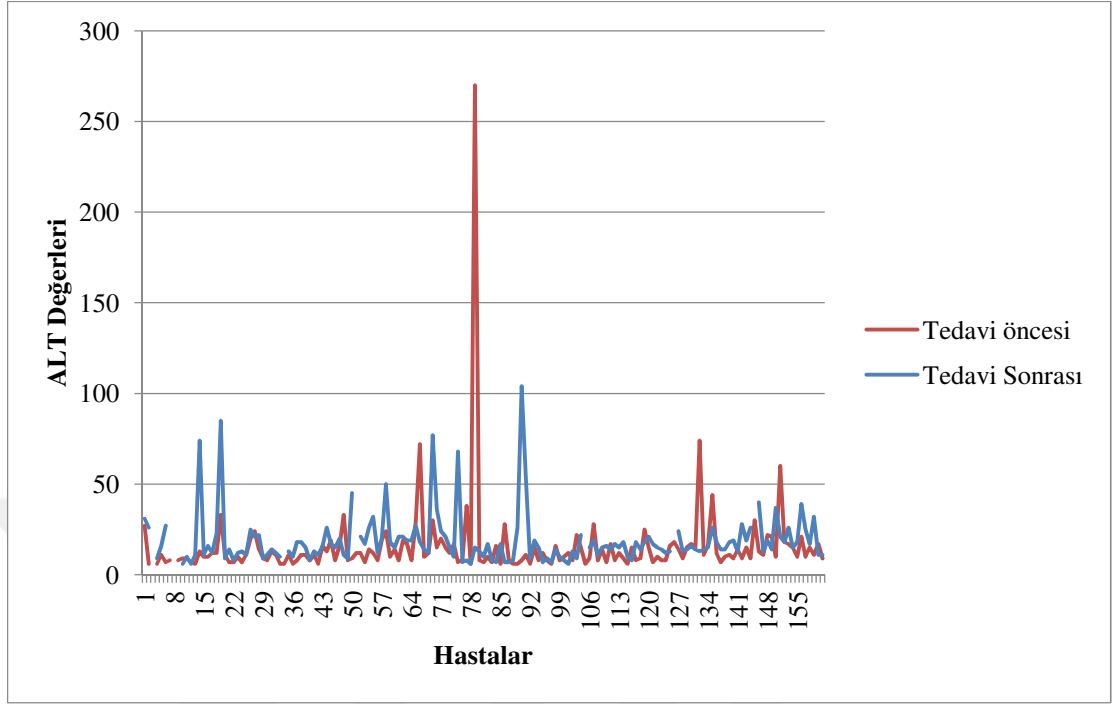


Pentoksifilin tedavisi sonrası AST değerlerinin düşme eğiliminde olduğu görüldü. Tedavi sonrası AST, ALT değerleri yüksek olan hastalarda multiorgan yetmezlik ya da uzun süreli TPN kullanımına bağlı kolestaz kliniğe eşlik ediyordu.

Grafik 4.3.22. Tedavi Öncesi ve Sonrası AST Değerlerinin Dağılımı

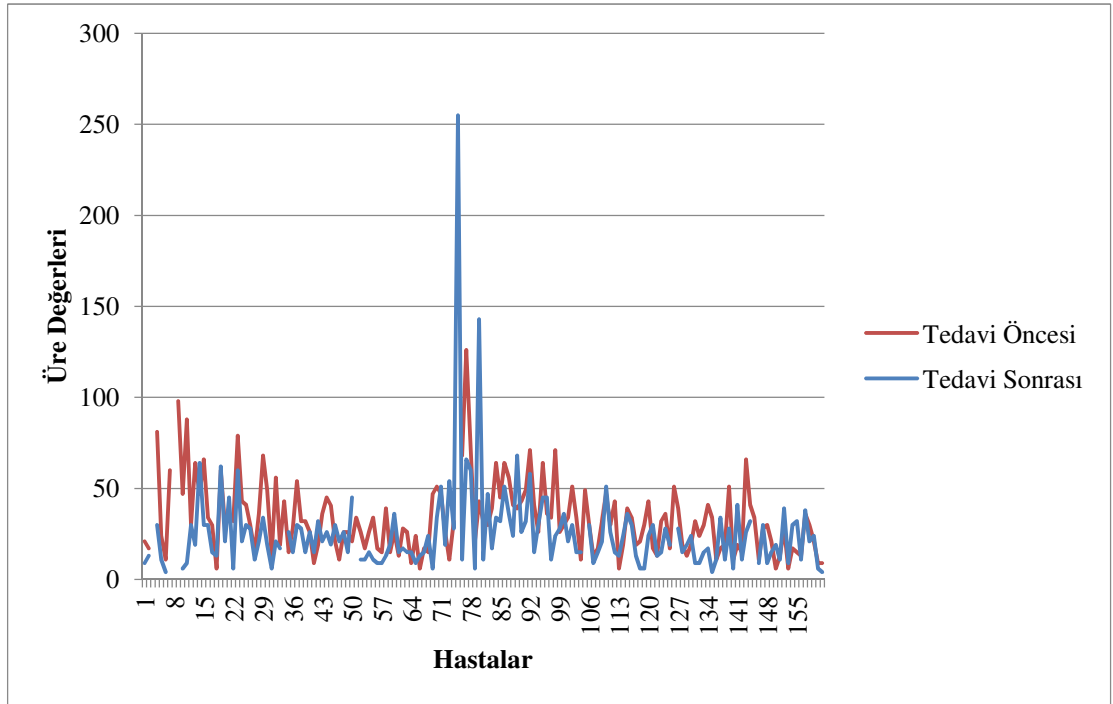


Grafik 4.3.23. Tedavi Öncesi ve Sonrası ALT Değerlerinin Dağılımı

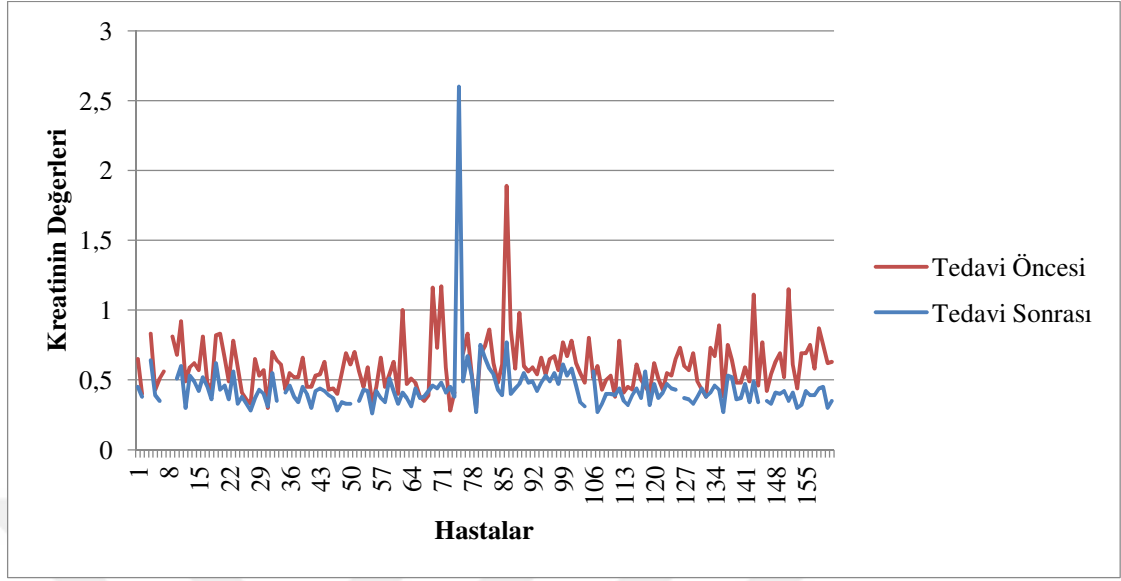


Tedavi sonrasında hastanın üre ve kreatinin değerlerinde azalma izlendi. Tedavi sonrası üre ve kreatinin değerleri yüksek olan hastalarda böbrek yetmezliği mevcuttu.

Grafik 4.3.24. Tedavi Öncesi ve Sonrası Üre Değerlerinin Dağılımı

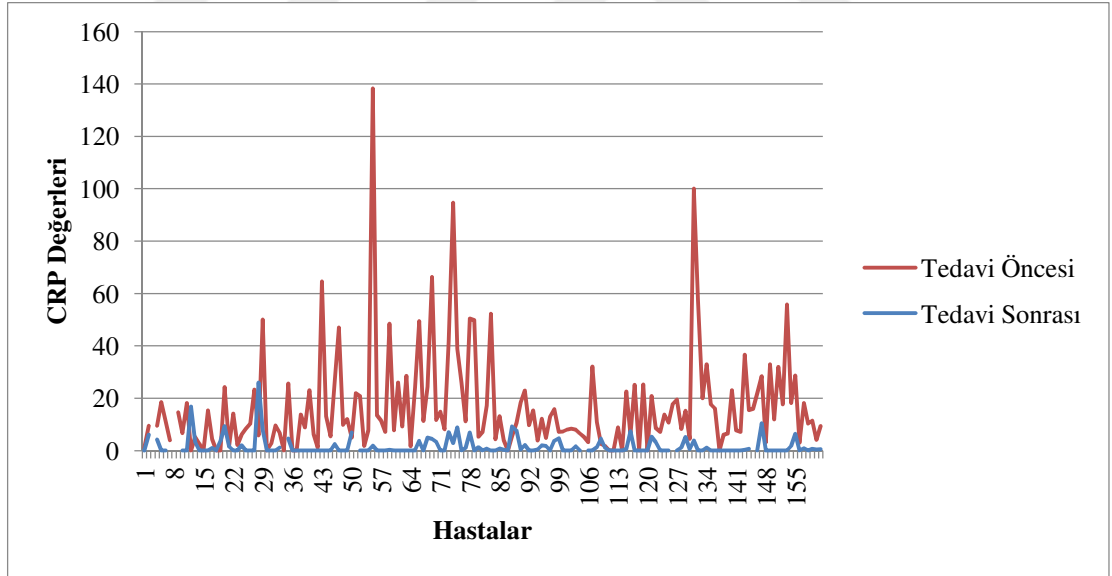


Grafik 4.3.25. Tedavi Öncesi ve Sonrası Kreatinin Değerlerinin Dağılımı



Tedavi sonrası CRP’de belirgin düşüş gözlemlendi.

Grafik 4.3.26. Tedavi Öncesi ve Sonrası CRP Değerlerinin Dağılımı



Tedavi sonrası değerlerde nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi hemoglobin, hematokrit, AST, üre, kreatinin ve CRP parametrelerinde düşüş gözlenirken, WBC, trombosit sayısı, eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi ve MPV değerlerinde yükselme görüldü. Hemoglobin ve hematokrit düşüşünün yenidoğanın fizyolojisine uygun gerçekleştiği düşünüldü. WBC hariç tüm parametrelerde tedavi öncesi ve sonrası değerlerin değişiminde anlamlı fark saptandı.

Tablo 4.3.5. Tedavi öncesi ve Sonrası Hemogram Parametrelerinin Niteliksel Değerlerinin Değişimi

	WBC	Nötrofil Sayısı	Nötrofil Yüzdesi	Trombosit Sayısı	Hemogloblin	Hematokrit	Eozinofil Sayısı	Eozinofil Yüzdesi	MPV
P Değeri	0,348	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Wilcoxon Signed Ranks Test

Tablo 4.3.6. Tedavi öncesi ve Sonrası AST, ALT, Üre, Kreatinin ve CRP'nin Niteliksel Değerlerinin Değişimi

	AST	ALT	Üre	Kreatinin	CRP
P Değeri	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Wilcoxon Signed Ranks Test

Periferik yayma ile değerlendirilen vakalarda tedavi sonrası toksik granülasyon, immatür/total nötrofil oranı ve nötrofil yüzdesinde anlamlı düşüş izlendi.

Tablo 4.3.7. Tedavi Öncesi ve Sonrası Periferik Yayma Parametrelerinin Değişimi

	Toksik Granülasyon	İmmatür/Total Nötrofil	Nötrofil Yüzdesi
P Değeri	0,000	0,000	0,001

Wilcoxon Signed Ranks Test

5. TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi, yaşamın birinci ayında enfeksiyona ait sistemik belirti ve bulgularla seyreden, bakteriyeminin eşlik ettiği klinik sendromdur[1]. Tıp ve teknoloji alanındaki gelişmelerle birlikte özellikle preterm doğumlarda sağkalım artmaktadır. Bununla beraber yenidoğan sepsisi neonatal dönemin en önemli sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Son yıllarda çocukluk çağında mortalite hızla düşmesine rağmen, yenidoğan döneminde özellikle ilk hafta içindeki ölümler belirgin azalma göstermemiştir [1]. Yenidoğan sepsisinin insidansı dünya genelinde 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelere göre daha azdır[2].

Yenidoğan sepsisinin mortalite ve morbiditesinin azaltılması açısından risk faktörlerinin önceden tanımlanması, erken tanı için hastaların yakın klinik takibi, güncel ve optimal tanı testlerinin kullanımı, yenidoğan ünitesinin florasının ve antibiyotik duyarlılıklarının iyi bilinerek uygun tedavinin başlanması önemlidir.

Çalışmamızdaki hastalar sepsisin risk faktörleri açısından pentoksifilin ve yenidoğan sepsisi ile ilgili yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırılacak olursa Akdağ ve arkadaşlarının 2014 tarihli bir çalışmasında annede erken membran rüptürü oranı %11,7 saptanmış olup, çalışmamızda tespit edilen %10,6 EMR sıklığı ile çok yakın bulunmuştur[53]. 2015 yılında yapılan başka bir çalışmada EMR %30, koryoamniyonit %6,6 iken biz koryoamniyonit (%0,6) ve EMR'yi daha düşük tespit ettik. Bir risk faktörü olarak multiparite bizim verilerimizde %64,6 olarak tespit edilmişken, o çalışmada %16,5 gibi düşük bir yüzdede bulunduğu belirtilmiştir[41]. 2019'da yapılan bir çalışmada ise EMR %19,2 ile çalışmamızdan daha yüksek tespit edilmişken, multiparite %7,7 ile çalışmamıza göre çok daha düşük bulunmuştur[55]. Multiparite, koryoamniyonit ve EMR gibi risk faktörlerinde böyle farklı sonuçların elde edilmesinin, çalışmaların değişik kültürel ve sosyoekonomik özelliklere sahip toplumlarda yapılmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Yenidoğanın sistemik enfeksiyonlarının tanısının tek başına klinik bulgularla konması oldukça güçtür[4]. Klinik bulgular genellikle spesifik değildir ve çoğunlukla fokal enfeksiyona yönelik bulgu vermez. Tanı için klinik ve laboratuvar bulgular beraber değerlendirilmelidir[20]. Kan kültüründe üreme olması tanı koydururken

üreme olmaması tanıyı ekarte ettirmememektedir. Tam kan sayımı, CRP, prokalsitonin, IL-6 gibi diğer laboratuvar bulguları da tanıda yardımcıdır ve tedavinin takibinde kullanılabilir. Klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirildiği skorlamalar mevcuttur ve tanı koymada kullanılır. (Töllner, European Medicines Agency skorlamaları vb.) [2]. Ayrıca karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri de multiorgan yetmezliğinin değerlendirilmesinde takip amaçlı kullanılabilir.

Hastalarımız arasında kültür pozitif (kanıtlanmış) sepsis %19,2 oranında tespit edildi. Pentoksifilinle ilgili yapılan diğer çalışmalarda %39,2 ve %65 gibi farklı yüzelere sahipti[41, 53]. Tedavi başlangıcında nötrofil, nötrofil sayısına göre %58,8; nötrofil yüzdesine göre değerlendirildiğinde %90,8 ve trombositopeni %9,4 sıklıkta mevcuttu. Trombositopeni Shaaban ve arkadaşlarının çalışmasında %66,6; Ali ve arkadaşlarının çalışmasında %84 gibi yüksek oranlarda tespit edilmişken Lautherbach ve arkadaşlarının 1996 ve 1999 tarihli çalışmalarında %18,8 ve %12,5 olmak üzere bizim çalışmamıza yakın sonuçlar çıkmıştır[41, 51].

Yenidoğan sepsisinin esas tedavisi etkene yönelik antibiyoterapinin uygun dozda ve sürede kullanılmasıdır. Yanı sıra destekleyici tedaviler de gündemdedir. Pentoksifilin de bu tedavi seçeneklerinden biridir[2]. Pentoksifilin (PTX) bir sentetik teobromid derivesidir. Yapısı itibariyle teofilin ve kafein gibi metilksantin türevidir. Yaklaşık son 30 yıldır enfeksiyonlarda, vasküler ve inflamatuvar hastalıklarda, sepsis ve multiorgan yetmezliğinde non-steroid immünmodülatör ajan olarak kullanılmaktadır[6]. Cochrane verilerine göre pentoksifilin yenidoğan sepsisinde 1996 yılından beri kullanılmaktadır[7]. Türk Neonatoloji Derneğinin tanı ve tedavi kılavuzlarında pentoksifilin yenidoğan sepsisinde destekleyici tedavi olarak önerilmektedir[2]. Lange Neonatology'de de septik şok tedavisinde pentoksifilin yeri vardır[5]. Cochrane'de 6 farklı çalışmanın 2015 tarihli metaanalizinde pentoksifilinin 5 mg/kg/sa 6 saatlik infüzyon şeklinde kullanılması önerilmektedir[7]. İmmünmodülatör etki ile pretermelerde inflamatuvar sitokin kaskadının aktive olduğu, serbest radikallerin toksik etkilerinin görüldüğü ve mikro dolaşımın bozulduğu sepsis, NEK ve BPD gibi hastalıklarda yararlı etkileri görülmüştür.

Pentoksifilin, eritrosit fosfodiesteraz inhibisyonu ile hücre içi cAMP artışına yol açarak; eritrosit esnekliğini, fibrinolitik aktiviteyi ve doku plazminojen aktivatörlerinin aktivitesini artırırken trombosit adezyonunu inhibe eder. Böylece kan viskozitesi azalırken, mikro dolaşım ve doku perfüzyonu düzelir. Ayrıca TNF- α , IL-6, INF- γ gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini ve salgılanmasını azaltır. Endojen prostasiklini aktif hale getirerek anti-agregan ve vazodilatatör etkiye katkıda bulunmaktadır. PTX'in nötrofil süperoksit salınması üzerine düşük dozlarda arttırıcı, yüksek dozlarda azaltıcı olmak üzere her iki yönde etkisi olduğu görülmüştür[6]. Bu bilgiler ışığında pentoksifilin tedavisi alan sepsis tanılı yenidoğanlarda klinik bulgularda iyileşme ve kronik hastalıkların gelişme sıklığında azalma beklenmektedir. Gram negatif etkenler LPS yapıya sahip olması nedeniyle pentoksifilin etkileri TNF- üzerinden çokça araştırılmış ve gram negatif sepsiste pentoksifilin kullanımı önerilmiştir. Gram pozitif bakterilerde LPS yapı olmamasına rağmen vakalarımızda ayırım yapılmaksızın pentoksifilin kullanılmış ve tüm hastalarda olumlu etkiler gözlenmiştir.

Nekrotizan enterokolit (NEK) sıklığı 2010 tarihli Adel ve arkadaşlarının çalışmasında %11,7, 2014 tarihli Akdağ ve arkadaşlarının çalışmasında %7,8; 2006 tarihli Ali ve arkadaşlarının çalışmasında %8 ve Shaaban ve arkadaşlarının 2015 tarihli çalışmasında %3,5 olarak bulunmuştur[41,51,53,54]. Çalışmamızda tedavi başlangıcında NEK sıklığı %18,1 ile pentoksifilin ile ilgili diğer çalışmalardan daha yüksek saptanmıştır. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde NEK tespit edilen hastalarda pentoksifilin sepsis tedavisinde destekleyici olarak tercih edilmesinin diğer çalışmalara göre sıklığının yüksek oranda tespit edilmesini açıklayabileceği düşünülmektedir. Özellikle Adel ve arkadaşlarının çalışmasında ve Lautherbach ve arkadaşlarının 1996 ve 1999 tarihlerinde yaptığı çalışmalarda NEK kontrol grubuna göre anlamlı derecede az tespit edilmiştir[40, 54]. 2015 tarihli son Cochrane metaanalizinde, analize dahil edilen çalışmaların bir kısmında NEK açısından değerlendirme yapılmadığı için; NEK için elde edilen verilerin düşük kanıt düzeyinde olduğu bildirilmiştir[7]. Hastalarımızda NEK olan vakalarda pentoksifilin tercih edilmiş olup tedavi sonrası beslenme intoleransında azalma saptanması, pentoksifilin NEK tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Shaaban ve arkadaşlarının çalışmasında kronik akciğer hastalığı %10, intrakranial kanama %10, prematürite retinopatisi %3,5 tespit edilmiştir, ancak kontrol grubu ile anlamlı fark izlenmemiştir.[41]. Bizim çalışmamızda ise sırası ile %14,9, %6,2, %1,9 ile sonuçlar benzer bulunmuştur.

Akdağ ve arkadaşlarının çalışmasında beslenme intoleransı %64,7; hastalarda kateter sıklığı%39,2 bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızda beslenme intoleransı %91,9 ve kateter sıklığı % 69,5 ile bu çalışmada bulunandan daha yüksek tespit edilmiştir.

Literatür ağırlıkla kanıtlanmış sepsis üzerine yoğunlaşmıştır. Bizim kanıtlanmış sepsis vakalarımız ile şüpheli ve klinik sepsis vakalarımız arasında benzer sonuçlar saptamış olmamız nedeni ile vakalar toplu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarımız arasında mortalite oranı %5,6 ile 2015 tarihli altı farklı çalışmanın dahil edildiği 416 hastanın verileri dahil edilerek yapılan Cochrane metaanalizinde çıkan %9,5'lük orandan daha düşüktür bulunmuştur[7]. Bu 6 çalışmanın mortalite oranları tek tek değerlendirilecek olursa mortalite 2015 tarihli Shaaban ve arkadaşlarının çalışmasında %10; 2014 tarihli Akdağ ve arkadaşlarının çalışmasında %9,8; 2010 tarihli Adel ve arkadaşlarının çalışmasında %23,5; 2006 Ali ve arkadaşlarının çalışmasında %16 ile çalışmamızdaki mortalite oranından yüksektir. Sadece Lauterbach ve arkadaşlarının 1996 ve 1999 tarihli iki çalışmasında mortalite oranı sırası ile %0 ve %2,5 ile çalışmamızdaki değerden daha düşük bulunmuştur. Kanıtlanmış sepsis vakaları arasında mortalite oranı çalışmamızda %6,5 olarak tespit edilmiştir. Bu oran Shaaban ve arkadaşlarının çalışmasında %10,5; Ali ve arkadaşlarının çalışmasında %16,6; Lauterbach ve arkadaşlarının 1996 ve 1999 tarihli çalışmalarında sırasıyla %0 ve %2,5'tur. Çalışmamızda kanıtlanmış sepsis vakalarında da mortalite Lauterbach ve arkadaşlarının çalışmaları hariç diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur[39-41, 51, 53, 54].

Kafein ve teofilin gibi diğer metilksantinlere benzer şekilde teobromid de çok az yan etkiye sahip bir ilaçtır. Metilksantinler içinde en az toksik olanı teobromiddir. Bir teobromid türevi olarak pentoksifilin de yenidoğanlar üzerine yan etki göstermesi olası değildir. Diğer metilksantinlerden farklı olarak pentoksifilin belirgin kardiyak ya da bronkodilatör etkisi yoktur. Teobromid kafein

ve teofilinden daha zayıftır. Bu nedenle santral sinir sistemi üzerine (irritabilite, tremor, konvülsiyon vb.) ve kardiyovasküler (hipotansiyon, aritmi) yan etkileri terapötik dozlarda oldukça nadirdir[6]. Esas etkilerini trombositler, eritrositler ve plasma fibrinojen düzeyleri üzerine gösterir[45]. Bununla birlikte ciddi hastalığı olan preterm yenidoğanlarda; Lautherbah ve arkadaşlarının 1996 ve 1999 tarihli çalışmalarında, Szymura-Oleksiak ve arkadaşlarının pentoksifilin farmakokinetiği üzerine yaptıkları araştırmada, Lautherbach'ın 1994 tarihli ağır kliniği olan preterm vakalarda yaptığı çalışmada, yine Lautherbach ve Szymura-Oleksiak BPD üzerine çalışmasında, BPD ve kronik akciğer hastalığı üzerine yapılan başka iki çalışmada (Lautherbach), Selim ve arkadaşlarının çalışmasında ve Ali ve arkadaşlarının çalışmasında trombositopeni ve kanama dahil kayda değer yan etki izlenmemiştir[39, 40, 44, 46-52].

Bizim çalışmamızda hiçbir hastada yan etki nedeniyle tedavinin kesilmesi gerekmedi. Tedavi sonrası trombositopeni ya da kanama bulgusu gelişen hasta olmadı ve tedavi sonrası trombositopenide azalma ve kanama bulgularında iyileşme izlendi. Szymura-Oleksiak ve arkadaşlarının çalışmasında da kanama insidansı kontrol grubuna göre belirgin derecede az bulunmuştur[44]. Adel ve arkadaşlarının çalışmasında kanama bulgusu olan hastalar %23,5 oranında saptanmış olup, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha az bulunmuştur. Çalışmamızda tedavi başlangıcında masif kanama bulgusu olan hastalar %36,6 oranında tespit edilmiştir. Kliniğimizde pentoksifilin tedavide destekleyici olarak çoğunlukla ağır vakalarda tercih ediliyor olmasının aradaki bu farkı açıklayabileceği düşünülmektedir. Aynı çalışmada pentoksifilin alan grupta hastaların %35,53 ile kontrol grubuna göre taze donmuş plazma (TDP) ihtiyacı belirgin olarak daha azdır[54]. Bizim bulgularımıza göre kliniğimizde TDP ihtiyacı olan hasta oranı %29,8 ile bu çalışmaya benzer saptanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda pentoksifilin kısa dönem morbidite (NEK, kronik akciğer hastalığı, İntrakranial kanama vb.) üzerine belirgin olumlu etkisi olmadığı ifade edilirken, hastanede yatış süresi, solunum desteği süresi ve antibiyoterapi süresinde fark edilir azalma izlenmiştir[41, 51, 53, 54]. Shaaban ve arkadaşlarının çalışmasında pıhtılaşma kaskadı ve endotel fonksiyonları üzerine olumlu tesiri üzerinde durulmuş ve pentoksifilin alan grupta daha az vasopressör ihtiyacı

saptanmış, dissemine intravasküler koagülasyon sıklığında ve solunum desteğine olan ihtiyaçta azalma gözlenmiştir[41]. Adel ve arkadaşlarının çalışmasında ve Lauterbach ve arkadaşlarının 1999 tarihli çalışmasında DİK insidansında azalma olduğu rapor edilmiştir[40, 54]. Üç farklı çalışmada metabolik asidozu azalttığı yönünde görüş bildirilmiştir[39-41].

2019 tarihli Salman ve arkadaşları pentoksifilin farmakokinetiği üzerine yaptıkları bir çalışmada tedavi sonrası lökosit sayısında ve nötrofil sayısında öncesine göre ortalama değerlerinde artış saptamıştır[55]. Bizim çalışmamızda da niceliksel olarak değerlendirildiğinde normal sınırlar içinde kalmak kaydı ile tedavi sonrası lökosit sayılarında ve ortalama WBC değerinde tedavi öncesine göre artış saptanmış, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca Salman ve arkadaşlarının çalışmasının aksine tedavi sonrası nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi ve nötrofilide anlamlı azalma tespit edilmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda nötropeni sıklığında artış saptanmıştır. Ancak ilaç ilişkili nötropeni ile ilgili yapılan çalışmalarda pentoksifilin, nötropeniye sebep olan ilaçlar arasında belirtilmemiştir[56]. Çalışmamızdaki normal laboratuvar değerleri için referans aldığımız Nelson Pediatrics 21th ed. verilerinde nötrofil sayısının alt sınırı başka birçok kaynakta yenidoğan için kabul edilen nötropeni değerlerinden daha yüksek bir değer olarak belirlenmiştir[26, 28]. İstatistiksel olarak elde ettiğimiz farklı sonuçların, nötropeninin alt sınırı için belirlenen değerin yüksek tutulmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Shaaban ve arkadaşları çalışmasında, bizim çalışmamızı destekler şekilde trombositopenide anlamlı azalma saptamıştır[41]. Adel ve arkadaşları trombosit sayısında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre artış gözlemlemiştir, ancak bu durum çalışmamızda çıkan sonucun aksine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır[54]. Hamilçikan ve arkadaşlarının pentoksifilin ve IVIG tedavilerini karşılaştırdıkları 2017 tarihli çalışmada hematolojik parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir[57].

Eozinofili birçok ilaca bağlı vücudun verdiği doğal bir reaksiyondur. Vakalarımızda tedavi sonrası eozinofilide anlamlı derece artış gözlenmiştir. Ancak pentoksifilin hematolojik yan etkileri arasında pansitopeni, aplastik anemi gibi etkiler beklenmekle beraber eozinofili beklenen bir yan etki değildir. Eozinofili alerjik, enfeksiyöz, otoimmün, idiyopatik nedenlerle, maligniteye ve ilaçlara bağlı

gelişebilir[58]. Direk etki ile glukokortikoidler, interferon alfa ve miyelosüpressör ilaçlar eozinofil sayısını azaltırken, fosfodiesteraz inhibitörlerinin de indirekt etki ile eozinofil sayısında azalmaya neden olduğu belirtilmiştir[59]. Bununla beraber Pubmed veritabanında sadece bir yetişkin hastada pentoksifilin kullanımı sonrası eozinofilinin eşlik ettiği DRESS sendromu geliştiği bildirilmiş ancak bunun sebebinin hastanın mevcut klinik durumuna eşlik eden kafein intoleransı olduğu bildirilmiştir[60]. Bu bilgiler ışığında eozinofili tedavinin yan etkisi olarak değerlendirilmemiştir.

Lauterbach ve arkadaşlarının 1999'da yaptığı çalışmada hem oligüri-anüri sıklığı hem de karaciğer yetmezliği, 1996'da yaptıkları çalışmada ise sadece oligüri-anüri sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve her iki çalışmada da bu parametreler pentoksifilin alan vakalarda anlamlı derecede az bulunmuştur[39, 40]. Adel ve arkadaşlarının çalışmasında ise multiorgan yetmezliğin kontrol grubuna göre anlamlı derecede az olduğu rapor edilmiştir[54]. Çalışmamızda anormal böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin sıklığı azalmıştır. Klinik iyileşme ile uyumlu olan bu durum laboratuvar olarak da izlenmiştir.

Pek çok çalışmada TNF- α tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığı halde çok az sayıda çalışmada CRP değerleri karşılaştırılmıştır. Üç farklı çalışmada tedavi sonrasında CRP değerlerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü belirtilmiştir[41, 54, 57]. Vakalarımızda da tedavi sonrası CRP değerleri anlamlı derecede düşmüştür.

Pentoksifilin periferik yaymadaki sola kayma üzerindeki etkisini değerlendiren literatürde bulabildiğimiz tek çalışmada, anlamlı sonuç elde edilmediği bildirilmiştir [57]. Vakalarımızın periferik yayma ile değerlendirilmesinde tedavi sonrası toksik granülasyon, immatür/total nötrofil oranı ve nötrofil yüzdelerinde bu çalışmanın aksine anlamlı düşüş saptanmıştır.

2003 yılında yapılan ve ilki 29 (Lauterbach ve arkadaşları 1996), ikincisi 78 (Lauterbach ve arkadaşları 1999) hastadan oluşan 2 çalışmanın dahil edildiği ilk metaanalizden itibaren Cochrane verilerinde yenidoğan sepsisinde ve BPD, NEK gibi hastalıklarda pentoksifilin kullanımı önerilmektedir[61]. 2015 tarihli son Cochrane analizinde, analize dahil edilen çalışmaların bir kısmında NEK açısından

değerlendirme yapılmadığı için, elde edilen veriler düşük kanıt düzeyinde belirtilmiş olup yine de mortaliteyi azaltabileceği bildirilmiştir. Kısa dönem morbidite üzerine etkilerinin az sayıda araştırmada değerlendirilmiş olması nedeniyle belirsiz olduğu ifade edilmiştir. Hastanede kalış süresinde azalmayı sağladığı rapor edilmiştir. Bununla beraber yan etki görülmemesi ve muhtemel faydaları nedeniyle kullanılması önerilmektedir[7]. 2019 yılında yapılan, 7 çalışmadan 439 hastanın dahil edildiği başka bir metaanalizde de hastanede kalış ve mortalite üzerine olumlu etkileri nedeniyle pentoksifilin kullanımı önerilmiştir. Sonuç olarak; çalışmamızda yenidoğan sepsisi tanılı hastalarda pentoksifilin etkileri araştırılmış ve lökositoz, nötrofili, trombositopeni ve karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, CRP üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir. Düşük yan etki profili ve belirgin olumsuz etkisinin gözlenmemesi nedeniyle yenidoğan sepsisinde destekleyici tedavi olarak önemli bir yeri olduğu görüşüne varılmıştır.

6. SONUÇ

1. Çalışmamıza Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2015 – Aralık 2018 tarihleri arasında yatan 1355 hastadan sepsis nedeniyle pentoksifilin tedavisi alan 161 hasta dahil edildi.
2. Hastaların 73'ü (%45,3) kız, 88'i (%54,7) erkekti.
3. Vakaların %9,3'ü aşırı küçük preterm, %13,4'ü çok küçük preterm, %17,4'ü ılımlı preterm, %28,6'sı geç preterm, %31,1'i termdi.
4. Hastaların %9,3'ü aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı (1000 gramın altında), %14,3'ü çok düşük doğum ağırlıklı (1000 ile 1500 gram arasında), %39,7'si düşük doğum ağırlıklı (1500 ile 2500 gram arasında), %33,5'i normal doğum ağırlıklı (2500 ile 4000 gram arasında), %3,2'si yüksek doğum ağırlıklı (4000 gramın üzerinde) tespit edildi.
5. Vakaların %66,4'ünün doğum kilosu doğum haftasıyla uyumlu (AGA) saptanırken, %11,2'sinin doğum kilosu doğum haftasına göre büyük (LGA), %22,4'ünün doğum kilosu doğum haftasına göre küçüktü (SGA).
6. Hastaların %17,4'ünde intrauterin büyüme kısıtlılığı tespit edilirken, bunlardan %5,6'sı asimetrik, %11,8'i simetrikti.
7. Vakaların %74,5'i çok erken başlangıçlı sepsis, %10,5'i erken başlangıçlı sepsis, %13,6'sı geç başlangıçlı sepsis ve %1,4'ü çok geç başlangıçlı sepsisti.
8. Vakaların %11,2'si şüpheli sepsis, %75,7'si klinik sepsis, %13,1'i kanıtlanmış sepsis olarak saptandı.
9. Risk faktörü olarak 17 (%10,6) hastanın annesinde erken membran rüptürü, 12 (%7,5) hastanın annesinde üriner sistem enfeksiyonu ve 1 (%0,6) hastanın annesinde koryoamniyonit mevcuttu. 104 (%64,6) anne multipardı.
10. Otuz bir (%19,2) hastanın kan kültüründe üreme oldu. En sık üreyen etken 7 (%4,3) hastada MRKNS ve ikinci sık üreyen etken 5 (%3,1) hastada MSSA iken S. epidermidis 3 (%1,8) hastada etken olarak tespit edildi. Cilt florası, MRSA, S. lugdunensis, S. haemolyticus, S. mascerens, E. coli ikişer (%1,2) ve E. fecalis, S. sanguinus, MSKNS, C. albicans birer (%0,7) hastada üredi.
11. On üç (%8,1) hastada pnömotoraks eşlik ediyordu. 21 (%13,1) hastada pulmoner hipertansiyon mevcuttu. Bu hastaların 20'si (%12,5) sildenafil

tedavisi aldı, 1'i (%0,6) tedavi almadı. Sildenafil tedavisi alan hastalardan 1'i (%0,6) eksitus oldu.

- 12.** Otuz yedi hastada PDA vardı. PDA'sı olan hastaların 32'si (%20) tedavi aldı, 5'i (%3,1) tedavi almadı. 25'inde (%67,5) PDA enfeksiyon sırasında tespit edilirken, 12'sinde (%32,5) enfeksiyon öncesinde tanı almıştı.
- 13.** Hastaların 25'inde (%15,6) dopamin, 16'sında (%10) dobutamin, 2'sinde (%1,3) adrenalin ile inotropik destek ihtiyacı oldu.
- 14.** On üç (%8,1) hastada çeşitli doğumsal anomaliler tespit edildi. Ancak hiç ağır majör anomali tespit edilmedi. 1 (%0,6) hastada eksomfalos, 1 (%0,6) hastada sağ renal agenezi, 1 (%0,6) hastada meningomyelose, 1 (%0,6) hastada yarı damak – dudak, 1 (%0,6) hastada duodenal atrezi, 1 (%0,6) hastada anal atrezi, 1 (%0,6) hastada gastroşizis, 1 (%0,6) hastada ektopik böbrek ve 2 (%1,2) hasta down sendromu, 3 (%1,9) hastada da ventriküler septal defekt (VSD) saptandı.
- 15.** Hastaların 148'inde (%91,9) beslenme intoleransı mevcutken, bu hastaların 124'ünde (%77) beslenme intoleransının doğumdan itibaren bulgu verdiği, 24'ünde (%14,9) beslenme intoleransının sepsise eşlik eden bulgu şeklinde sonradan ortaya çıktığı gözlemlendi. Beslenme intoleransı olan hastaların 108'inde (%72,9) pentoksifilin tedavisi sonrası iyileşme izlendi.
- 16.** Elli altı (%34,8) hastada GİS kanama gözlemlendi.
- 17.** Yirmi üç (%14,3) hastada Evre-1, 3 (%1,9) hastada Evre-2, 3 (%1,9) hastada Evre-3 olmak üzere toplam 29 (%18,1) hastada NEK mevcuttu. NEK olan hastalardan 2'si (%1,2) perforasyon nedeniyle opere oldu.
- 18.** Tanı anında 15 (%9,3) hastada sızıntı şeklinde, 59 (%36,6) hastada masif olmak üzere toplam 74 (%45,9) hastada kanama bulgusu vardı. Masif kanaması olan hastalardan 56 (%34,8) hastada GİS kanama, 2(%1,2) hastada hematüri, 8 (%5) hastada intrakranial kanama, 10 (%6,2) hastada pulmoner hemoraji mevcuttu. Kanama bulgusu olan hastaların 48'i (%29,8) taze donmuş plazma tedavisi aldı. Pentoksifilin tedavisi sonrası kanama bulgusu gelişen hasta olmadı.
- 19.** Üç (%1,9) hastada ROP tespit edildi. Bunların 1'i (%0,6) Evre-1, 2'si (%1,3) Evre-2 idi.

20. Yirmi dört (%14,9) hastada BPD gelişti.
21. 103 (%63,9) hastada pnömoni mevcuttu. Bu hastalardan 101'i (%62,7) neonatal pnömoni, 1'i (%0,6) ventilatör ilişkili pnömoni, 1'i (%0,6) atipik pnömoniydi.
22. Dokuz (%5,6) hasta intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi aldı. Bu hastaların 6'sına (%3,7) trombositopeni, 1'ine (%0,6) miyokardit, 1'ine (%0,6) de sepsis nedeniyle IVIG tedavisi uygulandı.
23. Doksan dokuz (%61,5) hastada umblikal, 4 (%2,5) hastada picc-line, 8 (%5) hastada umblikal ve picc-line birlikte ve 1 (%0,6) hastada CVP olmak üzere toplam 112 (%69,5) hastada katater mevcuttu. Bu hastaların 5'inde (%3,5) katater ilişkili enfeksiyon tespit edildi.
24. Dokuz (%5,6) hasta eksitus oldu. Bu hastaların 2'si (%1,2) FİRS nedeniyle, 3'ü (%1,9) multiorgan yetmezlik nedeniyle, 4'ü (%2,4) de aşırı derece prematürite nedeniyle eksitus oldu. Kanıtlanmış sepsisler içinde 2 (%6,5) hasta eksitus oldu.
25. Tedavi sürecinde hiçbir hastada yan etki nedeniyle tedavinin durdurulması gerekmedi.
26. Lökosit sayısı niceliksel değerlendirildiğinde tedavi öncesi 44 (%27,7) hastada lökopeni, 2 (%1,3) hastada lökositoz saptanırken 113 (%71,1) hastanın lökosit sayısı normaldi. Tedavi sonrası 25 hastada lökopeni (%16,3), 2 (%1,3) hastada lökositoz tespit edilirken 126 (%82,4) hastanın lökosit sayısı normaldi. Tedavi sonrası Lökositoz olan vakaların sayısının azaldığı görüldü.
27. Nötrofil sayısı açısından tedavi öncesi 31 (%19,5) hastada nötropeni, 93 (%58,5) hastada nötrofil, 35 (%22) hastada normal nötrofil sayısı saptanırken; tedavi sonrası 55 (%35,9) hastada nötropeni, 40 (%26,1) hastada nötrofil, 58 (%38) hastada normal nötrofil sayısı mevcuttu. Tedavi sonrası nötrofil olan vakaların yüzdesinde belirgin azalma görülürken, nötropeni ve normal nötrofil sayısı olan hastaların sayısının arttığı tespit edildi.
28. Nötrofil yüzdesi ele alındığında tedavi öncesi 76 (%47,8) hastada nötropeni, 61 (%38,4) hastada nötrofil, 22 (%13,8) hastada normal nötrofil yüzdesi saptanırken; tedavi sonrası 139 (%90,8) hastada nötropeni, 8 (%5,2) hastada nötrofil, 6 (%3,9) hastada normal nötrofil yüzdesi mevcuttu. Nötrofil

yüzdelerine göre karşılaştırma yapıldığında tedavi sonrası nötrofil olan vakaların yüzdesinin azalırken nötropenide artış izlendi.

- 29.** Pentoksifilin tedavisi öncesi vakaların 15'inde (%9,4) trombositopeni, 4'ünde (%2,5) trombositoz varken 140 vakada (%88,1) trombosit sayısı normal tespit edildi. Tedavi sonrası ise 1 vakada (%0,7) trombositopeni, 35 vakada (%22,9) trombositoz varken 117 hastanın (%76,4) trombosit sayısı normaldi.
- 30.** Hb değerlerine göre tedavi öncesi 53 (%33,3) hastada anemi varken 106 (%66,7) hastanın Hb değeri normaldi. Tedavi sonrası 98 (%64,1) hastada anemi tespit edilirken 55 (%35,9) hastanın Hb değeri normal bulundu.
- 31.** Hct değerlerine göre tedavi öncesi 51 (%32,1) hastada anemi varken 108 (%67,9) hastanın Hct değeri normaldi. Tedavi sonrası 105 (%68,6) hastada anemi tespit edilirken 48 (%31,4) hastanın Hct değeri normal saptandı.
- 32.** Eozinofil sayısına göre tedavi öncesi 38 (%23,9) vakada eozinopeni, 63 (%39,6) vakada eozinofili, 58 (%36,5) vakada normal eozinofil sayısı; tedavi sonrası 2 (%1,3) vakada eozinopeni, 136 (%88,9) vakada eozinofili, 15 (%9,8) vakada normal eozinofil sayısı mevcuttu.
- 33.** Eozinofil yüzdesine göre değerlendirme yapıldığında tedavi öncesi 65 (%41,9) vakada eozinopeni, 52 (%33,5) vakada eozinofili, 38 (%24,5) vakada normal eozinofil sayısı; tedavi sonrası 9 (%6) vakada eozinopeni, 124 (%82,1) vakada eozinofili, 18 (%11,9) vakada normal eozinofil sayısı mevcuttu. Tedavi sonrası hem eozinofil sayısına hem de eozinofil yüzdesine göre yapılan karşılaştırmalarda eozinopenide azalma tespit edilirken, eozinofilide artış saptandı.
- 34.** Niceliksel değerlendirmelerde WBC, nötrofil yüzdesi, hemoglobin, hematokrit, eozinofil yüzdesine göre yapılan tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmalarda anlamlı fark saptandı.
- 35.** AST, tedavi öncesi 8 (%5,1) hastada düşük, 42 (%26,6) hastada yüksek, 108 (%68,4) hastada normaldi. Tedavi sonrası AST değerleri, 6 (%3,9) hastada düşük, 8 (%5,3) hastada yüksek, 138 (%90,8) hastada normal bulundu.
- 36.** ALT, tedavi öncesi 74 (%46,5) hastada düşük, 5 (%3,1) hastada yüksek, 80 (%50,3) hastada normal saptandı. Tedavi sonrası ALT değerleri, 31 (%20,4)

hastada düşük, 9 (%5,9) hastada yüksek, 112 (%73,7) hastada normal bulundu.

- 37.** Üre, tedavi öncesi 142 (%89,9) hastada yüksek, 16 (%10,1) hastada normaldi. Tedavi sonrası üre değerleri, 116 (%76,3) hastada yüksek, 36 (%27,3) hastada normal bulundu.
- 38.** Kreatinin, tedavi öncesi 109 (%69) hastada yüksek, 49 (%31) hastada normalken tedavi sonrası 27 (%17,8) hastada yüksek, 125 (%82,2) hastada normaldi. Tedavi sonrası kreatinin değeri normal aralıkta olan hastaların yüzdesinde belirgin artış izlendi.
- 39.** AST, ALT, üre, kreatinin ve CRP değerlerinde izlenen tedavi öncesi ve sonrası değişikliklerin hepsinde anlamlı fark saptandı.
- 40.** Laboratuvar parametreleri niceliksel (sayısal değerler) olarak değerlendirildiğinde tedavi sonrası değerlerde nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi hemoglobin, hematokrit, AST, üre, kreatinin ve CRP parametrelerinde düşüş gözlenirken, WBC, trombosit sayısı, eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi ve MPV değerlerinde yükselme görüldü. Hemoglobin ve hematokrit düşüşünün yenidoğanın fizyolojisine uygun gerçekleştiği düşünüldü. WBC hariç tüm parametrelerde tedavi öncesi ve sonrası değerlerin değişiminde anlamlı fark saptandı.
- 41.** Periferik yayma ile değerlendirilen vakalarda tedavi sonrası toksik granülasyon, immatür/total nötrofil oranı ve nötrofil yüzdelerinde anlamlı düşüş izlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Wilson, C.B., et al., Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn infant. 2015: Elsevier Health Sciences.
2. Prof. Dr. Mehmet SATAR, Prof. Dr. Ayşe Engin ARISOY, and D.D.İ.H. ÇELİK, Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi. 2018, Türk Neonatoloji Derneği.
3. Thaver, D. and A.K. Zaidi, Burden of Neonatal Infections in Developing Countries: a Review of Evidence from Community-based Studies. The Pediatric infectious disease journal, 2009. 28(1): p. S3-S9.
4. Satar, M. and F. Özlü, Neonatal Sepsis: a Continuing Disease Burden. The Turkish journal of pediatrics, 2012. 54(5): p. 449.
5. Tricia Lacy Gomella MD, et al., Lange Neonatology Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 7th ed. 2013: McGraw Hill Education. 1142.
6. Harris, E., S.M. Schulzke, and S.K. Patole, Pentoxifylline in Preterm Neonates: a Systematic Review. Paediatr Drugs, 2010. 12(5): p. 301-11.
7. Pammi, M. and K.N. Haque, Pentoxifylline for Treatment of Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Neonates. Cochrane Database Syst Rev, 2015(3): p. CD004205.
8. Murat, Y., Yurdakök Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. 2017.
9. Deanne Wilson-Costello, M.P., MD MS, Long-term Neurodevelopmental Outcome of Preterm Infants: Epidemiology and Risk Factors. In: UpToDate. 2019.
10. Martin, R.J., A.A. Fanaroff, and M.C. Walsh, Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine E-Book: Diseases of the Fetus and Infant 9th Edition. 2010: Elsevier Health Sciences.
11. Chiesa, C., et al., Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Clinical and Laboratory Challenge. Clinical chemistry, 2004. 50(2): p. 279-287.
12. Kazandı, M., Fetal İnflamatuvar Yanıt Sendromu (FIRS). Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, 2010. 7(4): p. 251-5.
13. Stoll, B.J., et al., Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. Pediatrics. 2011; 127 (5); 817–826. Pediatrics, 2011. 127(5): p. 817-826.
14. Dong, Y. and C.P. Speer, Late-onset Neonatal Sepsis: Recent Developments. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2015. 100(3): p. F257-F263.
15. Group, N.I.S., Nosocomial Infections in Neonatal Units in Turkey: Epidemiology, Problems, Unit Policies and Opinions of Healthcare Workers. Turkish Journal of Pediatrics, 2010. 52(1): p. 50-57.
16. Yapicioglu, H., et al., A 6-year Prospective Surveillance of Healthcare-associated Infections in a Neonatal Intensive Care Unit From Southern Part of Turkey. Journal of paediatrics and child health, 2010. 46(6): p. 337-342.

17. Cantey, J.B. and A.M. Milstone, Bloodstream Infections: Epidemiology and Resistance. Clinics in perinatology, 2015. 42(1): p. 1-16.
18. Cengiz, A.B., Yenidogan Sepsisi/Neonatal Sepsis. Cocuk Enfeksiyon Dergisi, 2009. 3(4): p. 174.
19. Prof. Dr. Mehmet SATAR and P.D.A.E. ARISOY, Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2014 Güncellemesi. 2014.
20. Shane, A.L., P.J. Sánchez, and B.J. Stoll, Neonatal Sepsis. The lancet, 2017. 390(10104): p. 1770-1780.
21. Russell, A.B. and R. Kumar, Early Onset Neonatal Sepsis: Diagnostic Dilemmas and Practical Management. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2015. 100(4): p. F350-F354.
22. Bizzarro, M.J., et al., Changing Patterns in Neonatal Escherichia Coli Sepsis and Ampicillin Resistance in the Era of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. Pediatrics, 2008. 121(4): p. 689-696.
23. Arısoy, E.S., Yenidoğan Sepsisi: Tanı Ve Tedavi Yaklaşımları. ANKEM Dergi, 2010. 2010.
24. Zaidi, A.K., et al., Pathogens Associated with Sepsis in Newborns and Young Infants in Developing Countries. The Pediatric infectious disease journal, 2009. 28(1): p. S10-S18.
25. Yalaz, M., et al., Neonatal Nosocomial Sepsis in a Level-III NICU: Evaluation of the Causative Agents and Antimicrobial Susceptibilities. Turkish Journal of Pediatrics, 2006. 48(1): p. 13.
26. Robert M. Kliegman and e. Joseph St. Geme, Nelson Textbook of Pediatrics 21th ed. Philadelphia (PA): Elsevier: 2016. 20 ed. 2019.
27. Gerdes, J.S., Diagnosis and Management of Bacterial Infections in the Neonate. Pediatric Clinics, 2004. 51(4): p. 939-959.
28. Manzoni, P., Hematologic Aspects of Early and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. Clinics in perinatology, 2015. 42(3): p. 587-595.
29. Roberts, I. and N. Murray, Neonatal Thrombocytopenia: Causes and Management. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2003. 88(5): p. F359-F364.
30. Ng, P.C. and H.S. Lam, Biomarkers for Late-onset Neonatal Sepsis: Cytokines and Beyond. Clinics in perinatology, 2010. 37(3): p. 599-610.
31. Rodwell, R.L., A.L. Leslie, and D.I. Tudehope, Early Diagnosis of Neonatal Sepsis Using a Hematologic Scoring system. The Journal of pediatrics, 1988. 112(5): p. 761-767.
32. Arnon, S. and I. Litmanovitz, Diagnostic Tests in Neonatal Sepsis. Current opinion in infectious diseases, 2008. 21(3): p. 223-227.
33. Tripathi, S. and G. Malik, Neonatal Sepsis: Past, Present and Future; a Review Article. Internet Journal of Medical Update-EJOURNAL, 2010. 5(2).
34. Tziialla, C., et al., Neonatal Infections Due to Multi-resistant Strains: Epidemiology, Current Treatment, Emerging Therapeutic Approaches and Prevention. Clinica Chimica Acta, 2015. 451: p. 71-77.

35. Ohlsson, A. and J.B. Lacy, Intravenous Immunoglobulin for Suspected or Proven Infection in Neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(3).
36. Carr, R., N. Modi, and C.J. Doré, G-CSF and GM-CSF for Treating or Preventing Neonatal Infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003(3).
37. Costantini, T.W., et al., Phosphodiesterase Inhibition Attenuates Alterations to the Tight Junction Proteins Occludin and ZO-1 in Immunostimulated Caco-2 Intestinal Monolayers. *Life sciences*, 2009. 84(1-2): p. 18-22.
38. Doherty, G., et al., Pentoxifylline Suppression of Tumor Necrosis Factor Gene Transcription. *Surgery*, 1991. 110(2): p. 192-198.
39. Lauterbach, R. and M. Zembala, Pentoxifylline Reduces Plasma Tumour Necrosis Factor-alpha Concentration in Premature Infants with Sepsis. *European journal of pediatrics*, 1996. 155(5): p. 404-409.
40. Lauterbach, R., et al., Effect of the Immunomodulating Agent, Pentoxifylline, in the Treatment of Sepsis in Prematurely Delivered Infants: a Placebo-controlled, Double-blind Trial. *Critical care medicine*, 1999. 27(4): p. 807-814.
41. Shabaan, A.E., et al., Pentoxifylline Therapy for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2015. 34(6): p. e143-e148.
42. Schüller, S.S., et al., Pentoxifylline Modulates LPS-induced Hyperinflammation in Monocytes of Preterm Infants In Vitro. *Pediatric research*, 2017. 82(2): p. 215.
43. Speer, E.M., et al., Pentoxifylline Inhibits TLR-and Inflammasome-Mediated in vitro Inflammatory Cytokine Production in Human Blood With Greater Efficacy and Potency in Newborns. *Pediatric research*, 2017. 81(5): p. 806.
44. Szymura-Oleksiak, J., et al., Serum Concentrations of Pentoxifylline and Its Metabolites in Premature Infants with Sepsis When Administered by Continuous Intravenous Infusion. *Pharmacy and Pharmacology Communications*, 1997. 3(7): p. 367-371.
45. Serafin, W.E., *Drugs Used in the Treatment of Asthma. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1996: p. 659-682.
46. Lauterbach, R., et al., Pentoxifylline Treatment of Sepsis of Premature Infants: Preliminary Clinical Observations. *European journal of pediatrics*, 1994. 153(9): p. 672-674.
47. Hinshaw, L.B., Sepsis/Septic Shock: Participation of the Microcirculation an Abbreviated Review. *Critical care medicine*, 1996. 24(6): p. 1072-1078.
48. Lauterbach, R. and J. Szymura-Oleksiak, Nebulized Pentoxifylline in Successful Treatment of Five Premature Neonates With Bronchopulmonary Dysplasia. *European journal of pediatrics*, 1999. 158(7): p. 607.
49. Lauterbach, R., et al., Pentoxifylline in and Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease. *Acta Paediatrica*, 2004. 93: p. 20-22.
50. Selim, K., et al., Effect of Pentoxifylline on Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin-6 Levels in Neonatal Sepsis. *Med J Malaysia*, 2004. 59(3): p. 391-4.

51. Ali, W., et al., Pentoxifylline in Treatment of Sepsis of Premature Infants. *JK Pract*, 2006. 13: p. 204-207.
52. Lauterbach, R., et al., Nebulized Pentoxifylline for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Pilot Clinical Study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2006. 19(7): p. 433-438.
53. Akdag, A., et al., Role of Pentoxifylline and/or IgM-Enriched Intravenous Immunoglobulin in the Management of Neonatal Sepsis. *American journal of perinatology*, 2014. 31(10): p. 905-912.
54. Adel, M., et al., Effects of Pentoxifylline on Coagulation Profile and Disseminated Intravascular Coagulation Incidence in Egyptian Septic Neonates. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 2010. 35(3): p. 257-265.
55. Salman, S., et al., Effects of Maturation and Size on Population Pharmacokinetics of Pentoxifylline and Its Metabolites in Very Preterm Infants With Suspected Late-onset Sepsis or Necrotizing Enterocolitis: A Pilot Study Incorporating Clinical Outcomes. *British journal of clinical pharmacology*, 2019. 85(1): p. 147-159.
56. Curtis, B.R., Non-chemotherapy Drug-induced Neutropenia: Key Points to Manage the Challenges. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2017. 2017(1): p. 187-193.
57. Hamilcikan, S., et al., Pentoxifylline and Pentaglobin Adjuvant Therapies for Neonatal Nosocomial Sepsis in Neonates Less Than 1500g Weight. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 2017. 67(10): p. 1482-1486.
58. Kovalszki, A. and P.F. Weller, Eosinophilia. *Primary care*, 2016. 43(4): p. 607-617.
59. Rothenberg, M.E., Eosinophilia. *New England Journal of Medicine*, 1998. 338(22): p. 1592-1600.
60. Saunderson, R.B., et al., Pentoxifylline-induced Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) in a Patient With Caffeine Intolerance. *Journal of dermatological case reports*, 2013. 7(3): p. 77.
61. Haque, K.N. and M. Pammi, Pentoxifylline for Treatment of Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003(2).

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Yazısı

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL
Sayı : 322 16.10.2018

Konu: Kararlar

BASVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Son 4 Yılda Sepsis Tanılı Yeni doğanlarda Pentoksifilin Etkileri;Retrospektif Çalışma
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATER)	Doç.Dr.Mustafa DİLEK
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATERS)	Ar.Gör.Büşra CİHAN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2018/176	Tarih (Date): 27.09.2018
	Doç.Dr.Mustafa DİLEK'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcutun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Nebil YILDIZ (Başkan)	Nöroloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Safiye GÜREL (Başkan Yrd.)	Radyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Özge UZUN (Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Hüsamettin ÇAKICI (Üye)	Ortopedi ve Travmatoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. İsa YILDIZ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Üye)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Erkan KILINÇ (Bildirimlerden sorumlu üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Üye)	Biyoistatistik	BAİBÜ İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Hayati ATALA (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği	
Dr. Öğr. Üyesi Tamer ÇANKAYA (Üye)	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	BAİBÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	
Dr. Öğr. Üyesi Makbule TOKUR KESGIN (Üye)	Hemşirelik	BAİBÜ Bolu Sağlık Yüksekokulu	
Dr. Öğr. Üyesi Kutlu AYDIN (Üye)	Antrenörlük	BAİBÜ Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu	
Dr.Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

9. ÖZGEÇMİŞ

Büşra CİHAN, 01.08.1989 tarihinde Kadıköy’de doğdu. İlk ve Orta öğrenimini Kadir Rezan Has İlköğretim Okulunda tamamladı. 2003 – 2007 yılları arasında Kartal Burak Bora Anadolu Lisesinde lise eğitimini aldı. 2007 yılında başladığı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesindeki tıp eğitimini Temmuz 2013’te tamamladı. Mezuniyet sonrası İstanbul Tuzla Toplum Sağlığı Merkezine pratisyen hekim olarak atandı. 2 yıl boyunca pratisyen hekimlik yaptı. 15.09.2015 tarihinde Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak uzmanlık ihtisasına başladı.

