

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Hastanemiz Neonatal Sepsis Olgularının Risk
Faktörlerinin, Klinik ve Mikrobiyolojik Özelliklerinin
Değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hayrunnisa Bekis Bozkurt

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Bahri Ermiş

EKİM 2015

ONAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde ve Prof. Dr. Bahri Ermiş danışmanlığında Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Hayrunnisa Bekis Bozkurt tarafından tez başlığı “Hastanemiz Neonatal Sepsis Olgularının Risk Faktörlerinin, Klinik ve Mikrobiyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı / / tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Ramazan Akdemir

BEYAN

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Etik Komitesinden onay alınarak (Tarih: 30.09.2014, Sayı: 71522473/050.01.04/92) hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../.....

Dr. Hayrunnisa Bekis Bozkurt

İmza

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin son halini almasında yardımcı olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bahri Ermiş'e, asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve bana yapmış oldukları büyük katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Öner Özdemir, Prof. Dr. Mustafa Kösecik, Prof. Dr. Mustafa Büyükavcı, Prof. Dr. Murat Elevli, Doç. Dr. Pınar İşgüven'e, Yard. Doç. Dr. Bahri Elmas'a asistanlığım süresince eğitimime yapmış oldukları büyük katkılarından dolayı Uzm.Dr. Taner Hafızoğlu başta olmak üzere Uzm. Dr. Meltem Karabay'a, Uzm. Dr. Şenay Doğan'a, Uzm. Dr. Engin Menekşe'ye, Uzm. Dr. Burcu Yücel'e, Uzm. Dr. Yasin Karalı'ya, Uzm. Dr. Pınar Dervişoğlu'na, birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, özellikle zor günlerimde hep yanımda olan Dr. Merve Çınar'a, Dr. Mukaddes Kılıç'a ve Dr. Gülin Kaya'ya, klinikte ve poliklinikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma, hayatın tüm zorluklarına rağmen elimi hiç bırakmayan eşim Erdinç BOZKURT'a, canım kızım Zehra Sena'ya ve bana her türlü eğitim ve öğrenim olanağı sunan ve hayatta desteklerini hep hissettiğim anneciğim ve babacığımın sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla...

Dr.Hayrunnisa Bekis Bozkurt

Ekim 2015,Sakarya

İÇİNDEKİLER

Onay.....	i
Beyan.....	ii
Önsöz.....	iii
Özet.....	v
Abstract.....	viii
Kısaltmalar.....	xi
Şekiller Dizini.....	xiii
Tablolar Dizini.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	
2.1.Tanımlar ve Sınıflandırma.....	4
2.2.Epidemiyoloji.....	7
2.3.Patogenez ve Risk Faktörleri.....	8
2.3.1.Ekstrinsik Faktörler.....	8
2.3.2.İntrinsik Faktörler.....	10
2.4.Etyoloji.....	11
2.5.Klinik Bulgular	
2.5.1.Genel Bulgular.....	16
2.5.2.Sistem Bulguları.....	18
2.6.Tanı	
2.6.1.Spesifik Tanısal Laboratuar Testler.....	20
2.6.2.Nonspesifik Yardımcı Tanısal Testler.....	24
2.6.3.Tarama Panelleri ve Yaklaşım.....	33
2.7.Ayırıcı Tanı.....	35
2.8.Tedavi.....	35
2.8.1.Antibiyotik Tedavisi.....	35
2.8.2.Destek ve Yardımcı Tedavi.....	41
2.9.Korunma.....	43
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
4.BULGULAR.....	48
5.TARTIŞMA.....	78
6.SONUÇLAR.....	100
KAYNAKLAR.....	103

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada kliniğimizdeki neonatal sepsis olgularının risk faktörleri, klinik ve mikrobiyolojik özellikleri, laboratuvar parametrelerini incelemeyi ve kendi ünitemizdeki etken florayı, antibiyotik direnç durumunu ve tedavi yönetimimizi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmamız Ocak 2013- Eylül 2014 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinde (YYBÜ) kültür ile kanıtlanmış ve klinik neonatal sepsis tanısı almış 115 hasta (135 sepsis atağı) ile retrospektif olarak yürütülmüştür. Hastalar erken (0-3.gün), geç (3-30.gün) ve çok geç(>30.gün) sepsis olarak ve de bir sepsis atağı geçirenler ve birden fazla sepsis atağı geçirenler olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR: Ocak 2013- Eylül 2014 tarihleri arasında hastanemiz YYBÜ ne toplam 721 hasta yatmıştır. %11,1'i (n=80) kesin sepsis (hemokültür pozitif), %7,6 (n=55) klinik sepsis tanısı aldı. Sepsis tanısı alan olgularda erken sepsis %37, geç sepsis %54,8 ve çok geç sepsis %8,15 oranında bulundu. Erken Membran Ruptürü (EMR), korioamnionit, gebelikte geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu (İYE), sigara ve kronik hastalık erken sepsis için; preeklampsi/eklampsi geç sepsis için; prematürite erken ve geç sepsis için; çok düşük doğum ağırlığı ve C/S doğum çok geç sepsis için risk faktörü olarak belirlendi. Geç ve çok geç sepsiste invaziv girişim (entübasyon, mekanik ventilatör, kateter uygulama, total parenteral nütrisyon (TPN) süresi ve küvözde kalma süreleri erken sepsisten daha fazla olduğu görüldü. En az bir kere resüsitasyon uygulaması, en az bir kere kateter uygulaması, ekstrainvaziv girişim varlığı (tüp torakostomi, V/P şant, diğer operasyonlar) birden fazla sepsis atağı geçiren grupta fazla olduğu görüldü. İnvaziv girişim uygulama sürelerinin artması geçirilen atak sayısı ile; entübasyon süresinin artması mortalite ile ilişkilendirildi.

Tüm sepsis gruplarında en sık hipotoni görülmekle birlikte, erken sepsiste respiratuar distress , geç sepsiste apne, çok geç sepsiste respiratuar distress, siyanoz ön planda görüldü.

Total beyazküre sayısı geç sepsiste anlamlı yüksek, nötrofil sayısı çok geç sepsiste anlamlı düşük bulundu. C-Reaktif protein (CRP) geç ve çok geç sepsiste erken sepsise göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Prokalsitonin (PK) ise erken sepsiste geç ve çok geç sepsise göre daha yüksekti, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. PK sensitivitesi %78,7, CRP' nin %76,6 saptandı.

Tüm sepsis gruplarında Koagülaz negatif stafilokok (KNS) en sık etken saptandı. KNS'den sonra en sık etkenler erken ve geç sepsiste Klebsiella pnömonia, çok geç sepsiste Stafilokokus aureus olduğu görüldü. 2014 yılında genel olarak gram negatif etkenlerde (%39,3'den %25'e), özellikle de Klebsiella pnömonide (%25 iken %8.3'e) azalma tespit edildi. 2013 yılındaki Klebsiella pnömoni suşlarının %35,7 sinde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) direnci saptandı. 2014 yılında GSBL pozitif suşa rastlanmadı. Gram pozitif bakterilerde 2014 yılında ampisilin ve gentamisin direnci az miktarda düşerken (%88'den %82; %61'den %50'ye); vankomisin ve teikoplanin direncinde az miktarda artış (%3'den %11'e; %3'den %5,5'e) saptandı. Gram negatif bakterilerde amikasin hariç diğer antibiyotik dirençlerinde azalma saptandı. Genel olarak ampisilin ve gentamisin duyarlılığı çok düşük (%0-18 ; %23-50) bulundu.

Sepsis ilişkili mortalite tüm sepsis olgularında %13,3; bu oran 2013 yılında %14,1 iken 2014 yılında %12 bulundu. Mortalite kesin sepsisli olgularda %18,7; 2013 yılında bu oran %21,4 iken, 2014 yılında %12,5 bulundu. Klebsiellanın mortalitesi (K.pnömonia %50, K.oxytoca %40 ile) en yüksek etken olduğu saptandı.

Tedavi rejimlerimizde ampirik olarak erken sepsiste en fazla Ampisilin + Gentamisin (%61) kombinasyonu, geç ve çok geç sepsiste Piperasilin tazobaktam + Vankomisin (%43,1; %45,5) kombinasyonu uygulandığını ve uygun olduğunu saptadık.

SONUÇ: 2013 yılına göre 2014 yılında sepsis ilişkili mortalite oranı %21,5'den %12,5'e düştüğünü gözlemledik. Gram negatif etkenlerde özellikle mortalitesi en yüksek etken olan Klebsiella pnömonia'da azalma (%25'den %8,3'e) tespit edilmiştir. Ancak sepsis oranının hala %10'nun üstünde olması ve KNS'lerin erken ve geç sepsiste ön planda olması enfeksiyon kontrol yöntemlerine daha sıkı uyulması gerektiğini düşündürmektedir. İnvaziv girişim sürelerinin artması ile sepsis atak sayısının artması

ve entübasyon süresi ile mortalite arasındaki ilişki bu görüşümüzü desteklemektedir. Neonatal sepsisin önlenmesi için her yenidoğan kliniğinin kendi etken florasını, risk faktörlerini ve direnç durumunu aralıklı olarak güncellemesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, prematurite, nozokomial sepsis, risk faktörleri, antibiyotik direnci, Klebsiella pnömonia, Koagülaz negatif stafilokok

ABSTRACT

PURPOSE: In this study we aimed to evaluate the risk factors , clinical and microbiological characteristics, laboratory parameters, our active flora, antibiotic resistance status and treatment management in our NICU.

MATERIALS-METHODS: Our work was carried out with 115 patients (135 sepsis episodes) proven by culture and had been diagnosed with clinical neonatal sepsis at Sakarya University Education and Research Hospital Neonatal Intensive Care Unit (NICU) , between January 2013- September 2014 retrospectively. Patients were classified early (0-3.days), late (3-30.days) and very late (> 30.days) sepsis and also only one sepsis episode and who are undergoing multiple episodes of sepsis.

RESULTS: We internalized a total of 721 patients in our NICU between January 2013- September 2014. 11.1% (n = 80) blood cultures positive sepsis, 7.6% (n = 55) had a diagnosis of clinical sepsis. Late sepsis 54.8%, early sepsis, 37% and very late onset sepsis rate 8.15% was found. Risk factors were identified that Premature Rupture of Membranes (PROM), chorioamnionitis, maternal urinary tract infection (UTI) during pregnancy, smoking and chronic diseases are for early sepsis, pre-eclampsia / eclampsia is for late sepsis, prematurity is for early and late sepsis, low birth weight and C / S of birth for very late sepsis. Invasive procedures (intubation, mechanical ventilation, catheterization, total parenteral nutrition (TPN) time) and the duration of stay in the incubator was found higher in late and very late onset sepsis than early sepsis. At least once a resuscitation at least once catheters, ekstrainvaziv attempts presence (tube thoracostomy, V / P shunt, other operations) was observed more in the group who had more than one episode of sepsis. Invasive application time associated with the increase in the number of attacks and intubation time was associated with increased mortality. Hypotonia is seen most often in all groups. Respiratuar Distress in early sepsis, apnea in late sepsis, respiratuar distress, cyanosis in very late sepsis were priority findings.

Total white blood cells significantly higher in late onset sepsis, neutrophil counts were significantly lower in the very late onset sepsis. C-reactive protein (CRP) were

determined more in late and very late sepsis than early sepsis. Procalcitonin (PK) was higher in early sepsis than late and very late sepsis but not significant statistically. PK sensitivity was found 76.6% and CRP sensitivity was 78.7% .

In all groups Coagulase negative staphylococcus(CNS) were the most frequent pathogen. Following CNS, the most common cause of early and late onset sepsis is Klebsiella pneumonia, very late onset sepsis is Staphylococcus aureus. In general, gram negative pathogens in 2014 (from 39.3% to 25%), especially in the Klebsiella pneumonia (25% to 8.3%) reduction was observed. In 2013 there was %35,7 extended spectrum beta-lactamase (ESBL) positivity in Klebsiella pneumonia and not found in 2014. For gram-positive bacteria, ampicillin and gentamicin resistance in 2014 fell slightly (from %88 to %82; from %61 to %50); vancomycin and teicoplanin resistance was increased in small amounts (from %3 to %11; from %3 to %5,5). For gram-negative bacteria were detected a decrease antibiotic resistance except ampicillin. Overall ampicillin and gentamicin sensitivity were too low (%0-18 ; %23-50).

Sepsis related mortality was 18,7% in proven sepsis. While this ratio was 21.4% in 2013 , it was 12.5% in 2014. In all of cases mortality was %13,3 and this ratio was %14,1 in 2013, %12 in 2014. Klebsiella is the pathogen (50% K.pneumonia, K.oxytoca 40%) was found to have the highest mortality. Our empiric treatment regimen in early sepsis is ampicillin + gentamicin (61%) and in late and very late sepsis is piperacillin tazobactam + vancomycin (43.1%; 45.5%), we found that the combination of these antibiotics applied and appropriate.

CONCLUSION: Sepsis-related mortality rate in 2014 compared to 2013, decreased to 12.5% from 21.5%, gram-negative factors have been decreased, especially Klebsiella pneumonia which is pathogen has the highest mortality. However sepsis incidence is still above 10% and CNS are dominant factor in early onset and late onset sepsis. So we conclude that infection control methods need to be more respected. The relationship between the increase in the number of invasive procedures with the number of sepsis episodes and the intubation time with

mortality supports our opinion. It is necessary to update for each clinic to determine its active flora and the status of resistance intermittently.

Key words: Newborn, prematurity, nosocomial sepsis, risk factors, antibiotic resistance, Klebsiella pneumonia, Coagulase-negative staphylococci

KISALTMALAR

- ark. : Arkadaşları
AGS:İmmatür n6trofil sayısı
ANS: Mutlak n6trofil sayısı
BK : Beyaz k6re
BOS : Beyin omurilik sıvısı
CRBSI:Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu
CRP : C reaktif protein
ÇGNS: Çok geç neonatal sepsis
E.coli:Eschericia coli
EMR : Erken Membran R6pt6r6
ENS : Erken neonatal sepsis
ESH : Eritrosit sedimantasyon hızı
et al: ve diğerleri
FISH :Florescence in situ hybridisation
GBS : Grup B streptokok
G-CSF : Gran6losit koloni stim6lan fakt6r
GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus
GIS : Gastrointestinal sistem
GNS : Geç neonatal sepsis
H.influenza: Haemophilus influenza
Ig : İmm6nglobulin
IL : İnterl6kin
IV : İntaven6z
IVIG : İntraven6z imm6nglobulin
I/T:İmmat6r/total
İYE: İdrar yolu enfeksiyonu
KNS : Koag6laz-negatif stafilokok
L.monocytogenes: Listeria monocytogenes

LP : Lomber ponksiyon
LPB:Lipopolisakkarid bağlayıcı protein
MAS : Mekonyum aspirasyon sendromu
MODS: Çoklu Organ Yetmezliği
MRSA:Metisilin Dirençli Stafilokokus aureus
MSS : Merkezi sinir sistemi
MPV:Mean platelet volüm
NEK : Nekrotizan enterokolit
PCR:Polymerase chain reaction
PK : Prokalsitonin
PMNL:Polimorf nüveli lökosit
RES:Retiküloendotelyal sistem
RDS : Respiratuvar distres semptomları
Staf.aureus:Stafilokokus aureus
S.Pnömonia: Streptokokus pnömonia
SAA : Serum amiloid A
SIRS:Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
TDP : Taze donmuş plazma
TND:Türk Neonatoloji Derneği
TNF : Tümör nekroz faktör
TPN : Total Parenteral Beslenme
YYBÜ : Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1: Sepsis, şiddetli sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği ve SIRS arasındaki ilişki
- Şekil 4-1: Yıllara göre sepsis tanısı alan ve kültür(+) sepsis olan hasta oranları
- Şekil 4.2: Erken, geç ve çok geç sepsisli olguların yıllara göre dağılımı
- Şekil 4.2.a: Kanıtlanmış ve klinik sepsislerin sepsis gruplarına göre oranları
- Şekil 4.2.b: Yıllara göre sepsis gruplarının oranlarının dağılımı
- Şekil 4-3: Sepsis gruplarının genel toplamda ve yıllara göre mortalite ile ilişkisi
- Şekil 4.3.a: Sepsis gruplarına göre şifa ve eksitus oranları
- Şekil 4.3.b: Sepsis gruplarının yıllara göre mortalite oranları
- Şekil 4-4: Doğum öncesi özelliklerin sepsis gruplarına göre oranları
- Şekil 4-5: Doğum şekli ve gestasyonel haftanın sepsis gruplarına göre oranları
- Şekil 4-6: Doğum ağırlığının sepsis gruplarına göre oranı
- Şekil 4-7: Doğum sonrası invaziv uygulamaların varlığının sepsis gruplarına göre dağılımı
- Şekil 4-8 : Sepsis gruplarına göre invaziv girişim süreleri ortalamaları
- Şekil 4-9: Sepsis grubu, doğum haftası ve ağırlığına göre mortalite oranları
- Şekil 4-10: Sepsis gruplarına göre CRP ve Prokalsitonin değerleri
- Şekil 4-11: Etken mikroorganizmaların dağılımı
- Şekil 4-12: Sepsis gruplarına göre mikroorganizmaların dağılımı
- Şekil 4-13: Yıllara göre etken mikroorganizmaların dağılımı
- Şekil 4-14: İzole edilen mikroorganizmaya göre eksitus oranları
- Şekil 4-15: Gram pozitif bakterilerde yıllara göre gelişen antibiyotik direnci
- Şekil 4-16: Gram negatif bakterilerde yıllar içinde gelişen antibiyotik direnci

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 2.1: Yenidoğan sepsisi genel özellikleri
- Tablo 2.2: Yenidoğan sepsisinde anne ve bebeğe ait risk faktörleri
- Tablo 2.3: Yenidoğan sepsisine yol açan mikroorganizmalar
- Tablo 2.4: Yenidoğan sepsisinde klinik bulgular
- Tablo 2.5: EMR’li bebeklerde skrolama
- Tablo 2.6: Töllner sepsis skrolama sistemi
- Tablo 2.7 : Yenidoğanda normal BOS değerleri
- Tablo 2.8: Yenidoğanda Nötrofil Değerleri (mm³)
- Tablo 2.9: Rodwell hematolojik skrolama sistemi
- Tablo 2.10: Erken yenidoğan sepsisi taraması için önerilen puanlama
- Tablo 2.11: Yenidoğan sepsisinde önerilen ampirik tedaviler
- Tablo 4.1: Yıllara göre toplam yatan hasta, sepsis tanısı alan ve kültür (+) kanıtlanmış sepsis sayısı dağılımı
- Tablo 4.2: Erken, geç ve çok geç sepsisli olguların yıllara göre dağılımı
- Tablo 4.2a: Tüm sepsis olguların yıllara göre dağılımı
- Tablo 4.2b: Kanıtlanmış ve klinik sepsislerin yıllara ve sepsis gruplarına göre dağılımı
- Tablo 4.3: Sepsis gruplarının genel toplamda ve yıllara göre mortalite ile ilişkisi
- Tablo 4.3.a: Sepsis gruplarının mortalite ile ilişkisi
- Tablo 4.3.b: Yıllara göre sepsis gruplarının şifa ve eksitus oranları
- Tablo 4.4: Doğum öncesi Özellikler ile Sepsis Grupları arasındaki ilişki
- Tablo 4.5 : Doğum özellikleri ile sepsis grupları arasındaki ilişki
- Tablo 4.6 : Doğum sonrası özellikler ile sepsis grupları arasındaki ilişki
- Tablo 4.7: İnvaziv girişim uygulama süreleri ve küvözde kalma süresi ile sepsis gruplarının ilişkisi
- Tablo 4.8: İnvaziv girişim uygulamaları ile geçirilen atak sayısı arasındaki ilişki
- Tablo 4.9: İnvaziv girişim uygulama süreleri ile mortalite arasındaki ilişki

Tablo 4.10: Sepsis grubu, cinsiyet, gestasyonel hafta ve doğum ağırlığına göre mortalite değerlendirilmesi

Tablo 4.11 : Klinik bulguların sepsis gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.12: Hematolojik parametrelerin sepsis gruplarına göre değerlendirilmesi

Tablo 4.13: CRP ve prokalsitonin değerlerinin sepsis gruplarına göre değerlendirilmesi

Tablo 4.14: CRP ve prokalsitonin pozitifliğinin değerlendirilmesi

Tablo 4.15 : Sepsis tanısı almış hastalarda yıllara göre pozitif kültür oranları

Tablo 4.16: İzole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi

Tablo 4.17: İzole edilen mikroorganizmaların yıllara göre değerlendirilmesi

Tablo 4.18: İzole edilen mikroorganizmaya göre eksitus ve şifa oranları

Tablo 4-19 : Kanıtlanmış sepsis olgularında yıllara göre mortalite oranları

Tablo 4.20 : Yıllara göre gram pozitif mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerinin incelenmesi

Tablo 4.21: Yıllara göre gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.22: Kesin sepsis tanısı alan hastalarda uygulanan tedavi protokollerinin sepsis gruplarına göre değerlendirilmesi

Tablo 4.23: Uygulanan tedavilerin sepsis gruplarına ve mortaliteye göre değerlendirilmesi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal sepsis yaşamın ilk 28 gününde oluşan bakteriyemi ve buna ikincil oluşan belirti ve bulgularla karakterize klinik bir sendromdur ve yenidoğan döneminde hayatı tehdit eden en önemli hastalıklardan biridir (Satar, 2012; Ferieri, 2012). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminine göre her yıl 4 milyondan fazla yenidoğan hayatını kaybetmekte ve bunların yaklaşık 1 milyonu şiddetli enfeksiyon ve neonatal sepsis nedeni ile ölmektedir (Qazi and Stoll 2009).

Kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis insidansı gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 1-10 olarak bildirilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde klinik sepsis görülme oranı 1000 canlı doğumda 49-170 arasında değişmektedir (Thaver and Zaidi 2009). Sepsisin görülme sıklığı, ülke, bölge, toplum ve hastaneler arasında ve kimi zaman aynı hastanede bile zamansal farklılıklar göstermektedir. Prenatal faktörler, doğum odası bakım ve resüsitasyon koşulları, doğum odası ve yenidoğan yoğun bakım florası, sağlık personeli sayısı ve kalitesi, kullanılan kontrol yöntemleri ve sepsis sırasında kullanılan antibiyotikler bu sıklığı belirleyen faktörlerdir (Schucat A. 2000).

Sepsis bulgularının özgül olmaması ve enfeksiyon dışı nedenlere de bağlı olabilme olasılığı tanıyı zorlaştırmaktadır. Tanı için etken mikroorganizmanın kan kültürü ile saptanması altın standarttır, ancak yenidoğan sepsisinde kan kültürünün sensitivitesi en iyi koşullarda bile %50-80'dir. Yenidoğan sepsisinde pozitif kan kültürü tanı koydurur, ancak negatif kan kültürü sepsisi ekarte ettirmez (Gerdes JS. al et 2004, Polin Ra. et al 2005). Bu nedenle sepsis tanımlamaları geliştirilmiştir. Bir bebekte risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündüren klinik bulgu görülmesine şüpheli sepsis; etkenin gösterilemediği, ancak klinik ve laboratuvar bulgularıyla sepsisin tanı dışı bırakılamaması durumuna klinik sepsis; etkenin kültürle saptandığı sepsise de kanıtlanmış (kültür pozitif) sepsis denmektedir (Arısoy 2010, Türk Neonatoloji Derneği Sepsis Kılavuzu, TND 2014).

Yenidoğan sepsisi, ortaya çıkma zamanına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsis olarak ayrılır. Erken başlangıçlı sepsis yaşamın 3. gününden önce (<72 saat), geç başlangıçlı sepsis yaşamın 4-30. günlerinde tanı alır. Günümüzde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam şansı bulmaları ve hastanede uzun süre yatmalarına bağlı olarak 30. günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişen sepsisini tanımlamak içinse çok geç başlangıçlı sepsis terimi kullanılmaktadır (Satar M. 2012, Edwards MS. et al 2004, Stoll BJ et al 2004).

Sepsisin hangi türü olursa olsun erken tanı ve uygun ampirik tedavisi mortalite ve komplikasyonları önemli derecede azaltmaktadır (Edwards SM. et al 2006, Freedman RM et al 1981). Bu nedenle yenidoğanlarda klinik belirti ve bulgulara göre sepsis tanısı konulur konulmaz antibiyotik tedavisine başlanırken, bir yandan da tanıyı desteklemek için laboratuvar incelemeleri yapılır (Gerdes JS. al et 2004, Polin Ra. et al 2005). Sepsis tanısı için kullanılan tanısal testlerin güvenilirliğinin sınırlı olması ve hızlı sonuç vermemeleri nedeniyle tedavi başlanması klinik tabloya göre yapılmalıdır. Ancak klinik şüphe olmasa da pozitif test sonuçları tedaviye başlanmasını gerektirir (Annagur A. 2013).

Gelişmiş ülkelerde erken sepsisli bebeklerin %10-20'si, geç sepsisli bebeklerin %5-10'u kaybedilmektedir (Edwards MS. et al 2004). Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle ölüm oranı %30-40'lardan %5-10'lara inmiştir. Ancak halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmayı sürdürmektedir. Hatta neonatal sepsisin insidansı ve mortalitesi son on yılda azalmamış, yeni geliştirilen yaşam destek teknikleriyle prematurelerin ve diğer riskli bebeklerin yaşama olasılıklarının artması ile geçmiş yıllara göre daha sık görülmesine yol açmıştır (TND 2014, Yurdakök M. 2001).

Sepsis etkeni olabilecek bakteriyel mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları üniteler arasında farklılık gösterebileceği gibi, aynı ünite bile zaman içinde değişebilir. Yoğun bakım ünitelerinin kendi bakteriyel floralarının tespiti ve antibiyotik

dirençlerinin belirlenmesi, bu ünitelerdeki olası sepsis etkenlerinin tahmini ve başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi seçiminde önemlidir (Schuchat A. 2000, Modi N. 2000).

Erken tanı koyabilmek ve uygun tedavi için risk faktörlerinin ve klinik özelliklerin çok iyi bilinmesi, laboratuvar değerlendirmelerinin hızlı ve güncel veriler ışığında olması, sepsisin türüne göre uygun antibiyotik seçimi, her hastanenin kendi florası ve en sık izole edilen etkenleri, direnç durumunun öğrenilmesi gerekmektedir.

Biz bu çalışmada Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğunbakım ünitemizde 01.01.2013 - 01.09. 2014 tarihleri arasında görülen sepsis olgularının risk faktörleri, klinik ve mikrobiyolojik özelliklerini retrospektif olarak incelemeyi, neonatal sepsiste sık kullanılan tanısal laboratuvar parametreleri karşılaştırmayı ve kendi ünitemizdeki etken florayı, antibiyotik direnç durumunu ve tedavi yönetiminizi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAR ve SINIFLANDIRMA

Enfeksiyon; normalde steril olan vücut dokularının, sıvılarının veya vücut boşluklarının patojenik veya patojenik olması mümkün mikroorganizmalar tarafından invazyonu ile gelişen bir patolojik süreçtir (Haque KN 2005).

Sepsis; konağın enfeksiyona verdiği sistemik enflamatuvar yanıttır (SIRS) (Chiesa C et al. 2004).

Ağır sepsis; hipotansiyon ve tek bir organda yetersizlik gelişen sepsistir. Septik şok; ağır sepsis ile birlikte sıvı tedavisi ve inotropik tedavi gerektiren hipotansiyon varlığını tanımlar.

Çoklu organ yetmezliği; bütün destek tedavilere rağmen, birden fazla organda yetersizlik gelişmesidir (Haque KN 2005; Osrin D et al 2004).

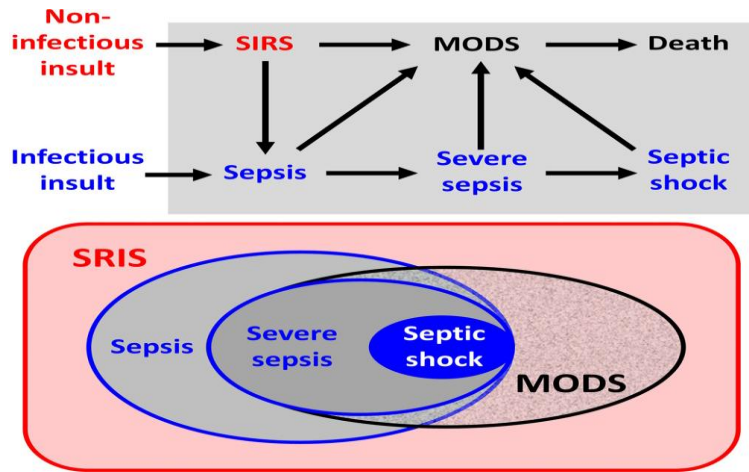
Yenidoğan sepsisi; yaşamın ilk 28 günü içinde enfeksiyon etkeninin organizmaya invazyonu sonucu ortaya çıkan ve kan kültürlerinden özgül bir patojen izole edilmesi ile tanımlanan bir klinik sendromdur (Saez-Llorens X et al 2004; Edwards MS and Baker CJ. 2004). Ancak annenin antibiyotik kullanması, kan kültürü alınmadan önce bebeğe antibiyotik başlanması, kültür için alınan kanın yeterli miktarda olmaması, bakteri yoğunluğunun düşük olması, yenidoğanlarda özellikle enfeksiyonun erken evrelerinde bakteriyeminin geçici ve kısa süreli olabilmesi, yenidoğan sepsislerinde etken mikroorganizmanın kan kültürü ile saptanmasını engelleyebilmekte ve sepsisin her hastada kültürle kanıtlanması olanaksız hale getirmektedir. Bu nedenle sepsis tanımlamaları güncellenmiştir.

Şüpheli sepsis; bir bebekte risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündürülen klinik bulgu görülmesidir.

Klinik sepsis; etkenin gösterilemediği, ancak klinik ve laboratuvar bulgularıyla sepsisin tanı dışı bırakılmaması durumunu ifade eder.

Kanıtlanmış (kültür pozitif) sepsis; etkenin kültürle saptandığı sepsistir. (Arısoy E. 2010, TND 2014).

Hastanın yenidoğan sepsisinin hangi evresinde olduğunu saptamaya çalışmak ve ona göre tedavi yönetimini gerçekleştirmek önemlidir. Hasta septik şok ve çoklu organ yetmezliğine ilerledikçe hastalığın mortalitesi artmaktadır (Kermorvant-Duchemin et al 2008, Genevieve Du Pont –Thibodeau et al 2014). Ülkemizde yapılan bir çalışmada çoklu organ yetmezliğinin önemli bir morbidite nedeni olduğu vurgulanmıştır (Abbasoğlu A. et al 2013). Sepsis, şiddetli sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği (MODS) ve sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) arasındaki ilişki şekil-1 de gösterilmiştir (Geneviève Du Pont-Thibodeau et al 2014). Bununla birlikte yenidoğan bebeğin sepsisin hangi evresinde olduğunun (sepsis, ağır sepsis, septik şok ve ya çoklu organ yetmezliği) ayırt edilmesi kolay değildir. Bunun başlıca nedenleri yenidoğan bebeklerde hipotansiyonun her zaman kolaylıkla saptanamaması ve organ yetmezliğinin erken bulgularının belirgin olmamasıdır (Chiesa C et al. 2004). Yenidoğanlarda sepsisin sıklıkla hızlı ilerlemesi nedeniyle sepsis evresinin çok kısa sürede değişebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (Chiesa C et al 2004).



Şekil-2.1: Sepsis, şiddetli sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği ve SIRS arasındaki ilişki (Geneviève Du Pont-Thibodeau et al 2014).

Yenidoğan sepsisi, ortaya çıkma zamanına göre erken başlangıçlı, geç başlangıçlı , çok geç başlangıçlı sepsis olarak ayrılır.

Erken başlangıçlı sepsis, yaşamın 3. gününden (<72 saat) önce,

Geç başlangıçlı sepsis, yaşamın 4-30. günlerinde tanı alır.

Çok geç başlangıçlı sepsis, günümüzde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam şansı bulmaları, ancak hastanede uzun süre yatmalarına bağlı olarak 30. günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişen sepsisi tanımlamak için kullanılmaktadır (Edwards MS. et al 2004, Stoll BJ et al 2004).

Yenidoğan sepsisinin gruplara göre genel özellikleri Tablo 2.1 de gösterilmiştir (Satar ve Arısoy, TND 2014).

Tablo 2.1: Yenidoğan sepsisi genel özellikleri

	Erken Sepsis	Geç Sepsis	Çok-geç Sepsis
Risk etmenleri	Sıklıkla var	Genellikle yok	Değişken
Geçiş Yolu	Vertikal, genellikle anne genital kanalından	Vertikal ya da postnatal çevreden	Çevreden
Klinik Özellikler	Fulminan seyirli, Çoklu organ tutulumlu	Sinsi ya da akut, Fokal enfeksiyon Menenjit sık	Sinsi
Ölüm	% 5-20	% 5	Düşük

Etkenler	GBS	Koagülaz negatif	Koagülaz negatif
	E. coli	stafilokok	stafilokok
	Viridan streptokoklar	S. aureus,	S. aureus,
	Enterokoklar	Candida	Candida
	Koagülaz negatif staf.	E. coli	E. coli
	Staphylococcus aureus	Enterokoklar	Klebsiella
	Haemophilus	Klebsiella	Pseudomonas
	influenzae	Pseudomonas	
	Listeria monocytogenes	GBS	
	Klebsiella	L. monocytogenes	

(Satar ve Arısoy,TND, 2014)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Gelişmiş ülkelerde kültür pozitif kanıtlanmış yenidoğan sepsisi sıklığı 1000 canlı doğumda 1-10'dir. Gelişmekte olan ülkelerde ise yenidoğan sepsisi sıklığı 1000 canlı doğumda 49-170 olup, sepsis sıklığı gelişmiş ülkelerden daha fazladır (Thaver and Zaidi 2009). Tüm dünyada kültür pozitif kanıtlanmış sepsisin ortalama sıklığı 1000 canlı doğumda 16 iken, klinik sepsis oranı 1000 canlı doğumda 20.7- 50 arasında değişmektedir (Ali Z. Ve ark 2004, Wattal C et al 2011). Prematüre bebeklerde sepsis riski daha fazladır. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (<1000 gr) bebeklerde sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 26 iken, doğum ağırlığı 1000-2000 gr arasında olan bebeklerde sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 8-9'dur. Geç prematüre bebeklerde erken ve geç sepsis sıklığı yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan her 1000 bebekte sırasıyla 4 ve 6'dır. Zamanında doğan bebeklerde sepsis sıklığı prematüre bebeklerden daha az olup, 1000 canlı doğumda 1-2'dir. Zamanında doğan (gebelik haftası 37 hafta veya üzerinde) veya geç prematüre (gebelik haftası 34-36 hafta arasında) bebeklerde, küçük prematüre (gebelik haftası 34 haftadan küçük) bebeklerden daha az sıklıkta görülür (Vergnano S. 2005; Zaidi AK. 2009; Yapıcıoğlu H. 2010; Ganatra HA 2010)

Dünyada yenidoğan bebeklerin en sık ölüm nedenleri; preterm doğuma bağlı komplikasyonlar (%28), enfeksiyonlar (%26) ve perinatal asfiksi (%23) olarak saptanmıştır (Lawn JE et al 2005). Dünyadaki yenidoğan ölümlerinin %99'u gelişmekte olan ülkelerde gerçekleştiğinden enfeksiyona bağlı bebek ölümleri gelişmekte olan ülkeler için daha ciddi bir sorundur (Zaidi AK. et al 2009). Geçmiş yıllara kıyasla antibiyoterapilerin kullanılması ile yenidoğan sepsisinde mortalite oranının düştüğünü görsek de genel olarak %5-20 olduğu bildirilmektedir. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen sepsis yenidoğan bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (Polin RA et al 2005). Gelişmiş ülkelerde erken sepsisli bebeklerin %10-20'si, geç sepsisli bebeklerin %5-10'u, çok geç sepsisli bebeklerin %5'inden azı kaybedilmektedir (Edwards MS et al 2004). Çok düşük ağırlıklı prematüre bebeklerde erken sepsisin mortalitesi %35, geç sepsisin mortalitesi ise %17-19'dur (Stoll et al. 2005; Makhoul et al. 2005).

Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği'nin yaptığı bir çalışmada 16 büyük yenidoğan yoğun bakım merkezinin verilerine göre sepsis sıklığının %6.4 (%2.1-17), sepsis ile ilişkili mortalite oranının %24.4 (%0-75) olduğu bildirilmiştir. Doğum ağırlıklarına göre sepsis sıklıkları ise 1500 gramın altında %22, 1500-2500 arasında %6, 2500 gramın üzerinde %3 bulunmuştur (TND, 2010).

2.3. PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Neonatal sepsisinin patogenezi ekstrinsik ve intrinsik faktörlerce düzenlenir. Enfeksiyon riskini arttıran önemli ekstrinsik faktörler, erken neonatal sepsis (ENS)'te maternal obstetrik olaylar iken, geç neonatal sepsis (GNS)'te düşük doğum ağırlıklı bebekleri yaşatmak için yapılan girişimlerdir (Annagür ve Örs 2013).

2.3.1. Ekstrinsik Faktörler

Erken sepsise neden olan patojenler genellikle doğum sırasında, kolonize veya enfekte doğum kanalından kazanılır. Dolayısı ile genitoüriner ve gastrointestinal sistem kaynaklı bakteriler rol oynar. Ayrıca erken sepsis etkenleri bazen doğumdan önce doğum

kanalından asendan yolla (koryoamnionit) veya hematogen yolla (transplental) yolla bebeğe bulaşabilir (Edwards MS. et al 2011; Wynn JL and Levy O. 2010; Wattal C, 2011; Gardner SL, 2009; Ganatra HA et al 2010). Erken sepsiste gebelik ve doğum ile ilişkili bazı risk faktörleri (maternal intrapartum komplikasyonlar) tanımlanmıştır ve erken sepsisli bebekler genellikle en az bir risk faktörüne sahiptir. ENS riskini artıran başlıca ekstrinsik faktörler prematürelilik, düşük veya çok düşük doğum ağırlığı, erken membran rüptürü (EMR), korioamnionit ve annenin doğum kanalının grup B streptokoklar (GBS) ile kolonizasyonudur. EMR süresinin 18 saati aşması asendan enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Korioamnioniti olan bir anneden doğan bebekte ENS riski %1-5'tir. Prematürelilik veya EMR ile birlikte bu risk %5-15'e çıkar. Gebeliğin bütün dönemlerinde doğum eylemi başlamadan membranların erken rüptürü ENS riskini artırır. Doğumdan önceki veya sonraki 24 saat içinde tanımlanan maternal ateş sıklıkla ENS'e neden olan GBS, E.coli gibi patojenlere bağlı korioamnionit, bakteriyemi veya endometritin habercisi olabilir (Nizet V et al 2011; Edwards and Baker 2004; Ovalı 2007). Diğer risk faktörleri, annenin gebeliği sırasında idrar yolu enfeksiyonu geçirmesi, grup B streptokok bakteriyürisi, perinatal asfiksi (beşinci dakika Apgar skorunun altından düşük olması), yenidoğan ikizinde GBS hastalığı olması, erkek cinsiyeti, GBS ile kolonize bir gebede daha önce GBS enfeksiyonu geçirmiş bebek öyküsü bulunması, yeterli prenatal bakım almaması, intrauterin izlem sırasında uygulanan invaziv işlemler, doğum öncesi yapılan sık vajinal muayenelerdir (Edwards 2011, Wynn and Levy 2010; Edmond and Zaidi 2010; Wynn and Wong 2010; Zaleznik et al 2000).

Geç sepsise baktığımızda iki yolla geliştiğini görürüz.. Birincisi anneden vertikal bulaşma (solunum yolu, konjonktivalar, deri, sindirim sistemi, göbek) ile bebekte önce kolonizasyon olur, sonrasında geç enfeksiyon gelişebilir. İkincisi ise bebeğin bulunduğu çevreden (hastaneden ya da toplumdan) doğrudan temas yoluyla enfekte olmasıdır. Geç sepsiste genellikle gebelik ve doğumla ilgili risk veya komplikasyon yoktur. Ancak doğum sırasında forseps kullanımı, intrauterin monitörizasyon için elektrot yerleştirilmesi bebeğin deri ve mukoza bütünlüğünün bozulmasına neden olan risk faktörleridir. Bebeğin deri veya mukoza bütünlüğünün bozulması (girişimsel işlemler

nedeniyle) sepsis riskini artırır. Bebeğin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uzun süre yatması, uygulanan invaziv girişimler (endotrakeal entübasyon, umbilikal arter kateterizasyonu, santral veya perkütanöz vasküler girişimler, transkütanöz oksijen izlemi, beslenme tüpü takılması ve sık kan örneği alınması), mekanik ventilasyon, enfeksiyon kontrol yöntemlerine uyulmaması gibi nedenler hastane kaynaklı geç yenidoğan sepsisi riskini artırır (Edwards 2004,2011; Vergnano et al. 2005; Edmond and Zaidi 2010; Wattal and Oberoi 2011). Ayrıca kesin veya şüpheli enfeksiyon nedeniyle antibiyoterapinin sık kullanılması, candida dahil kommensal organizmaların çoğalmaları, serviste sık kullanılan ajanlara (ampisilin, gentamisin, sefalosporinler gibi) karşı dirençli mikroorganizmaların kolonize olmaları riskini artırır (Nizet and Klein 201;Edwards,2004)

2.3.2.İntrinsik Faktörler

Term bebeklerde humoral immünite tamamen maternal IgG'lerden oluşur. Prematüre bebeklerde bulunan maternal IgG'ler gebelik yaşı ile orantılıdır. Gebeliğin sekizinci haftası kadar erken dönemlerde bile plasentadan pasif transport görülebilse de, aktif transport 32. haftadan önce başlamaz. Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500gr) bebeklerde IgG düzeyleri nispeten düşüktür ve bu düzey postnatal 3-4 aylık olduğunda 100 mg/dl'nin altına düşer, 6. ayda endojen yapım başlar ve kademeli olarak artar. IgA ve IgM plasentadan geçemez, fakat fetüs bu antikorları intrauterin enfeksiyonlara cevap olarak sentezleyebilir. Ancak böyle bir uyarı olmadığında IgG'lerde olduğu gibi postnatal endojen yapım yavaştır (Edwards and Baker 2004). Kompleman proteinleri plasentadan geçmemekle birlikte fetal karaciğerde sentezlenebilir. Term bebekte klasik kompleman yolunun komponentlerinin serum düzeyleri, daha büyük bebekler veya erişkinlerdeki ile aynı ya da biraz daha düşük düzeydedir. Alternatif yol komponentlerinin düzeyleri zamanında doğan bebeklerde erişkin düzeylerinin %30-60'ı kadar olup prematürelde gebelik yaşlarıyla orantılı olarak daha düşüktür. Yenidoğanlarda kompleman yollarının bütünlüğü bozulmamış olsa da değişik derecelerde fonksiyonel bozukluk tanımlanmıştır (Edwards and Baker 2004). Monosit-makrofaj sistemine bakarsak yenidoğan bebeklerde retikuloendotelial sistem (RES)'deki makrofajların fonksiyonları geniş kapsamlı olarak

çalışılmamıştır. Bununla birlikte zedelenmiş eritrositler dolaşımdan etkin bir şekilde temizlenemez. Bazı neonatal patojenlerin (E.coli, GBS gibi) ve yaşlı eritrositlerin terminal sakkaridleri oldukça birbirine benzediğinden, yenidoğanlarda RES aracılı bakteriyel klirens işlevinde yetersizlik olduğu düşünülebilir. Dolaşımdaki monositlerin sayısı normal, fakat kemotaksisleri bozuktur. Yenidoğan bebeklerin mononükleer hücrelerinin GBS'lere karşı interferon- γ ve interlökin-8 sentezleme yetenekleri erişkinlerden azdır (Joyner et al 2000; Rowen et al 1995, Annagür ve Örs 2013). Bunun tersine yenidoğan ve erişkin monositleri aynı miktarda tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) sentezlerler (Edwards and Baker 2004, Nizet et al 2011). Hem prematüre hem de matür bebeklerde doğumda dolaşımdaki nötrofillerin sayısı yüksektir ve postnatal 12. saatte pik yaptıktan sonra 72. saatte normal değerlerine döner. Neonatal sepsiste immatür nötrofillerin sayısı artmıştır. İmmatür nötrofiller nötrofil depo havuzlarından salındıkları için yenidoğanlarda daha büyük bebeklere, prematürelere matür bebeklere göre daha hızlı azalma gösterir. Yenidoğan nötrofillerinde adherens, agregasyon, hareket, fagositoz ve intrasellüler öldürme dahil birçok fonksiyonel yetersizlik tanımlanmıştır (Edwards and Baker 2004, Annagür ve Örs 2013). Yenidoğan sepsisinde anne ve bebeğe ait risk faktörleri tablo-2,2'de özetlenmiştir.

2.4.ETYOLOJİ

Çeşitli mikroorganizmalar intrauterin, doğum sırasında ya da doğum sonrasında yenidoğanı enfekte edebilir. Bu etkenler hastanın yaşı, enfeksiyonun anneden, toplumdan veya hastaneden kazanılmış olması, yenidoğanın immün sisteminin durumu ve altta yatan hastalığa göre değişiklik gösterir (Polin RA et al 2005). Sepsise en çok neden olan bakterilerin görülme sıklığı ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye farklılık gösterebilmekte ve zaman içinde aynı hastane içinde bile değişebilmektedir (Stoll 2011; Schrag and Schuchat 2005). Yenidoğan sepsis etkenleri tablo 2.3. de gösterilmiştir.

Tablo-2.2:Yenidoğan sepsisinde anne ve bebeğe ait risk faktörleri (Ovalı, 2007)

Anneye ait faktörler	
<i>Annede önceden var olan hastalıklar</i>	<i>Obstetrik komplikasyonlar</i>
Kronik hastalıklar	Antepartum kanama
Diyabet	Gebelikte kronik hipertansiyon
Hipotroidi	Preeklampsi
Tirotoksikoz	HELLP sendromu
Böbrek hastalığı	Annede enfeksiyonlar
Nöbet geçirme	İdrar yolu enfeksiyonu
Sistemik lupus eritematosus	Korioamnionit
Kalp hastalığı	Vajinal enfeksiyonlar
Astım	GBS kolonizasyonu
Kistik fibrozis	İzoimmunizasyon
Aşırı zayıflık	Erken membran rüptürü
Üreme sistemi anomalileri	Çoğul gebelik
<18 yaş veya >40 yaş	Polihidramnios
İçerde kalmış RİA	Refrakter preterm eylem
<i>Gebelik annenin sağlığı</i>	<i>İntrapartum komplikasyonlar</i>
Beslenme bozukluğu	Premature doğum
Sigara	Erken membran rüptürü
Alkol	Peripartum ateş veya enfeksiyon
Madde kullanımı	Fetal distres veya hipoksi
Pastörize edilmemiş gıda yeme	Müdahaleli doğum
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar	Serklaj
Prenatal bakım eksikliği	Açıklanamayan fetak taşikardi
Ağız bakımının kötü olması	Doğum travması
Periodontal hastalık bulunması	
Bebeğe ait faktörler	
<i>İmmün sistem immatüritesi</i>	<i>Yoğun bakım ve çevreye ait faktörler (geç sepsiste)</i>
İmmatür retiküloendotelial sistem	İnvaziv girişimlerin sık yapılması
Humoral immün yanıtın yetersizliği	Deri bütünlüğünün yetersiz oluşu
İmmunglobulin düzey düşüklüğü	Tekrarlayan antibiyotik verilmesi
Hücrel ve fagositik aktivite azlığı	Vasküler kataterler
Prematurite	Uzun süreli mekanik ventilasyon
<i>Anatomik defektler</i>	Uzun süreli glikokortikoid tedavisi
Obstrüktif üropati	Yenidoğan yoğun bakım salgınları
Gastroşizis	Yoğun bakımlardaki personel yetersizliği
Myelodisplazi	El yıkamanın az yapılması
<i>Beslenme bozukluğu</i>	<i>Prematüriteye ait komplikasyonlar</i>
Enteral beslenmenin geç başlanması	Patent duktus arteriosus
Tam enteral beslemeye geç başlanması	Bronkopulmoner displazi
Doğum ağırlığına ulaşmasının gecikmesi	Nekrotizan enterokolit

Tablo-2.3:Yenidoğan sepsisine yol açan mikroorganizmalar (Ovalı, 2007)

Gram pozitif aerob bakteriler	Gram negatif aerob bakteriler	Anaerob bakteriler	Diğer
Staf.aureus	E.coli	Bacteroides fragilis	Borrelia burgdorferi
KNS	Klebsiella türleri	Clostridium perfringes	Mantarlar
C,A,G,D streptokoklar	P.aeruginosa	Clostridium septicum	Virüsler
Streptococcus pneumoniae	H.influenza	Clostridium sordelli	
L.monocytogenes	Salmonella türleri		
Neisseria meningitidis	Sitrobakter türleri		
	Gardnerella vaginalis		

Geçmişten günümüze son 75 yılda devam eden çalışmalarda neonatal sepsise neden olan mikroorganizmalarda değişiklikler saptanmıştır. 1930'larda ve 1940'larda grup A Streptococcus daha fazla görülürken, 1950'lerde Escherichia coli (E.coli), 1950'lerin sonunda ve 1960'ların başında Staphylococcus aureus (Staf. aureus) öne çıkmaktadır. 1960'ların sonunda E.coli yeniden ortaya çıkmış, 1970'lerde grup B Streptococcus(GBS)'a bağlı neonatal sepsisler artarak sıklık bakımından E.coli'nin yerini almıştır (Edwards and baker 2004, Annagür ve Örs 2013). E.coli'nin prevalansı azalmasına rağmen neonatal sepsisin en sık rastlanan ikinci nedeni ve en sık rastlanan gram negatif organizma olarak önemini korumaktadır. Genel olarak antibiyotiklerin yaygın kullanımından önce gram pozitif ajanlar sık görülürken, antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve düşük doğum tartılı bebeklerin yaşatılabilmesi sonrası gram negatif ajanlar daha ön plana çıkmıştır (Satar 2012; Koc 2005).

Başlangıç zamanına göre baktığımızda erken neonatal sepsise en sık neden olan patojenler GBS ve E.coli'dir. Grup A, C ve G streptokoklar, viridans streptokoklar, *Listeria monositogenes* (*L. monositogenes*), enterokoklar, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenza* (*H. influenza*) daha az sıklıkta görülen etkenlerdir. *Staphylococcus aureus* (*Staf. aureus*), *Klebsiella* ve *Enterobacter* türleri, koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), *Pseudomonas* türleri erken sepsise nadiren yol açan patojenlerdir. Gelişmekte olan ülkelerde ise erken sepsise gram pozitif bakterilerden çok gram negatif bakteriler yol açmaktadır; *Klebsiella* türleri, *Staf. aureus* ve *E. coli* erken sepsisli vakalarda en sık izole edilen patojenlerdir, bunları GBS izlemektedir (Edwards 2011; Gerdes 2004; Edmond and Zaidi 2010; Ganatra HA et al 2010; Thaver and Zaidi 2009). Ülkemizde erken sepsiste en sık görülen patojenlerin *Klebsiella* türleri, KNS ve *S. aureus* olduğu ayrıca çok erken sepsiste gram negatif bakterilerin gram pozitif bakterilere oranının 1,4:1 bulunduğu bildirilmiştir (Bulut ve ark. 2005; Kaynak Türkmen ve ark 2010, TND 2010).

Erken sepsisin en sık etkeni olan GBS ler deri, boğaz, dışkı, idrar, serviks, vagina gibi vücudun değişik bölgelerinden izole edilebilen, beta hemoliz yapan, kapsüllü, gram pozitif fakültatif diplokoklardır. GBS özellikle yenidoğanlar, gebeler ve bağışıklığı bozulmuş gebe olmayan erişkinler için önemli bir patojendir. Gelişmiş ülkelerde GBS enfeksiyonları için profilaktik antibiyotik kullanımı sonrası özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken sepsis insidansı azalmıştır (Edwards and Baker 2004, Yurdakök ve Erdem 2004). Başka klinik komplikasyonlar olmadan sadece annenin GBS ile kolonizasyonu %1-5 oranında yenidoğanda sepsis riskine neden olur (Öztürk 2004; Wendel et al. 2002; Cowles and Gonik 2002). Kolonize olan annelerin %1-2 sinin bebeğinde erken neonatal infeksiyon görülür (Schrag et al. 2000). B grubu streptokokların hepsi kadınlarda kolonize olup yenidoğanda menenjit ya da pnömoniyle birlikte ya da yalnızca sepsis tablosuna neden olabilir. Ancak tip III B streptokokun menenjit gelişmesinde virulans özelliği fazladır ve erken başlangıçlı menenjitlerin %85 den fazlasından ve geç başlangıçlı GBS infeksiyonlarının da çoğundan sorumludur

(Çam, 2004). GBS'lerin erken sepsis etkeni olarak görülme sıklığının ülkeler arasında farklılık göstermesinde gebe kadınların vajinal kolonizasyon oranlarının, antikör düzeylerinin farklı olmasının, kültür farklılıklarının ve suşların virulansının etkili olduğu düşünülmektedir (Polin et al. 2005). Amerika Birleşik Devletlerinde gebe kadınların %15-40'ında vajinal, rektal veya rektovajinal GBS kolonizasyonu olduğu bildirilmektedir (Gerdes, 2004). Ülkemizde ise gebelerde GBS kolonizasyon oranı %2-7 bulunmuştur (Gül HC ve ark. 2005; Karaeminoğulları ve Memiş 1992).

Geç sepsise en sık yol açan etkenler KNS dir. Bu durum kommensal olan KNS virulanslarındaki değişikliğe değil, gebelik yaşları ve doğum ağırlığı düşük riskli popülasyonun artmasına bağlanmaktadır. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde uzun süre santral venöz kateterlerin kullanılması zorunluluğu, çoğu kez KNS'ye bağlı olan kateter ilişkili bakteriyemi riskini artırmaktadır (Annagür ve Örs 2013; Edwards and Baker 2004). Staf. aureus, Enterokok türleri, Klebsiella, Pseudomonas ve Enterobakter türleri, E. Coli , Candida türleri ve Enterobacteriaceae ailesinde yer alan diğer bazı bakteri türleri (citrobacter, proteus, serratia) geç sepsisin diğer önemli etkenleridir. GBS, L. monositogenes ve Aspergillus türleri de geç sepsise neden olabilir (Gardner 2009; Thaver and Zaidi 2009; Osrin et al.2004). Ülkemizde geç sepsis vakalarında en sık izole edilen patojenin KNS olduğu, bunu Klebsiella türleri, E. coli, Staf. aureus, Candida ve Enterobacter türlerinin izlediği bildirilmiştir (Bulut ve ark. 2005; Kaynak Türkmen ve ark. 2010; Yalaz et al. 2006). Ülkemizden yapılan bazı çalışmalarda da kan kültürü ile kanıtlanmış nazokomiyal yenidoğan sepsisinde en sık Klebsiella türlerinin izole edildiği, diğer önemli etkenlerin Serratia türleri, KNS, Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Staf. aureus ve Candida olduğu bildirilmiştir (Turkish Neonatal Society; Nosocomial Infections Study Group. 2010; Baş AY ve ark. 2010).

Fungal enfeksiyonlar, özellikle Candida ve Aspergillus'a bağlı geç enfeksiyonlarda patojen olarak giderek daha sık görülmektedir. Candida albicans ve Candida parapsilosis en sık rastlanan türlerdir. Ancak Candida tropicalis ve Candida glabrata gibi diğer candida türleri de enfeksiyon ajanı olabilmektedir. Riskli yenidoğanlarda nadir

görülmesine karşın, genellikle yaygın kandida sepsisi şeklinde seyreder ve erken tedavi edilmeyenlerde ölümlerle sonuçlanabilir. (Benjamin et al. 2003; Yucel ve Kantarcıoğlu 2001). Aspergillus türleri sepsis benzeri bulgular verebilecekleri gibi invaziv dermatit gibi fokal enfeksiyonlarda yapabilir. Ortaya çıkış bulguları bakteriyel hastalıktan ayırt edilemediği gibi, bu funguslar potansiyel patojenler olarak değerlendirilip uygun tanısal girişimler yapılmalıdır (Edwards and Baker 2004).

2.5. KLİNİK BULGULAR

Yenidoğan sepsisinde semptom ve bulgular genellikle nonspesifiktir ve çok değişkendir. Sepsis; kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, hematolojik, metabolik, nörolojik ve respiratuar hastalıklarla sıklıkla karışır (Edwards and Baker 2004; Gerdes, 2004). Yenidoğanın aktivitesinin azalması, genel durum bozukluğu ve iyi emmeme ilk fark edilen bulgulardandır. En sık görülen bulgular ise vücut ısısı dengesizliği, letarji, abdominal distansiyon olup, apne, konvülziyon, hipotansiyon ve şoktur (Nizet and Klein 2011). Sıklıkla multisistemiktir ve tuttuğu sisteme göre klinik bulgu verir (Gallagher and Baltimore 2006; Saez-Llorens and McCracken 2004). Erken sepsisli yenidoğanların %90'dan fazlasında belirtiler yaşamın ilk 24 saatinde diğerlerinde ise 48. saatten önce ortaya çıkar. Erken sepsiste vakaların çoğunda pnömoni ve buna bağlı solunum sıkıntısı bulunur. Pnömoni erken sepsislerde daha sık görülürken, menenjit ve bakteriyemi geç sepsislerde daha sıktır (Edwards 2011; Vergnano et al 2005; Gardner 2009; Ganatra et al.2010).

2.5.1. Genel Bulgular

Yenidoğan sepsisinde dolaşım bozukluğu, ödem, aktivitede azalma, beslenme güçlüğü, ısı düzensizliği (hipo veya hipertermi) genel bulgulardandır. Çevresel etkiler ve ateşi olan anneden doğan bebekte ilk 1- 2 saat içindeki ateş dışlandıktan sonra, ateşin < 36°C veya > 37.8 °C olarak bir saatten fazla devam etmesi, aksi kanıtlanana kadar enfeksiyon lehine düşünülmelidir. Term bebeklerde hipertermiye daha sık rastlanırken, pretermiler genelde hipotermiye daha yatkındırlar (Öztürk , 2004).

2.5.2. Sistem Bulguları

Solunum sistemi bulguları apne, takipne ve mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ağır RDS bulguları olabilir. İlk 24 saatte veya 7. günden sonra ortaya çıkan apnede sepsis düşünölmelidir. Subkostal çekilmeler, burun kanadı solunumu ve inlemeler de sepsise işaret edebilir (Thaver and Zaidi 2009; Puopolo 2008). Dolaşım sistemi bulguları taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller dolum zamanında uzama (>3 sn), aritmiler, hipotansiyon ve şok görölebilir (Ovalı, 2007). Gastrointestinal sistemde batın distansiyonu, emmede zayıflık, gastrik residü, dışkıda gizli kan, kusma, ishal, ileus bulunabilir. Hepatomegali genelde intrauterin başlayan sepsislerde görölür. Hem eritrosit yıkımına hem de bakteriyel endotoksinlere bağı karaciğer disfonksiyonundan kaynaklanan direkt ve indirekt hiperbilirubinemi görölebilir (Ovalı, 2007; Puopolo, 2008). Santral sinir sisteminde letarji, tiz sesle ağlama, irritabilite, hipo veya hipertoni, huzursuzluk, tremor, hiporefleksi, konvülziyon ve bombe fontanel saptanabilir (TND 2010;Gallagher and Baltimore 2006). Bu klinik bulguların varlığı, menenjit şüphesini artırmalıdır (Tripathi and Malik 2010). Siyanoz, cutis marmaratus, solukluk, peteşi, purpura, sklerem, selulit, impetigo, papuler lezyonlar (Listeriozis), vasküler lezyonlar (Pseudomonas) ve ekfoliyatif dermatit sepsiste görölebilen deri bulgularıdır. Sarılık sepsisli bebeklerin yaklaşık 1/3'ünde görölür (Llorens and McCracken 2004). Metabolik asidoz, hiper/hipoglisemi atakları görölebilir.

Asemptomatik yenidoğanlarda sepsis olasılığı çok düşüktür. Septik yenidoğanların %90'ında yukarıdaki belirtilerden en az bir tanesi, çoğunluğunda da üç veya daha fazlası bulunur. Erken sepsiste genellikle birden fazla sisteme ait bulgular görölürken, geç ve çok geç sepsisli bebeklerde enfeksiyon bulguları multisistemik veya fokal (pnömoni, omfalit, septik artrit, osteomyelit) olabilir (Edwards and Baker 2004; Stoll 2011). Baslangıç döneminde genelde bir sisteme ait ve sınırlı semptomlar görölürken daha geç dönemlerde kardiyak, respiratuar, renal yetmezlik, pulmoner hipertansiyon, sok, karaciğer disfonksiyonu, serebral ödem ve tromboz, adrenal hemoraji ve/veya yetmezliği, kemik iliğı disfonksiyonu (anemi, trombositopeni, nötropeni) ve yaygın damar içi pıhtılaşma

tablosu görülebilir (Stoll 2011). Yenidoğan sepsisinde klinik bulgular Tablo 2.4 de gösterilmiştir (Nizet et al 2011).

Tablo-2.4: Yenidoğan sepsisinde klinik bulgular

Klinik bulgular	Görülme yüzdesi (%)
Hipertermi	51
Hipotermi	15
Letarji	25
Huzursuzluk	16
Respiratuar distres	33
Apne	22
Siyanoz	24
Sarılık	35
Hepatomegali	33
Anoreksi	28
Kusma	25
Karında distansiyon	17
İshal	11

2.6. TANI

Yenidoğan sepsisine olabildiğince erken tanı koymak ve vaka atlamamak hem bebeğin yaşatılması hem de sekellerin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Gerdes 2004; Chiesa et al 2004). Maternal ve fetal risk faktörleri ile ya da klinik olarak enfeksiyon düşündüren bir yenidoğanda sepsisin kesin tanısını koyan en spesifik metod bakterinin santral vücut sıvılarından (kan, BOS, idrar, eklem sıvısı) izolasyonudur. Bir veya daha fazla kan kültüründe bir patojenin (bakteri veya fungus) izole edilmesi sepsis tanısında altın standarttır ancak kültürlerin sonuçlanması zaman alır ve duyarlılıkları %100 değildir. Bu nedenle klinik belirti ve bulgulara göre sepsis tanısı konulur konulmaz antibiyotik tedavisine başlanırken bir yandan da tanıyı desteklemek için laboratuvar tetkikleri yapılır. Spesifik tanı incelemeleri (kültürler) sepsisi kanıtlamak, spesifik olmayan tarama yöntemleri ise enfeksiyon/sepsis olasılığını değerlendirmek için uygulanır. Tarama testleri ayrıca antibiyotik tedavisine başlanmasına ve kesilmesine

karar vermede yardımcıdır (Edwards 2011; Edmond and Zaidi 2010; Chirico and Loda 2004). Bununla birlikte teşhis için kullanılan testlerin hiç birisi özgün, duyarlı ve güvenilir değildir. İdeal tarama testin negatif prediktif değeri ve pozitif prediktif değeri yüksek olmalıdır. Ancak en spesifik tanısal test olan kan kültüründe bile mikroorganizma her zaman izole edilemeyebilir. Bu yüzden ki “ABD Enfeksiyon Kontrol Komitesi” tarafından, kültürü negatif veya kan kültürü olmayan, sepsis kliniği bulunan yenidoğanlara “klinik sepsis” tanımlaması yapılmıştır (Garne et al, Am J Infect Control 1988). Bu yüzden sepsis tanısında kullanmak üzere bir takım klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte kullanıldığı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerden biri, EMR’li yenidoğanlarda kullanılan sepsis skorlamasıdır (Tablo-2.5) (St Geme et al.1984).

Tablo 2.5: EMR’li bebeklerde skorlama

PUAN	0	1	2
Gebelik haftası	> 37	34-37	< 34
APGAR skoru	> 7	5-7	< 5
Annede korioamnionit veya bebekte midede lökosit	Yok	Var	
EMR süresi *	-	1 gün	2 gün

* Rüptür sonrası geçen her gün için 1 puan verilir.

Toplam puan 3 ve üzeri ise tam kan sayımı, periferik yayma yapılır, C-reaktif protein (CRP), kan kültürü alınır. Erken sepsis tedavisi başlanır. Ampirik başlanan antibiyotiğe 2-3 gün devam edilir ve daha sonra tekrar değerlendirilir. Bu aslında genel kuraldır. Belirti ve bulguları nedeniyle sepsis şüphesi ile değerlendirilen bir yenidoğanda, tam kan sayımı, CRP, kan kültürü istenmeli, lomber ponksiyon (LP) yapılmalı, solunum sorunu varsa akciğer filmi çekilmeli ve tedavisi başlatılmalıdır (Satar M, Arısoy AE, TND 2014).

Şüpheli sepsis olgularına klinik yaklaşım sağlayan bir diğer yöntem de “Töllner sepsis skorlama sistemi”dir. Bu skorlama sistemine göre; 5 puan altı (0-4) sepsis şüphesi olmayan yenidoğanları, 5-10 puan sepsis şüphesini, 10 puan üzeri ise olası sepsise işaret eder (Tablo-2.6) (Töllner,1982).

Tablo 2-6: Töllner sepsis skorlama sistemi

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

(Töllner,1982)

Tanısal testler spesifik ve non-spesifik tanısal testler olarak ikiye ayrılır.

2.6.1. Spesifik Tanısal Laboratuar Testler

2.6.1.1. Kan kültürü:

Sepsis tanısında altın standarttır. Bununla birlikte yenidoğan sepsisinde duyarlılığı en fazla %50-80'dir. Annenin antibiyotik kullanması, erken sepsiste bebekte kan kültüründe bakteri üreme olasılığını azaltır. Bebeğe antibiyotik başlandıktan sonra kan kültürü alınması, alınan kan hacminin az olması, sepsisin erken evrelerinde bakteriyeminin geçici olabilmesi veya koloni sayısının az olması kültür yöntemlerinin

duyarlılıklarını azaltır. Kan kültüründe üreme olması sepsis tanısını kesinleştirir, ancak bakteri ürememesi sepsis olmadığı anlamına gelmez (Gerdes 2004; Benitz 2010).

Kan kültür örnekleri, kolonizasyon ve kontaminasyon riskini azaltmak için katı sterilite kurallarına uyularak periferik damarlardan alınmalıdır. Göbek arter ve veni (kateter ile), femoral damarlar ve topuktan alınan kapiller kan örnekleri ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Tek başına kateterden alınan örnekler sepsisi, kateter ilişkili sepsisi ya da kontaminasyonu ayırt etmekte yetersizdir. Bu nedenle, eş zamanlı olarak hem kateter içinden hem de periferik damardan örnek alınmalıdır. Alınacak kan miktarı minimum olarak 0,5 ml alınması önerilmekte, ancak 1 ml ve daha fazla miktarda alındığında kan kültürünün duyarlılığı artmaktadır. İlk 48 saatte elde edilen pozitif kültür sonuçları için verilen oranlar % 54,7-98 arasında değişmektedir (St Geme et al.1990). Kan kültüründe üretilen mikroorganizmaya ait koloni sayısı, kontaminasyon ile gerçek enfeksiyon ayırımında yardımcı olsa da, KNS'nin etken olduğu sepsis olgularında koloni sayısı düşük olarak bulunmuştur. Bu nedenle, kontaminasyon ayırımında koloni sayısı güvenli bir metod değildir (Kara ve ark. 2004, Edwards 2011). Aynı hastada farklı bölgelerden alınan birden fazla kan örneklerinde aynı mikroorganizmanın üremesi, enfeksiyon ile kontaminasyonun ayırımında çok daha güvenilir kabul edilmektedir. Bunu yaparken de gerekenden fazla girişime sebep olmanın özellikle prematür ve çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için risk olduğu da unutulmamalıdır (Gerdes 2004; Hacımustafaoğlu, ANKEM, 2012).

2.6.1.2. BOS (Beyin omurilik sıvısı) incelenmesi ve kültürü:

Yenidoğan menenjitleri genellikle hematojen yolla gelişir ve sepsis eşlik edebilir. Menenjitin geç sepsise eşlik etme ihtimali erken sepsise eşlik etme ihtimaline göre daha yüksektir. Yenidoğan sepsisi gibi yenidoğan menenjitinin de semptom ve bulguları nonspesifiktir. Bakteriyel menenjit olan yenidoğanların yaklaşık üçte birinde kan kültüründe bakteri üretilmektedir. Yenidoğanın bakteriyel menenjitinde %20-50 oranında nörolojik komplikasyon görülür. Menenjit için önerilen tedavi süresi 14-21 gün olup yalnızca sepsis tedavi süresinden daha uzundur. (Berardi et al 2010; Garges et al.

2006; Gaschignard J et al 2011). Menenjit tanısı etkenin BOS kültüründe üretilmesi, BOS'ta lökosit sayısının 20'nin üzerinde ve polimorf nüveli lökosit (PMNL) hakimiyeti olması, gram boyamada bakterinin saptanması ve hipoglikoraji (BOS glukozunun kan glukozunun %50'sinin altında olması) gibi kriterlerinden en az ikisinin pozitifliği ile konulur (Ignjatovic, 2001). BOS kültürü menenjit tanısında güvenilirdir çünkü kana göre bakteriyel yoğunluk daha fazla, engelleyici proteinler daha azdır ve 72 saat içinde sonuçlanır. Maternal antibiyotik profilaksisi uygulandığında veya antibiyotik almakta olan bebeklerde BOS kültürü negatif olabilir (Cengiz 2009; Polin et al. 2012, Garges et al.2006) Onun dışında beyin absesinde veya atipik etken varlığında ve virus enfeksiyonlarında da kültür negatif olabilir (Gerdes 2004; Garges et al. 2006).

Tüm sepsisli bebeklere, özellikle erken neonatal sepsisi olan bebeklere lomber ponksiyon yapılması(LP) tartışmalı olsa da kan kültüründe üreme olan, sepsis ve menenjit kliniği olan bebeklere mutlaka yapılmalıdır ve BOS kültürü gönderilmelidir. (Berardi et al. 2010; Garges et al. 2006; Gaschignard J et al 2011; Chávez-Bueno and McCracken 2005). Güncel veriler ışığında LP yapılması gereken durumlar; klinikte semptom nedeni ile antibiyotik başlanan her bebekte tedavi öncesi, kan kültüründe üreme olan bebekler, antibiyotik tedavisine yanıtız bebekler iken LP yapılması önerilmeyen durumlar; risk etmeni nedeniyle doğumdan sonra antibiyotik tedavisi başlanan asemptomatik bebekler, genel durumu lomber ponksiyon yapılmasına uygun olmayan bebekler, trombositopenisi olan bebeklerdir (Satar ve Arısoy, TND 2014; Çelik ve Erdeve 2013). LP yapıldığında patojen BOS kültüründe izole edilebileceği gibi Gram boyalı BOS yaymalarında etkenin Gram negatif mi yoksa Gram pozitif mi olduğu saptanabilir. Bunun dışında BOS'ta hücre sayımı, hücre tipi tayini, biyokimyasal incelemeler, gram ve Wright boyama yapılır, kültür alınır. Yenidoğanda normal BOS değerleri Tablo 2.7. de gösterilmiştir (Tripathi and Malik 2010).

Tablo 2.7 : Yenidoğanda normal BOS değerleri

Testler	Term	Preterm
Hücreler		
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	7 (0-32)	9 (0-29)
PMNL	61%	57%
Protein (mg/dl)	90 (20-170)	115 (65-150)
Glikoz (mg/dl)	52 (34-119)	50 (24-63)
BOS glikozu	81 (44-248)	74 (55-105)

2.6.1.3. İdrar kültürü

Erken sepsiste idrar kültüründe bakterinin izole edilme ihtimali düşüktür ve idrar kültürünün pozitif olması gerçek idrar yolu enfeksiyonundan çok bakteriyemi sonucunda patojenin mesaneye ulaştığını gösterir. Bu nedenle yaşamın ilk 72 saatinde erken sepsis taramasının bir parçası olarak idrar kültürü alınması önerilmemektedir. Geç sepsiste sepsisin nedeni fokal enfeksiyon odağı olarak idrar yolu enfeksiyonu olabilir, idrar kültüründe bakterinin üretilme ihtimali daha fazladır. Bu nedenle geç sepsis taramasında rutin olarak idrar kültürü alınması önerilmektedir. Torba ile alınan idrar kontaminasyona açık olduğundan yenidoğanda idrar kültürü için örnek üriner kateterizasyon veya suprapubik mesane aspirasyonu ile alınmalıdır (Edwards 2011; Benitz 2010)

2.6.1.4. Trakeal aspirasyon kültürü

Pnömoni veya diğer nedenlerle mekanik ventilatörde izlenen yenidoğanlarda trakeal aspirasyon kültüründe bakteriyel üreme olduğunda enfeksiyon-kontaminasyon ayrımının yapılması güç olduğundan entübe izlenen yenidoğanlarda sepsis taramasında rutin trakeal aspirasyon kültürü alınması önerilmemektedir (Gerdes 2004; Benitz 2010) Trakeal aspirat kültürleri sadece pnömoniyi düşündüren klinik varsa veya sekresyonların miktarı ve özelliğinde değişiklik olursa alınmalıdır. Ventile edilen bebek septik ise kan kültürü ile benzer mikroorganizma yakalama şansı yüksektir (Garges, 2006)

2.6.1.5. Diğer Kültürler

Hastanın klinik bulguları ve yapılan fizik muayenesine göre kültür alınmalıdır. Deri altı yumuşak dokuda apse, septik artrit gibi fokal enfeksiyon odağı varsa apse veya eklem sıvısı gibi örneklerden kültür alınması önerilmektedir. Yüzeysel sürüntü kültürü kolonizasyon hakkında bilgi verebilir ancak sepsis tanısındaki yeri sınırlıdır. Doğumun hemen sonrasında alınan mide aspirat kültürü amnion maye enfeksiyonunu gösterse de yenidoğan sepsisini göstermez. Dış kulak yolu ve göbek çevresinden alınan kültürlerde üreme olması ise anne kaynaklı enfeksiyonu düşündürür (Öztürk 2004; Ovalı 2007).

2.6.1.6. Bakteriyel antijenlerin tayini

Kültür sonuçları çıkmadan önce sepsis tanısını koymada yardımcı olur. Grup B streptokok, Neisseria meningitidis, H.influenzae ve Streptococcus pneumoniae için testler geliştirilmiştir. Vücut sıvılarında bakteri hücre duvarı veya kapsüller karbonhidrat antijenlerinin gösterilmesini sağlar. Bu amaçla counter immunoelektroforez ve lateks aglutinasyon testleri kullanılır. GBS antijeni saptama dışında yenidoğan pratiğinde kullanımları sınırlıdır. Kan kültürü kadar duyarlı olmamaları ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmeleri sebebiyle de fazla kullanılmamaktadırlar (Puopolo 2008; Schrag et al. 2000; Gerdes 2004)

2.6.2. Nonspesifik Yardımcı Tanısal Testler

Tarama testleri antibiyotik tedavisinin başlanmasına ve kesilmesine karar vermede yardımcıdır. İdeal bir tarama testi mevcut sepsisi kaçırmamalı, sepsis olmadığında sepsisi dışlayabilmelidir. Ancak laboratuvar testlerinden hiçbiri tek başına sepsis tanısını doğrulayacak veya dışlayacak duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir (Polin et al. 2005; Gerdes 2004; Ng and Lam 2006). Bu nedenle birden fazla tarama testinin birlikte kullanıldığı ve sonuçlarının birlikte değerlendirildiği sepsis tarama yöntemleri geliştirilmiştir. Sonuçta sepsis tanısı koymak ve empirik tedavi başlamak için klinik değerlendirmenin önemi unutulmamalıdır. (Polin et al. 2005; Gerdes 2004; Ng and Lam 2006). Sepsis düşünülen yenidoğan bir bebekte mutlaka tam kan sayımı yapılmalı ve bir akut faz reaktanı (genellikle CRP) düzeyi seri olarak takip edilmelidir (Cengiz, 2009).

2.6.2.1. Tam Kan Sayımı

2.6.2.1.1. Beyaz küre (BK) göstergeleri

Total BK sayısı, polimorfonükleer lökosit (PMNL) ve lenfosit sayıları, mutlak nötrofil sayısı (ANS), immatür/total PMNL (İ/T) oranı (band, metamiyelosit ve miyelositlerin toplam sayısının, tüm polimorfonükleer lökosit, band, metamiyelosit ve miyelositlerin toplam sayısına oranı) en sık kullanılan tam kan sayımı değerleridir (Edwards and Baker 2004; Polin et al. 2005; Gerdes 2004). Total BK sayısının normal değerlerinin alt ve üst sınırları oldukça geniştir ve BK sayısı bebeğin gestasyonel haftası, kan örneğinin alınma zamanı ve yeri (venoz, kapiller veya arteriyel) ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Polin et al 2005; Arnon and Litmanovitz 2008). Normal değerler ilk 24 saat için $6000-30.000/\text{mm}^3$, 24 saat sonrası için $5000-20.000/\text{mm}^3$ arasında değişir. Kültürde kanıtlanmış sepsisi olan bebeklerin yarısında lökosit sayıları normaldir. Genel olarak I/T oranı $> 0,2$ yüksek sensitiviteye sahip iken, lökopeni ve nötropeni gibi anormal lökosit sayıları yüksek spesifiteye sahiptir (Ng PC. 2004). Bununla birlikte sepsis kliniğini gösteren yenidoğanların ancak üçte ikisinde başlangıçta anormal nötrofil sayıları bulunur, bu nedenle yenidoğan sepsisi tanısını doğrulamada nötrofil sayısı tek başına yeterli değildir. Maternal hipertansiyon, perinatal asfiksi, periventriküler veya intraventriküler kanama durumlarında nötropeni gözlenebilir (Chirico and Loda 2011; Newman et al. 2010; Edwards 2011; Gerdes 2004).

Manroe ve ark.yenidoğandaki nötrofil indekslerini incelemiş ve zaman içinde görülen değerleri referans aralıklarıyla beraber yayınlanmıştır. Yine aynı çalışmada total nötrofil ve immatür nötrofil sayısı ile I/T oranının normal olması halinde negatif prediktivite değerinin %100 olduğunu göstermiştir. Yapılan başka bir çalışmada, erken sepsiste I/T oranının sensitivitesini %86 spesifitesini de %68 bulmuşlardır (Kredit et al. 1992). Yenidoğanın normal nötrofil değerleri tablo 2.8 de gösterilmiştir (Monroe et al.1978).

Yenidoğanlarda total BK sayısının düşük ($<5000/\text{mm}^3$) olması; mutlak (PMNL $<1000/\text{mm}^3$) veya göreceli (PMNL $<5000/\text{mm}^3$) nötropeni olması; veya I/T oranının $\geq 0,3$ olması kanıtlanmış erken neonatal sepsis ihtimalinin yüksek olduğunu gösterir (Ng and

Lam 2010). I/T oranı enfeksiyon dışı durumlardan daha az etkilendiği için yenidoğan sepsisi tanısında toplam lökosit sayısına göre daha güvenilirdir. Bununla birlikte periferik yaymada immatür nötrofillerin doğru olarak sayılması da değerlendirmeyi yapan kişinin bilgi ve tecrübesine bağlıdır (Ng and Lam 2006; Chiesa et al. 2004; Newmanetal.2010;Edwards2011;Gerdes2004).

Tablo 2.8: Yenidoğanda Nötrofil Değerleri (mm³)

Yaş	Doğum	12 saat	24 saat	48 saat	72 saat	>120 s.
TNS	1800-5400	7800-14000	7200-12600	4200-9000	1800-7000	1800-7000
AGS	<1120	<1440	<1280	<800	<500	<500
I : T	<0,16	<0,16	<0,13	<0,13	<0,13	<0,12

TNS: Total nötrofil sayısı

AGS: İmmatür nötrofil sayısı

I: T: İmmatür/total nötrofil sayısı

(Monroe et al. 1978)

BK ile ilişkili göstergelerin değerlendirilmesi amacı ile ilk örneklerin doğumdan birkaç saat sonra alınması, doğumdan hemen sonra kan alınmış bebeklerde ise yaşamın 12-24. saatinde ikinci kez kan alınarak testlerin tekrarlanması önerilmektedir (Polin et al. 2005).

2.6.2.1.2. Nötrofil hacim, kondüktivite, skatter incelemesi

Yeni nesil tam kan sayımı ölçüm cihazları ile nötrofil hacim, kondüktivite (hücrenin iç yapısı), skatter (sitoplazmik granülarite ve nükleer yapı) incelemeleri yapılabilmekte ve periferik yayma incelemesine eşdeğer sonuçlar daha doğru ve değerlendiren kişinin bilgi ve deneyiminden bağımsız olarak daha objektif bulgulara varılabilmektedir. Neonatal sepsisin tanı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde etkin bulunmuştur (Çelik et al. 2012a; Çelik et al. 2012b). Tam kan sayımı için alınan kan örneğinden ölçüm yapıldığı için ek kan alınmasına gerek olmaması bir diğer avantajdır. “Moleküler Aktivitenin Efektif Modellenmesi Yöntemi” ile bu parametrelerin İL-6 ve CRP ile çeşitli kombinasyonunlarını içeren paneller oluşturulmuş ve tanısal etkinliğin arttığı

bulunmuştur (Çelik et al. 2012c). Bir diğer yeni nesil tam kan sayımı ölçüm cihazları ile nötrofil farklılaşması ve nükleer lobülarite değişiklikleri saptanarak ölçülebilen parametre delta nötrofil indeksidir (Nahm et al. 2008). Yenidoğan sepsisi tanı ve prognozunun belirlenmesinde etkin bulunmuştur (Lee et al. 2012).

2.6.2.1.3. Trombosit sayısı:

Trombosit sayısının düşük olması yenidoğan sepsisinin özgün olmayan ve geç bir bulgusudur (Ng PC. 2004). Umbilikal kateterler, asfiksi, mekanik ventilasyon, mekonyum aspirasyonu, kan değişimi ve Nekrotizan enterokolit (NEK) gibi sepsise yol açabilen durumlarda kültürler negatif olsa bile tek başına trombositopeni görülebileceği gibi maternal trombositopeni ve hipertansiyonda da trombositopeni gelişebilir. Bu nedenlerden dolayı, trombosit sayımı yenidoğan sepsisi tanısında çok güvenilir değildir (Thaver and Zaidi 2009; Ovalı 2007). Rodwell ve ark.'nın yenidoğan sepsisinin erken tanısı için geliştirdiği yedi parametrelilik hematolojik skorlama sisteminde 3 ve 3'ün üstündeki skorda sensitivite %96, spesifite %78 iken negatif prediktivite değeri de %99 bulunmuştur (Tablo 2.9) (Rodwell et al. 1998).

Tablo 2.9: Rodwell hematolojik skorlama sistemi

PARAMETRE	Anormal Değer	Skor
I/T nötrofil oranı	>0,2	1
Total PMN sayısı	Düşük veya yüksek	1
I/M nötrofil oranı	>0,3	1
İmmatür Lökosit Sayısı	Yüksek	1
Lökosit sayısı $\leq 5000 /\text{mm}^3$ veya Doğumda $\geq 25000 /\text{mm}^3$ (12-24 saatte $\geq 30000 /\text{mm}^3$) (2.günden sonra $\geq 21000 /\text{mm}^3$)	<5000 veya >250000	1
Nötrofillerde dejeneratif Değişiklikler	Vakuolizasyon, toksik garnülasyon ve döhle cisimcikleri	1
Trombosit sayısı	<150000/ mm^3	1

(Rodwell et al. 1998)

2.6.2.2. Akut Faz Reaktanları

Enfeksiyon veya doku hasarına karşı hızlı cevabın bir parçası olarak esas olarak karaciğerde yapılan endojen peptidlerdir. Bu proteinler hepatositlerin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden serum düzeylerinin yükselmesi en az birkaç saat almaktadır. Bir inflamatuvar uyarıdan sonra serum düzeyleri en önce (birkaç saat sonra) artan akut faz reaktanları CRP, PK ve SAA'dir (Arnon and Litmanovitz 2008). Bebeklerde CRP, fibrinojen, seruloplazmin, fibronektin, prealbumin, haptogloblin, serum amiloid A (SAA), prokalsitonin (PK), orosomukoid, lipopolisakkarid bağlayıcı protein, a1-antitripsin, laktoferrin, neopterin, inter-a inhibitor proteinler, granulosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), antitrombinin gibi çok sayıda akut faz reaktanı ile çalışmalar yapılmıştır (Çelik ve Erdeve 2013; Arnon and Litmanovit 2008; Alhan 2007).

2.6.2.2.1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

ESH'deki artış, fibrinojen düzeyinin artması ile ilişkili olarak daha geç dönemde görülür ve ESH'nin sensitivitesi düşüktür (Cengiz 2009). Yenidoğanlarda eritrosit sayısının göreceli olarak fazla olması, sedimentasyon hızının normal değerlerinin yaşamın ilk iki haftası içinde önemli ölçüde değişmesi, anemi gibi enflamasyon dışı faktörlerden etkilenmesi, ESH'deki artışın genellikle klinik bulgular ortaya çıktıktan 24-48 saat sonra görülmesi ve klinik düzelmeden uzun süre sonra ESH'nin normale dönmesi nedeniyle yenidoğan sepsisinin tanı ve izleminde ESH'nin değeri çok azdır (Chirico and Loda 2011; Chiesa et al. 2004). Coombs pozitif hemolitik anemisi olan bebeklerde de ESH'de belirgin artış olacağı da unutulmamalıdır (Cengiz 2009).

2.6.2.2.2. C-Reaktif Protein (CRP)

Yenidoğan sepsisinde en iyi çalışılmış akut faz reaktanı olup üretimi için major uyarıcı IL-6'dır (Polin et al.2005; Arnon and Litmanovitz 2008; Du Clos 2000). CRP inflamatuvar uyarının başlamasından 4-6 saat sonra salınır, 24-48. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır, yarı ömrü 19 saattir. Yapılan çalışmalarda CRP'nin duyarlılığının %35-96, özgüllüğünün %60-96 arasında olduğu bildirilmiştir (McWilliam and Riordan 2010; Köksal N ve ark.2007; Hengst 2003). Yenidoğanlarda serum CRP düzeyini yükselten

ana etken enfeksiyon olmakla birlikte maternal ateş, EMR, fetal distres, zor doğum, vakumla doğum ve perinatal asfiksi gibi bazı faktörler enfeksiyon olmaksızın CRP düzeyini yükseltebilir ve bu nedenle CRP'nin erken sepsis için spesifitesi düşüktür (Gerdes 2004; Arnon and Litmanovitz 2008; Çelik ve Erdeve 2013). Yenidoğanda normal serum CRP düzeyinin üst sınırı olarak sıklıkla 1mg/dl veya 5mg/dl önerilmektedir (Benitz 2010; Chirico 2011). 12-24 saat ara ile yapılan seri ölçümlerdeki artmış CRP yenidoğan enfeksiyonunu belirlemede en yararlı yöntemdir (Çelik et al, 2012d). Doğumdan hemen sonraki dönem hariç ardışık olarak CRP değerinin 1mg/dl'den düşük olmasının negatif prediktivite değeri %99'dur. Seri CRP ölçümlerinin negatif prediktif doğruluğu yüksek olduğu için CRP düzeyleri antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar verilmesinde de yardımcıdır (Polin et al 2012, Gerdes 2004).

2.6.2.2.3. Prokalsitonin (PK)

Prokalsitonin (PK), kalsitoninin öncül hormonu olan bir peptiddir, monosit ve hepatositlerden yapılır. PK ölçümünü sepsiste tarama testi olarak öneren çalışmalar vardır (Chiesa et al. 2004; Ng PC and Lam 2006). PK bakteri endotoksinleri ile temastan 4 saat sonra artmaya baslar, 6-8. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır ve en az 24 saat yüksek düzeyde kalır (Arnon and Litmanovitz 2008, Çelik et al. 2012b). PK düzeyinin 8,1mg/dl'nin üzerinde bulunmasının sepsis tanı kriteri olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (Haque KN. 2005). Enfeksiyon sırasında erken dönemde dolaşımdaki konsantrasyonunun artması nedeniyle erken tanıda CRP'den daha değerli bir enfeksiyon belirteçidir (Yu et al. 2010; Vouloumanou et al. 2011). Serum PK düzeyi, CRP düzeyinden daha önce artsa da PK'nin doğum sonrası fizyolojik olarak hızlı artışı erken sepsis tanısı için PK'nin değerini kısıtlamaktadır (Ng PC and Lam 2006; Arnon and Litmanovitz 2008). Ayrıca perinatal asfiksi, intrakranial kanama ve hipoksevide de serum PK konsantrasyonlarında artış olabilmektedir (Ng PC and Lam 2006). PK düzeyi erken sepsiste olduğu gibi geç sepsiste de artar . Erken ve geç neonatal sepsiste PK'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerlerinin oldukça yüksek olduğu , bazı çalışmalarda da bu değerlerin CRP, IL-6 ve IL-8'den daha yüksek olduğu gösterilmiştir(Chiesa et al. 1998; Verboon-Maciolek et al.2006; Resch et al. 2003; Çelik et al. 2012b)

Yapılan çalışmalarda yenidoğan sepsisi ve nozokomiyal enfeksiyonların belirlenmesindeki PK yanıtının duyarlılığı %75-100, özgüllüğü %65-80 olarak bildirilmektedir (Kordek et al. 2008; Brown and Nghiem 2009) Uygun antibiyotik tedavisinin başlanması ile serum düzeyi hızla azalmaya başlar ve iki ile üç gün içinde normale döner. IL-6'nın tersine hastalık şiddeti ile serum düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır (Verboon-Macioleket al.2006; Chiesa C, et al. 2003).

2.6.2.2.3. Serum Amiloid A (SAA)

Üzerinde çok çalışılan bir başka akut faz reaktanı da SAA dır ve yenidoğan sepsisi tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir. Doku zedelenmesi ve enfeksiyona yanıt olarak hepatositler, düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve monositlerden salınır. Nötrofillerden IL-8 salınımını uyarır ve daha birçok rolü vardır. SAA seviyesinde sepsisin başlamasından 8-24 saat sonra belirgin bir artış görülür (Arnon 2008). Vajinal doğumun SAA düzeyinde geçici bir artışa neden olması nedeniyle erken sepsis taramasındaki yeri sınırlıdır ancak geç sepsis için SAA'nin CRP'den daha güçlü bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (Arnon 2008). Çalışmalarda enfeksiyonun başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde SAA'nın duyarlılığının, CRP ve IL-6'dan daha fazla, özgüllüğünün hafif daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu nedenle SAA enfeksiyonun başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde CRP ve IL-6'dan daha güvenilir bir belirteçtir (Balk 2000; Morven 2002).

2.6.2.2.4. Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein (LBP)

LBP, CRP ve SAA'ya benzer bir akut faz reaktanıdır ve esas olarak karaciğerde yapılır. Bakterinin lipopolisakkaritine bağlanır ve oluşan bu yapı makrofajlardaki reseptörlerle etkileşip pro-enflamatuar yanıtı başlatır. LBP enfeksiyonun erken döneminde artan IL-6 ile daha geç dönemde artan CRP arasındaki tanısal boşluğu doldurabilir. Ayrıca fizyolojik, maternal ve obstetrik faktörlerden etkilenmemesi nedeniyle PK, CRP ve IL-6'dan daha üstün bir belirteç olduğu düşünülmektedir (Arnon 2008; Ng and Lam 2006).

2.6.2.3. Sitokinler

İnflamatuar cevabı düzenleyen protein, glikoprotein ve lipidlerdir (Polin et al. 2005). Sepsisli bebeklerin kanında interlokin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktor-[alfa] (TNF-[alfa]), solubl IL-2 reseptör, solubl intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), solubl TNF-[alfa] reseptör, E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör GM-CSF ve G-CSF gibi çok sayıdaki sitokin artmış olduğu gösterilmiştir (Edwards and Baker 2003; Stoll 2011). Bazı sitokinlerin yenidoğan sepsisinin tanısında oldukça yararlı oldukları saptanmıştır (Polin et al. 2012; Gerdes 2004).

IL-6 düzeyinin 70 pikogram/ml'nin üzerinde bulunmasının sepsis tanı kriteri olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Patojene maruz kalımdan sonra IL-6 hızla artar ve CRP'den önce yükselir. Ancak IL-6'nın doğum sonrası düzeylerinde fizyolojik dalgalanmalar olduğu, doğum sonrası ilk 48 saat içerisindeki düzeyinin gebelik yaşından etkilendiği, doğum sonrası sensitivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir. Antibiyoterapi başladıktan sonra inflamatuvar cevap azaldıkça IL-6 düzeyi hızla (genellikle 24 saat içerisinde) normal düzeylerine döner. Bu nedenle IL-6'nın CRP gibi geç ve daha spesifik bir belirteç ile birlikte kullanılması gerektiği düşünülmektedir (Ng and Lam 2006; Arnon 2008; Gerdes 2004; Haque 2005).

Üzerinde çok sayıda çalışma yapılan bir diğer kemokin ise IL-8 dir. IL-8 de IL-6 gibi enfeksiyonun başlamasından bir-üç saat sonra artar ve yarı ömrü dört saatten kısadır (Lam and Ng 2008; Arnon and Litmanovitz 2008). Enfeksiyonun erken evresinde IL-8'in belirteç olarak kullanıldığı birçok çalışma vardır (Franz et al. 2004; Horisberger et al. 2004; Dembinski et al. 2002). Erken neonatal sepsiste ilk altı saatte IL-8'in duyarlılığı (%71) CRP'den (%14) daha yüksektir (Orlikowsky et al. 2004). Dolaşımdaki IL-8 düzeyleri gebelik haftasından ve bebeğin postnatal yaşından etkilenmemektedir. Hem erken hem de geç başlangıçlı sepsislerde IL-8 ve IL8 mRNA konsantrasyonları enfekte bebeklerde enfekte olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (Ng 2004; Franz et al. 2004; Stoll 2011).

TNF alfa (kaşektin), IL-6 yı uyaran bir proinflamatuvar sitokinidir ve inflamasyonda immünolojik bir çok rolü vardır. TNF alfa ENS'te yüksek bulunmuştur. (Tripathi and Malik 2010). Antiinflamatuvar sitokinlerden olan IL-10 ve TGF- β (transforming growth factor β) enfeksiyon durumunda aşırı inflamatuvar yanıt verilmesinin önlenmesinde görevlidirler (Ng et al 2006). Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar ile yapılan bir çalışmada IL-10'nun TNF- α 'ya oranındaki artışın şiddetli enfeksiyon ile ilişkili olduğu, prognoz ile ilişkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir (Ng et al 2003). Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtın yoğun olması enfeksiyonun şiddetli olduğunu gösterir ve hastalığın başlangıcında yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu gelişeceğinin habercisi olabilir (Ng et al. 2006). Günümüzde erken ve geç sepsiste belirteç olarak birçok kemokinle ilgili çalışmalar sürmektedir.

2.6.2.4. Hücre Yüzey Antijenleri

Bakteriyel enfeksiyonlar esnasında aktive lökositlerde CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonu artar (Ng and Lam 2006; Arnon and Litmanovitz 2008). Nötrofillerin mikrobiyal ürünler ile temasını izleyen birkaç dakika içerisinde ekspresyonu belirgin olarak artabildiğinden CD11b'nin erken uyarı belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Nötrofil veya monosit CD11b/CD18'inin günlük ölçümünün sepsis için klinik şüphe uyanmadan önce vakaları tanımlayabileceği bildirilmiştir (Turunen et al. 2005). Enfeksiyona cevap olarak ekspresyonunda belirgin artış olan CD64'un erken ve gec neonatal sepsis tanısı için sensitivitesinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Ng et al. 2002, 2004).

Sitokinler ve lökosit yüzey antijenlerinin ölçümü; testlerin sensitivitesinin düşük olması, tanı koydurucu sınırların belirlenememiş olması, ileri teknoloji gerektirmeleri gibi nedenlerle rutin olarak önerilmemektedir (Ng and Lam 20006, Arısoy 2010).

2.6.2.5. Bakteri genomlarının ölçümü

Sepsiste mikrobiyolojik kültürlerde bakterinin üretilmesi altın standarttır ancak bakterinin üremesi için en az 48-72 saatlik bir süre gerekmektedir. Antibiyoterapi başlarken etken bakterinin bilinmesi tedavi başarısını artırır ve bebeğin gereksiz ilaç almasını önler. Bu nedenle enfeksiyon tanısında bazı moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Bunların başlıcaları etken bakteriler için FISH (florescence in situ hybridisation), PCR (polymerase chain reaction) ve kemokinlere ait mRNA'ların saptanması yöntemleridir (Chirico and Loda 2011; Peters et al. 2006; Rantakokko-Jalava 2002; Petrakou et al. 2007). FISH yöntemiyle bakteriler için 18 saatte, maya mantarları için 42 saatte enfeksiyon etkenin belirlenebildiği gösterilmiştir (Peters 2006). Geniş aralık PCR yöntemiyle patojene ait genetik materyal doğrudan saptanabilmektedir. Bu yöntem ile özellikle steril doku sıvılarında enfeksiyon etkenleri gösterilebilir. PCR'nin kan kültürüne göre avantajları hızlı (birkaç saat içinde) sonuç elde edilebilmesi ve 0.2-0.3 ml kadar az kan volümü ile tanı konulabilmesidir (Arnon and Litmanovitz 2008).

2.6.2.6. Radyolojik incelemeler:

Akciğer grafisi solunum problemi olan (RDS/ apne) vakalarda çekilmelidir. Abdominal grafi NEK' in tanısında çekilmelidir (Tripathi and Malik 2010).

2.6.3. Tarama Panelleri ve Yaklaşım

Yenidoğan sepsisinin erken ve kesin tanısı için rutin laboratuvar incelemeleri ile yeni geliştirilen yöntemler birleştirilerek bazı tarama panelleri geliştirilmiştir. Tarama panellerinde standart incelemelere (kan, BOS, idrar kültürleri, akciğer filmi) ek olarak lökosit sayı ve oranları (total beyaz hücre, polimorfonükleer lökosit ve lenfosit sayıları, mutlak nötrofil sayısı, immatür nötrofil sayısı, İ/T oranı), trombosit sayısı, akut faz reaktanları ve sitokin düzeyleri bulunabilir.

Yenidoğan sepsisinin dışlanması yüksek negatif prediktiviteye sahip sonuçlara ulaşmak amacıyla, beyazküre göstergeleri ile CRP'nin birlikte kullanımını öneren yaklaşımlar oluşturulmuştur. Erken sepsis taraması amaçlı bu yaklaşımlarda BK ve nötrofil

sayıları, immatür/total nötrofil oranı ve CRP düzeyi puanlanmakta ve ortaya çıkan toplam puana göre sepsis açısından değerlendirme yapılmaktadır (Tablo 2.10)(Gerdes 2004; Polin et al. 2005)

Tablo 2.10: Erken yenidoğan sepsisi taraması için önerilen puanlama

Test	Puan*
Toplam beyazküre <7,500/µl ya da >40,000/µl	1
Kesin (absolü) nötrofil sayısı <1,750/µl.	1
İmmatür/total nötrofil oranı ≥0.20	1
İmmatür/total nötrofil oranı ≥0.40	2
CRP + (≥1 mg/dl)	1
CRP + (≥5 mg/dl)	2

* ≥2 puan değerlendirmenin sepsis varlığı yönünde gösterir.

(Gerdes 2004)

Erken neonatal sepsis olasılığıyla değerlendirilen bir yenidoğanda, tam kan sayımı, CRP, kan kültürü istenmeli, LP yapılmalı, solunum sorunu varsa akciğer filmi çekilmeli ve antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır. Bebeğe sepsis için yapılan lökosit, nötrofil, İ/T oranı, LP ve CRP değerlendirmeleri normal, 24 saatlik izlemde sepsis düşündürülen belirti ve bulgular yatışıyor ya da izlemde belirti ve bulguları açıklayacak enfeksiyon dışı bir durum tespit edilir ve kültürlerde üreme yoksa, sepsis olasılığı düşüktür. Bu bebekte başlanmış olan antibiyotik tedavisine 48 saatin sonunda son verilir. Öte yandan, laboratuvar ve klinik seyir sepsisle uyumlu ya da kültürde üreme varsa antibiyotik tedavisi 7-10 güne, menenjit de varsa 14-21 güne tamamlanır. Bebek semptomsuz ancak risk etmenleri olması nedeni ile sepsis şüphesi varsa lökosit, nötrofil, İ/T oranı ve CRP değerlendirmeleri yapılmalı, gebelik yaşına ve risk etmeninin koryoamniyonit olup olmamasına bağlı olarak tedavi edilmelidir (Satar ve Arısoy, TND 2014; Cengiz 2009). Bunun gibi CRP ile İ/T oranının birlikte kullanılmasını öneren tarama panellerinde negatif prediktivite artmış ancak pozitif prediktivite ve sensitivite istenilen düzeye ulaşmamıştır. Geç ve çok geç sepsisler için yapılan tarama testlerinin sonuçları değerlendirilirken bebeğin yaşı da göz önünde bulundurulmalıdır (Cengiz 2009).

2.7. Ayırıcı Tanı

Yenidoğan sepsisinde belirti ve bulguları bu hastalığa özgü olmadığından, enfeksiyon dışı pek çok durum benzer klinik belirti ve bulgular gösterebilir. Yenidoğan sepsisin ayırıcı tanısı kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, hematolojik, metabolik, nörolojik ve solunum yolu hastalıkları ile yapılmalıdır.

Solunum yolu hastalıkları; respiratuar distress sendromu (RDS), aspirasyon pnömonisi, akciğer hipoplazisi, trakeoozefagial fistul, yenidoğanın geçici takipnesi.

Kardiyovasküler hastalıkları: Konjenital kalp hastalıkları, persistan pulmoner hipertansiyon, miyokardit.

Gastrointestinal hastalıklar: Spontan gastrointestinal perforasyon, gastrointestinal sistemin yapısal anomalileri, nekrotizan enterokolit.

Hematolojik hastalıklar: İmmun trombositopeni, immün notropeni, ağır anemi, konjenital lösemi, herediter kanama diyatezleri, purpura fulminans, adrenal kanama.

Nörolojik hastalıklar: İntrakranial kanama, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), annenin ilaç bağımlılığı.

Metabolik hastalıklar: Doğustan metabolizma hastalıkları (üre siklus defektleri, organik asidemiler, galaktozemi), hipoglisemi, adrenal yetmezlik (Saez-Llorens X and McCracken 2004; Öztürk 2004; Stoll 2011).

2.8. TEDAVİ

2.8.1. Antibiyotik tedavisi

Klinik semptom ve bulguları sepsis düşündüren bir yenidoğanda tanıya yönelik incelemeler yapıldıktan ve kültürler alındıktan sonra hemen intravenöz yolla ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Risk faktörleri bulunan ancak henüz asemptomatik olan bir yenidoğana kültür sonuçları beklenirken tarama testleri anormal bulunduğunda ampirik antibiyotik tedavisi başlanması gerekebilir (Gardner 2009; Edwards and Baker 2004; Edwards 2011; Gerdes 2004). Neonatal sepsis tedavisinde kullanılacak ajanlar

bebeğin semptom ve bulgularının başladığı zaman (gestasyonel yaş, postnatal yaş), enfeksiyon ajanının kazanıldığı ortam (doğum kanalı, hastane veya toplum, kateter varlığı), altta yatan malformasyon varlığı, paojen ile ilgili özellikler (lokal görülme sıklığı, antibiyotiklere duyarlılığı), antibiyotik ile ilgili özellikler (SSS'e penetrasyonu, güvenlik profili, yenidoğanda kullanımı) ve varsa enfeksiyon odağı göz önünde bulundurularak buna göre seçilmelidir (Edwards and Baker 2004; Polin et al. 2012; Sherlock 2009). Antibakteriyel spektrumun genişletilmesi ve antibiyotiklerin sinerjistik etkilerinden yararlanabilmek için ikili antibiyoterapi başlanmalıdır. Tek antibiyotik kullanıldığında dirençli suşların ortaya çıkma ihtimali artar. Aynı zamanda tek bir antibiyotikle bakterisidal aktivite için daha yüksek doz ihtiyacı olması, yüksek doza bağlı toksisite riskini de arttıracaktır. Ayrıca yenidoğanda böbrek ve karaciğer immatür olduğu için antibiyotikler özenle seçilmelidir (Öztürk 2004, Gerdes 2004). İki veya üç günlük ampirik antibiyotik tedavisinden sonra kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi düzenlenir. Klinik bulguları iyi olan bir bebekte kültürlerde üreme olmazsa antibiyotik tedavisi kesilmelidir. Gereksiz yere antibiyotik tedavisinin sürmesi dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonuna yol açar. Ancak bebekte pnömoni varsa veya fizik muayene bulguları sepsisle uyumluysa, kültürde üreme olmasa bile antibiyotik tedavisine devam edilmelidir (Köksal 2005). Yenidoğanın bazı bakteriyel enfeksiyonlarında önerilen ampirik tedaviler tablo 2.11 de gösterilmiştir (Cengiz 2009).

Yenidoğanın enfeksiyonlarında önerilen tedavi süreleri hastanın kliniğine bağlı olmakla birlikte pnömonide 10-14 gün, septisemide 7-10 gün, idrar yolu enfeksiyonunda 7-10 gün, menenjitte 14-21 gün, deri enfeksiyonunda 5 gün, konjonktivite 5-7 gün, ağız yaralarında 7-10 gündür (Satar ve Arısoy, TND, 2014).

Tablo-2.11: Yenidoğan sepsisinde önerilen ampirik tedaviler

Bakteriyel enfeksiyon	Önerilen tedavi	Alternatif tedavi
Erken sepsis	Ampisilin + Gentamisin	Ampisilin + Sefotaksim
Geç sepsis (Toplum kaynaklı)	Ampisilin + Gentamisin	Ampisilin + Sefotaksim
Geç sepsis (Hastane kaynaklı)	Vankomisin + Gentamisin Vankomisin+Amikasin	Vankomisin + Seftazidim
Erken menenjit	Ampisilin + Sefotaksim	Ampisilin + Gentamisin
Geç menenjit	Ampisilin + Sefotaksim	Ampisilin + Gentamisin Veya Vankomisin + Sefotaksim (veya Seftazidim) ± Aminoglikozid
Erken pnömoni	Ampisilin + Gentamisin	Ampisilin + Sefotaksim
Nozokomiyal pnömoni	Vankomisin + Sefotaksim	Vankomisin + Seftazidim

(Cengiz,2009)

Erken sepsisin ampirik tedavisinde hem gram pozitif hem gram negatif patojenlere karşı etki etmesi beklenen bir antibiyotik kombinasyonu uygulanmalıdır. Erken sepsise en sık neden olan patojenler GBS ve E. coli olduğundan; stafilokoklar, hastaneden kazanılmış çoklu ilaç direncine sahip gram negatif bakteriler, anaerob bakteriler ve funguslar erken sepsisin nadir etkenleri olduklarından erken sepsis için ampirik tedaviye ampisilin ve bir aminoglikozit (gentamisin veya amikasin) ile başlanmalıdır (Behjati et al. 2012,Edwards 2011; Müller et al 2011). Ampisilin GBS'ler, L. monocytogenes, proteus suşlarına, enterokokların çoğuna ve E. coli suşlarının yaklaşık olarak yarısına, aminoglikozidler ise bazı "Enterobacteriaceae" türlerine (E. coli, Klebsiella, enterobakter ve proteus suşlarının çoğuna) ve Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)'ya karşı etkilidir (Polin et

al. 2005, Stoll 2011). *L. monocytogenes* için tek başına ampisilin ve GBS için penisilin veya ampisilin uygun ilaçlardır. Gram negatif enterik bakterilerle gelişen sepsiste ampisilin ile birlikte bir aminoglikozit veya üçüncü kuşak bir sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) kullanılmalıdır (Stoll 2011, AAP 2009). Aminoglikozitler ototoksik ve nefrotoksik ilaçlardır. Yenidoğan sepsisi tedavisinde kullanılabilir sefotaksim dahil üçüncü kuşak sefalosporinlerin toksik etkileri aminoglikozitlere göre daha az olmakla birlikte dirençli bakteri suşlarının gelişimini önlemek için sepsisin ampirik tedavisinde rutin olarak üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanılması önerilmemektedir (Edwards 2004, 2012; Stoll 2011). Sefotaksim kullanıldığı kombinasyon ile aminoglikozitlerin kullanıldığı kombinasyonlara göre serum ve BOS'ta daha yüksek bakterisidal konsantrasyonlar sağlandığı için bakteriyel menenjit varlığında ampisilin ve aminoglikozit kombinasyonu yerine ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir (Stoll 2011). Sefotaksim aminoglikozitlere dirençli gram negatif bakteriler için de uygun bir alternatiftir. Ancak sefalosporinlerin hiçbiri enterokoklara ve *L. monocytogenes*'e karşı etkili değildir ve hiçbir sefalosporin yenidoğan sepsisin ampirik tedavisinde kesinlikle tek başına kullanılmamalıdır (Saez-Llorens and McCracken 2004; Stoll 2011). Klinik bulguları sepsisle uyumlu olan bir bebekte, kan kültüründe üreme olmaması durumunda tanının sepsis olduğu kabul edilerek gerekli tedavi tamamlanmalıdır (Polin et al. 2005). Tedaviye yanıt bebeğin belirti ve bulgularına ek olarak laboratuvar tetkikleri ile de takip edilmelidir. Tedaviye başladıktan sonraki 24-48 saat içerisinde bebeğin belirti ve bulgularında düzelme olması, BK sayısı, I/T nötrofil oranı ve CRP düzeylerinin tedavinin normalleşmeye başlaması tedaviye uygun yanıt alındığını gösterir. Kan akımı enfeksiyonlarında tedaviye başladıktan 24-48 saat sonra alınan kan kültürü negatif olmalıdır. Kültür sonuçlarına göre kullanılan antibiyotiklerde değişiklik yapılması gerekebilir (Edwards 2004,2012; Stoll 2011).

Geç başlangıçlı toplum kaynaklı sepsisli yenidoğan bebekler için de ampisilin ve aminoglikozid (genellikle gentamisin) kombine tedavisi uygundur. Hastanede yatan bebeklerde gelişen nozokomiyal enfeksiyonların etkenleri genellikle stafilokoklar, bazı "Enterobacteriaceae" türleri, pseudomonas türleri, enterokoklar ve kandida türleri

özellikle de *Candida albicans*'tir (Rao and Ali 2005; Stoll 2011). Hemen hemen tüm Stafilokoklar penisilinaz ürettiklerinden penisilin ve ampisiline dirençli oldukları için bunların yerine antistafilokokal etkinliği olan bir antibiyotik tercih edilmelidir. Bu nedenle hastanede yatan bebeklerde gelişen geç sepsiste vankomisin ile birlikte gentamisin (veya amikasin) veya vankomisin ile birlikte seftazidim başlanmalı, tedavi süresi 10-14 gün olarak planlanmalıdır (Edwards and Baker 2004). Vankomisin, metisiline dirençli olanlar ile birlikte KNS lere ve Staf. aureus'a, yanı sıra GBS'lere, enterokoklara ve *S. viridans*'a etkilidir. Üçüncü kuşak sefalosporinler BOS'a geçişi ve gram negatif organizmalara karşı antimikrobiyal aktivitesi mükemmeldir. Sefotaksim geniş spektrumlu bir antibiyotiktir, toksitesi az olduğunda dolayı kullanılmalıdır. Seftriakson albuminden bilirübini ayırdığından, hipoprotobinemi ve kanamaya neden olduğundan dolayı yaygın olarak kullanılmaz (Tripathi and Malik 2010).

Pseudomonas sepsisinde piperasilin, tikarsilin, karbenisilin veya seftazidimden biri bir aminoglikozit ile birlikte kullanılmalıdır (Polin et al.2012; Stoll 2011). Anaerob enfeksiyonlarda klindamisin, piperasilin veya metronidazol tedavi ilaçları arasında yer almalıdır (Edwards and Baker 2004, Stoll 2011). Aztreonam, meropenem ve imipenem gibi antibiyotikler de sepsis tedavisinde kullanılmaktadır. Meropenem, MRSA ve enterokok dışındaki çoğu bakterilere karşı etkili iken aztreonam gram negatif organizmalara karşı etkilidir. İmipenem genellikle kullanımı sonrasında nöbet insidansını arttırdığı bildirildiğinden dolayı yenidoğanlarda kaçınılmalıdır. Son yapılan çalışmalara göre bu antibiyotiklerin ampirik kullanımından kaçınılmalıdır (Tripathi and Malik 2010; Lutsar et al. 2011).

Sistemik fungal enfeksiyonlar için başlıca risk faktörleri prematürelilik, çok düşük doğum ağırlığı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, invaziv işlemler ve parenteral hiperalimentasyondur. Yenidoğanda sistemik fungal enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç amfoterisin B'dir (Lollis and Bradshaw 2014; Austin and McGuire 2013;Stoll 2011). Geç sepsiste de tedaviye yanıt klinik bulgular ve tarama testleri (BK göstergeleri ve CRP duzeyleri) ile takip edilmelidir. Antimikrobiyal tedaviye

başlandıktan 24-48 saat sonra kan kültürü alınarak bakteriyeminin düzelip düzelmediği kontrol edilmelidir (Gerdes 2004).

Bakteriyel menenjitin yenidoğan döneminde en sık etkenleri GBS'ler ve E. coli'dir. Bu iki bakteri yenidoğan menenjitlerinin yaklaşık olarak %70'inin nedenidir. Gram negatif enterik basiller, L. monocytogenes ve enterokoklar da önemli menenjit etkenleridir. H. influenzae, S. pneumoniae ve S. epidermidis de yenidoğanda menenjitin nedeni olabilir (Polin et al. 2005). Hem erken hem geç menenjitlerde ampisilin ile birlikte sefotaksim veya ampisilin ile birlikte gentamisin önerilir (Edwards and Baker 2004; Gerdes 2004). Geç menenjitler için alternatif tedavi bir aminoglikozitin eklenmesi veya vankomisin ile birlikte sefotaksim (veya seftazidim) tedavisidir. Spesifik patojen saptandığında ve antibiyotik duyarlılık sonuçları saptandığında antimikrobiyal tedavi uygun şekilde düzenlenmelidir. GBS ve L. monocytogenes menenjitlerinde ampisilin tek başına veya gentamisin ile birlikte kullanılması, E. coli ve diğer enterobacteriaceae türleri ile gelişen menenjitlerde sefotaksim tek başına veya bir aminoglikozitle birlikte kullanılması önerilir (Polin et al. 2005,2012; Garges et al. 2006). P. aeruginosa menenjiti seftazidim ve aminoglikozit ile tedavi edilmelidir. Enterokok menenjiti için ampisilin ve bir aminoglikozit, enterokok ampisiline dirençli ise vankomisin ve gentamisin kullanılmalıdır (Garges et al. 2006). Yenidoğan menenjitinde tedavi süresi 14-21 gündür. Tedavi süresi kanıtlanmış gram pozitif bakteriyel menenjitlerde en az 14 gün, gram negatif bakterilerle gelişen menenjitlerde en az 21 gün olmalıdır (Garges et al. 2006; Stoll 2011).

Yaşamın ilk haftasında gelişen pnömoni için ampisilin ve bir aminoglikozit ya da sefotaksim kombinasyonu uygulanmalıdır (Stoll 2011). Nozokomiyal pnömonide ampirik olarak vankomisin ve üçüncü kuşak bir sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) kullanılmalıdır (Gerdes 2004, Stoll 2011).

Kemik ve eklem enfeksiyonlarında 3 -6 hafta süreyle vankomisin ve gentamisin veya vankomisin ve sefotaksim kombine tedavisi önerilir (Saez-Llorens and McCracken 2004, Edwards and Baker 2004). Çoklu ilaç direncine sahip gram negatif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda meropenem, imipenem, sefepim veya siprofloksasinin kullanılması gerekli olabilir ancak son çalışmalarda önerilmemektedir (Edwards 2012; Lutsar et al 2013; Geneviève Du Pont-Thibodeau et al. 2014).

Hastanede yatan yenidoğanlarda kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonuna (CRBSI) en sık KNS neden olur. Buna rağmen, kateter yerleştirilmesi sırasında profilaktik sistemik antibiyotik kullanımının CRBSI riskini azalttığı gösterilmemiştir. Yapılan bir çalışmada; vankomisin-heparin lock solüsyonunun profilaktik kullanımının uzun süreli santral kateterli yüksek riskli yenidoğanlarda CRBSI' nin insidansını önemli ölçüde azalttığı ve vankomisin direnci gelişmediği fakat asemptomatik hipoglisemi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Garland et al.2005).

2.8.2. Destek ve Yardımcı Tedavi

Sepsiste destekleyici tedavi çok önemlidir. Hastanın enteral veya parenteral yolla beslenmesi sürdürülmeli, elektrolit ve glukoz düzeyleri normal sınırlarında tutulmalı, asidoz ve hipovolemi önlenmeli, şok erken tanımlanarak sıvı tedavisine ek olarak inotropik ajanlarla tedavi edilmelidir (Stoll 2011; Satar ve Arısoy, TND 2014). Hipoksi düzeltilmeli, gerektiğinde solunum cihazı kullanılmalıdır (Stoll 2011; Gerdes 2004). Konvülsiyon varsa antikonvülsif tedavi uygulanmalı ve konvülsiyon nedeni bulunmalıdır. Dissemine intravasküler koagülasyon gelişmişse taze donmuş plazma, trombosit veya eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Adrenal yetmezlik durumunda kortikosteroid kullanılmalıdır (Stoll 2011).

Prematürelde, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde enfeksiyon veya sepsis profilaksisi için rutin intravenöz immunglobulin (IVIG) uygulaması önerilmemektedir (Ohlsson and Lacy 2004, Akdağ et al. 2014). Yenidoğan sepsisinde IVIG tedavisinin yararlı olduğu

yönünde bulgular varsa da, IVIG tedavisinin yenidoğan sepsisinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanamamıştır (Stoll 2011; Satar ve Arısoy, TND 2014).

Yenidoğan sepsisinin tedavisinde granülosit transfüzyonu veya G-CSF uygulanmasının da laktoferrin kullanımının da yararlı olduğu gösterilememiştir (Gerdes 2004; Mohan and Abrams 2009). Pentoksifilin özellikle gram negatif enfeksiyonlarda salınımı artıran TNF- α nın inhibisyonuna neden olur. Sınırlı çalışmalarda sepsis mortalitesini azalttığı gösterilmiştir (Lauterbach et al. 1999). Ancak rutin kullanımının önerilmesi için daha büyük çalışmalara gerek vardır (Satar ve Arısoy, TND 2014). Yapılan çalışmalarda taze donmuş plazma ve kan transfüzyonlarının sepsiste ve septik şokta etkili olduğu bildirilse de enfeksiyon bulaşma riski ve graft versus host hastalığı riski unutulmamalıdır (Satar 2012; Mohan and Brocklehurst 2003; Tarnow-Mordi et al. 2010; Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group. 1996).

Neonatal sepsiste destek tedavisi özeti;

- ✓ Monitorizasyon
- ✓ Damar yolu açılması
- ✓ Solunum desteği
- ✓ Isı kontrolü
- ✓ Tansiyonun stabil tutulması
- ✓ Asit - baz, elektrolit dengesinin sağlanması
- ✓ Ventilator desteği
- ✓ Total parenteral nütrasyon
- ✓ Yeterli kalori alımı
- ✓ Volum desteği ve inotropik ajanlarla şokla mücadele yapılmalıdır.
- ✓ Antikonvülzan
- ✓ Kortikosteroid (uygunsuz ADH gelirse)
- ✓ Trombosit suspansiyonu, eritrosit suspansiyonu. (DIC gelişirse)

2.9. Korunma

Prenatal tanısal yöntemlerin geliştirilmesi, prenatal bakımın iyileştirilmesi, riskli gebeliklerin takibinin daha iyi yapılması ile yenidoğan enfeksiyonları önemli oranda azalmıştır. Annede koriyoamniyonitten şüphelenildiğinde doğumdan önce tedavi başlanması, bebeğin erken doğurtulması ve selektif intrapartum kemoproflaksi önerilmektedir. Böylece başta GBS enfeksiyonu olmak üzere ampisiline duyarlı bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda mortalite ve morbidite oranlarının azaldığı görülmüştür. Tüm gebelerin GBS varlığı açısından 35-37. gebelik haftasında taranması ile vajinal ve rektal kültürlerin alınması önerilmektedir (Lookwood 1995). GBS pozitif kadınlara doğum eylemi başladığında veya EMR geliştiğinde intrapartum antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Kültür alınmamış kadınlarda risk faktörleri (preterm eylemin başlaması, 18 saatten uzun EMR, maternal ateş yüksekliği) varlığında intrapartum antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (Stoll BJ Nelson 2011, Ovalı 2007).

Yenidoğan derisi patojenlere karşı önemli bir mekanik bariyer olduğundan tüm yenidoğanların cilt bakımına özen gösterilmelidir. Her bebeğe ait bir steteskop bulunmalıdır. Entübasyon, umbilikal kateterizasyon, periferel santral kateter yerleştirilmesi, intravenöz kanülasyon, lumbal ponksiyon gibi uygulamalarda aseptik cerrahi teknikler kullanılmalıdır. İnvasküler kateterlerin bakımı uygun şekilde ve düzenli olarak yapılmalıdır. Kateterin 21 günden daha uzun süre kalması sepsis riskini önemli derecede artırmaktadır. Bu nedenle kateter ihtiyacı yoksa mümkün olan en kısa sürede kateterler çıkartılmalıdır (Satar ve Arısoy, TND 2014). Gastrointestinal kanalda patojen bakteri kolonizasyonunun önüne geçmek için erken enteral beslenmeye geçilmeli, anne sütü ile beslenme özendirilmelidir. Uygun hemşire-hasta oranı sağlanmalı, aşırı kalabalıktan sakınılmalıdır.

Ayrıca yoğunbakım ünitelerinde enfeksiyon önleme tedbirlerinin katı bir şekilde uygulanmalıdır. Bu önlemler arasında en önemli ve etkilisi el yıkamadır. El yıkama enfeksiyona karşı mücadelede anahtar role sahiptir. Bu yüzden etkili el yıkama için

oluşturulan kılavuzlara uyulmalıdır. Heksaklorofenli sabun solusyonları gram (+) bakterilere, çeşitli iyot preparatları; örneğin % 0.5 iyotlu klorheksidin gram (-) bakterilere karşı etkilidir. Servise girmeden önce eller dirseklere kadar 2 dakika, hastadan hastaya geğerken ise 15 saniye süreyle yıkanmalıdır. Enfekte bebekler için izolasyon teknikleri uygulanmalıdır. Yoğun bakım personeline düzenli eğitimler verilerek el yıkama alışkanlığı geliştirilmelidir (Stoll 2011, Satar ve Arısoy;TND 2014)

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız 01.01.2013- 01.09.2014 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde sepsis tanısı alan bebeklerin tanı ve tedavi yönetimine yol göstermesi açısından risk faktörlerinin, klinik ve mikrobiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amacı ile retrospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya kültür pozitif (kanıtlanmış) sepsis tanısı alan ve klinik sepsis tanısı alıp tedavi gören olgular dahil edildi. Sepsis şüphesi olan olgular (klinik bulgusu olmayan ya da klinik bulgusu olup risk faktörü ve/veya laboratuvar ile desteklenemeyen) çalışmaya dahil edilmedi.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı (Tarih 30.09.2014, sayı: 71522473/050.01.04/92).

Hastaların dosyaları hastane müdürü ve başhekimden onay alınarak hastane arşivinde incelendi.

Hasta dosyalarından:

1. Hasta bilgileri: Cinsiyeti, doğum şekli, doğum haftası, doğum ağırlığı, sepsis başlangıç zamanı, risk faktörleri, prenatal özellik varlığı
 - a. Doğum haftasına göre term (≥ 37) ve preterm (< 37) olarak sınıflandırıldı.
 - b. Doğum ağırlıkları > 2500 gr, 2499-1500 gr, 1499-1000 gr, < 1000 gr olarak sınıflandırıldı.
 - c. Sepsis başlangıç zamanına göre ilk 72 saat içinde erken sepsis, 72 saatten sonra gelişenler geç sepsis, prematür bebeklerde hastanede yatışının 28. gününden sonra tanı alanlar çok geç sepsis olarak kabul edildi.
 - d. Risk faktörleri; erken membran rüptürü varlığı, korioamnionit varlığı, gebelikte üriner sistem enfeksiyonu, preeklampsi, eklampsi varlığı, sigara kullanımı, resüsitasyon varlığı, kateter uygulaması ve süresi, mekanik

ventilatör uygulaması ve süresi, total parenteral nütrisyon süresi, küvözde kalma süresi, ekstra invaziv girişim varlığı incelenip kaydedildi.

2. Tanı anındaki klinik özellikler: Siyanoz, apne, Respiratuar Distres Semptomları (RDS), yenidoğan reflekslerinde azalma, hipotoni, oral alım azlığı, gastrointestinal sistem bulgusu, ateş, hipotermi, kapiller dolun zamanında uzama (>3 sn), taşikardi, bradikardi, ikter, pnömoni, mekonyum boyalı ve/veya mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), iatrojenik (damaryolu/kateter yeri kızarıklığı, şişliği) özellikler kaydedildi.
3. Tanı anındaki laboratuvar parametreleri: Hemoglobün (g/dl), Beyazküre sayısı (/mm³), Lenfosit sayısı(/mm³), Nötrofil sayısı(/mm³), Hematokrit(%) (Htc), Platelet sayısı (/mm³), Mean Platelet Volüm (fl) (MPV), C-Reaktif Protein (mg/dl) (CRP), Prokalsitonin (ng/ml) (PK) değerleri ve kan gazında metabolik asidoz varlığı kaydedildi. Tam kan sayımı parametreleri tam otomatik kan sayım cihazında çalışıldı. CRP ve Prokalsitonin düzeyleri için her kan örneği santrifüj edilerek (6000 devirde 5 dakika) serumları ayrıldı. Serum CRP konsantrasyonları nefelometrik yöntemle (Siemens BN II, ABD) mg/L olarak, serum PK konsantrasyonları fluorimetric immunoassay yöntemi ile (VIDAS/miniVIDAS, Biomerieux, ABD) ng/L olarak belirlendi.
4. Kültür sonuçları: Örneklerin uygun koşullarda periferik damar ve göbük kateterlerinden alınarak (BacT/ALERT 3D (biomerieux) vasatlara ekilmesi ile elde edilmiştir. Üretilen mikroorganizmaların kanlı agar, çikolata agar, EMB besi yerlerine pasajları yapılmıştır. Vasatlar BacT/ALERT (Becton Dickinson, USA) hemokültür cihazının etüvüne konuldu. Konvansiyonel yöntemlerle yapılan identifikasyonlar, gerektiğinde API (bioMerieux) kitleriyle de doğrulanmıştır. Üreyen şişeden direkt gram yöntemiyle boyama yapıldı. Üretilen mikroorganizmaların türüne göre, antibiyotik duyarlılıkları ve dirençleri Disk Difüzyon yöntemi ile (Vitek 2 Compact, ABD) tespit edilmiştir. Kan kültürü

testlerinin sonuçları hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarındaki kayıtlardan incelenmiştir. Koagülaz negatif stafillokok (KNS) suşlarının primer kan dolaşımı etkeni olarak kabul edilebilmesi için farklı alanlardan alınmış iki veya daha fazla kan kültüründe aynı morfolojik tip veya türde KNS üremesi veya tek kan kültüründe (periferik damaryolu veya kateterden alınan kan kültürü) KNS üremesi durumunda, kan kültüründe üremesi olan hastada, infeksiyon varlığına ilişkin klinik (ateş, hipotermi, hipotoni, apne, bradikardi, artmış oksijen ihtiyacı vb.) ve/veya laboratuvar (lökositoz, lökopeni, trombositopeni, CRP artışı vb.) bulgularının varlığı şartları aranmıştır. Klinik olarak sepsisle uyumlu olmayan hastaların üremeleri ve klinik olmadan sadece periferik kan kültürü ya da santral umbilikal/venöz kateter kültüründen birinde pozitiflik kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

5. Hastalara uygulanan tedavi rejimleri, şifa ve eksitus durumları, birden fazla atak geçirip geçirmediikleri dosyalardan kaydedilmiştir.

Ocak 2013 ile Eylül 2014 arasında toplam 115 hasta sepsis tanısı ile izlenmiştir. Toplamda 135 sepsis atağı geçirilmiş olup, 18 hasta birden fazla atak geçirmiştir. Olguların risk faktörleri, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri incelendi. Bu verilerin erken, geç ve çok geç sepsis gruplarında karşılaştırılması yapıldı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada istatistik programı olarak IBM SPSS versiyon 21 (Statistical Package for the Social Sciences) kullanıldı. Ortalamalar, standart sapmalarıyla birlikte verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda değişkenler arasındaki karşılaştırmalar Student T-testi ile normal dağılım göstermediği durumlarda, Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. p-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Ocak 2013 ile Eylül 2014 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) 115 olgu ile retrospektif olarak yürütülmüştür. Bu tarihler arasında YYBÜ’nde toplam 721 hasta yatmıştır. Bunların 115’i neonatal sepsis tanısı ile izlenmiştir. Toplamda 135 sepsis atağı geçirilmiştir. 16 hasta 2 kez, 2 hasta 3 kez, 97 hasta 1 kez sepsis geçirmiştir. 115 hastanın 97’si (%84.3) şifa ile taburcu, 18’i (%15.7) ex olmuştur. Olguların 60’ı (%52.2) erkek, 55’i (%47.8) kızdır.

Tablo 4.1: Yıllara göre toplam yatan hasta, sepsis tanısı alan ve kültür (+) kanıtlanmış sepsis sayısı dağılımı

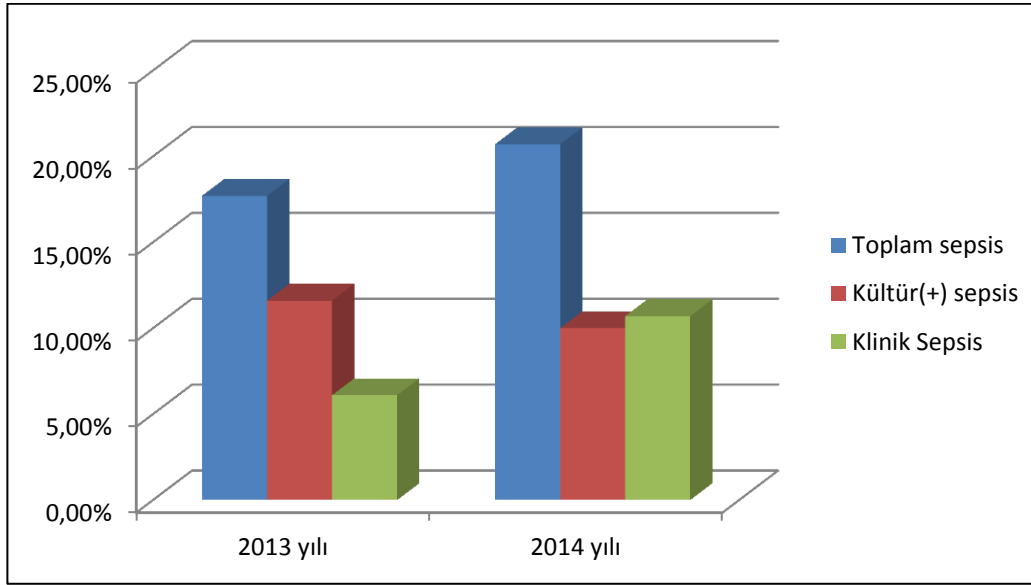
Yıllar	Toplam Yatan Hasta		Sepsis Tanısı Alanlar				
	n	Kanıtlanmış Sepsis	%	Klinik Sepsis	%	Toplam	%
2013	480	56	11,6	29	6	85	17,7
2014	241	24	10	26	10,7	50	20,7
Toplam	721	80	11	55	7,6	135	18,7

2013 yılında toplam 480 hasta yatırılmıştır. Bu hastaların 85’i (%17,7) sepsis tanısı almış ve sepsis tanısı alan olguların 56’sında (%65,8) kültürde patojen mikroorganizma üretilmiştir. Toplam hasta sayısının %11,6’sı kültür pozitifdir.

2014 yılı eylül ayına kadar toplam 241 hasta yatırılmıştır. Bunların 50’si (%20,7) sepsis tanısı almış ve sepsis tanısı alanların 24’ü (%48) kültür pozitifdir. Toplam hasta sayısının

%10'u kanıtlanmıştır. Sepsis tanısı alan hasta yüzdesinde artış görülse de kanıtlanmış sepsis oranında azalma görülmüştür.

Şekil 4.1: Yıllara göre sepsis tanısı alan ve kültür (+) sepsis olan hasta oranları



Tablo 4.2: Erken, geç ve çok geç sepsisli olguların yıllara göre dağılımı

Tablo 4.2a: Tüm sepsis olguların yıllara göre dağılımı

	2013 n(%)	2014 n(%)	Toplam n(%)	<i>P</i>
Erken Sepsis	33 (% 38,8)	17 (% 34)	50 (% 37)	0,575
Geç Sepsis	47 (% 55,3)	27 (% 54)	74 (% 54,8)	0,884
Çok Geç Sepsis	5 (% 5,9)	6 (% 12)	11 (% 8,15)	0,21

Ki-Kare testi kullanıldı

Tablo 4.2b: Kanıtlanmış ve klinik sepsislerin yıllara ve sepsis gruplarına göre dağılımı

Sepsis Grubu	2013		2014		Toplam		<i>p</i> ₁	<i>p</i> ₂
	Kanıtlanmış	Klinik	Kanıtlanmış	Klinik	T ₁	T ₂		
Erken Sepsis	13 %23,2	20 %68,9	4 %16,7	13 %50	17 %21,3	50 %37	0,00	0,575
Geç Sepsis	38 %67,9	9 %31,1	14 %58,3	13 %50	52 %65	74 %54,8	0,00	0,884
Çok Geç Sepsis	5 %8,9	0 %0	6 %25	0 %0	11 %13,7	11 %8,2	0,00	0,21
Toplam	56 %41,4	29 %21,5	24 %17,8	26 %19,3	80 %100	135 %100		

Ki-Kare testi kullanıldı

T₁: Kanıtlanmış sepsislerin toplamı T₂: Tüm sepsislerin toplamı

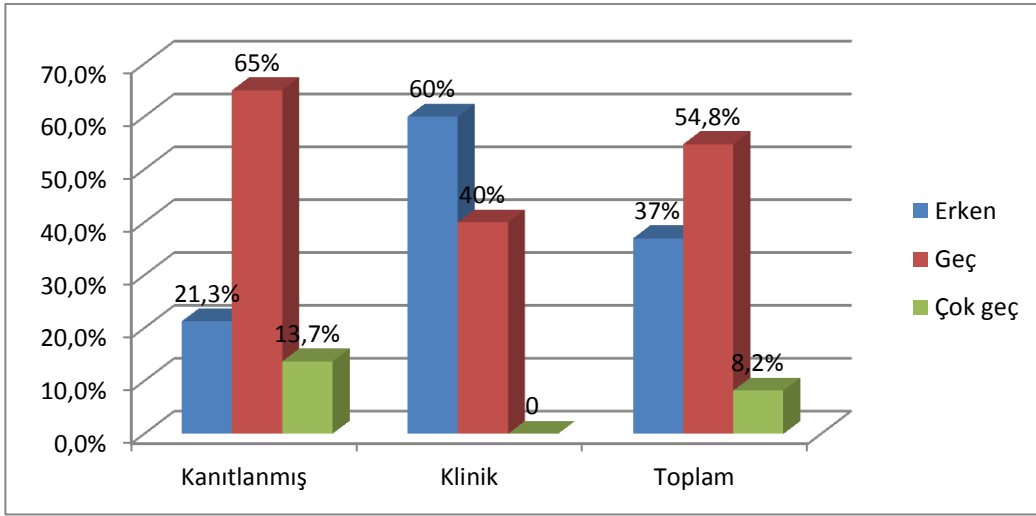
*p*₁: Kanıtlanmış ve klinik sepsislerin sepsis gruplarına göre anlamlı farklılığı *p*₂: Toplam sepsislerin yıllara göre anlamlı farklılığı

Kanıtlanmış sepsis olgularında yıllara göre istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Kanıtlanmış geç sepsislerin oranı %65 ile istatistiksel olarak anlamlı derecede erken sepsisten (%21,3) ve çok geç sepsisten (%13,7) fazladır ($p < 0,05$). Benzer şekilde tüm sepsislerin içinde geç sepsislerin oranı %54,8 ile anlamlı şekilde yüksektir ($p_1 < 0,05$).

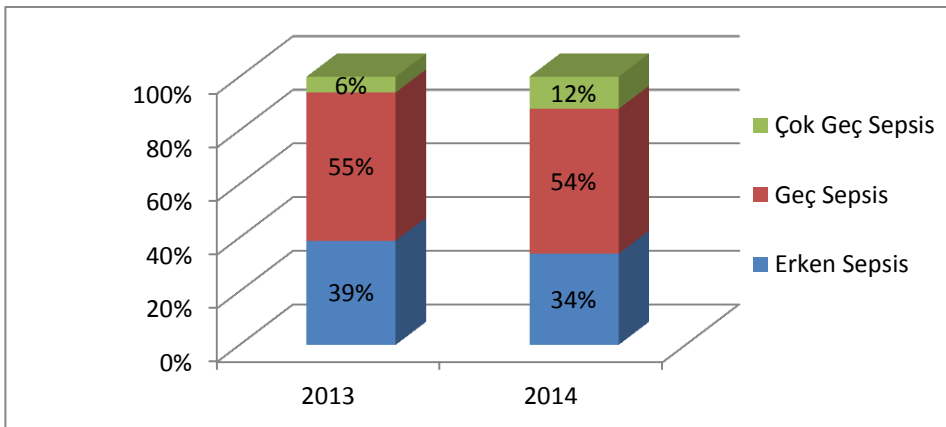
Tüm sepsis olgularının yıllar arasında oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p_2 > 0,05$).

Şekil 4.2: Erken, geç ve çok geç sepsisli olguların yıllara göre dağılımı

Şekil 4.2a: Kanıtlanmış ve klinik sepsislerin sepsis gruplarına göre oranları



Şekil 4.2b: Yıllara göre sepsis gruplarının oranlarının dağılımı



Tablo 4.3: Sepsis gruplarının genel toplamda ve yıllara göre mortalite ile ilişkisi

Tablo 4.3a: Sepsis gruplarının mortalite ile ilişkisi

Sepsis grubu	Mortalite			<i>P</i>
	Şifa	Ex	Toplam	
Erken	45 %38,5	5 %27,8	50 %37	0,928
Geç	63 %53,8	11 %61,1	74 %54,8	0,195
Çok Geç	9 %7,7	2 %11,1	11 %8,2	0,808

Ki-Kare testi kullanıldı

Sepsis grupları ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Geç Sepsisli olgularda eksitus oranı en yüksek (%61,1) olsa da istatistiksel anlamlı farka ulaşamamıştır.

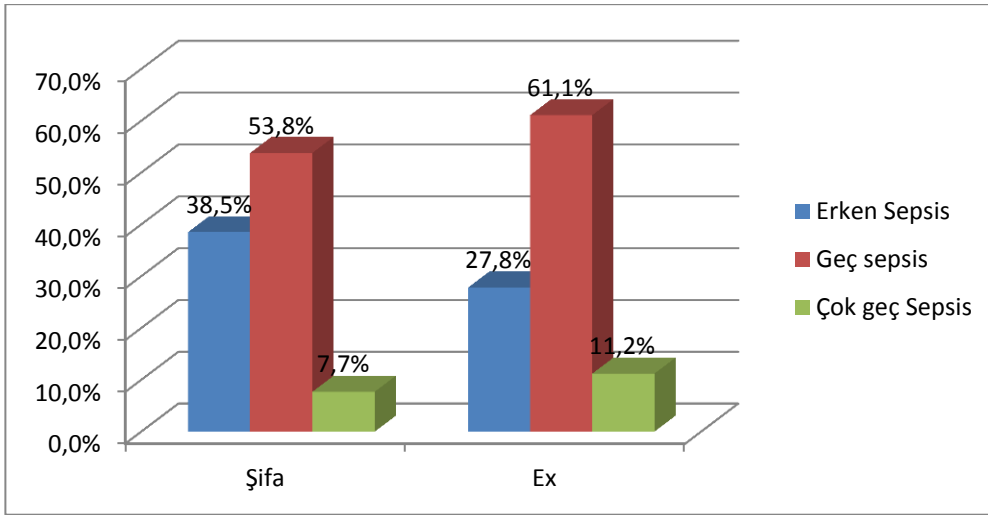
Tablo 4.3.b: Yıllara göre sepsis gruplarının şifa ve eksitus oranları

	2013		2014	
	Şifa	Eksitus	Şifa	Eksitus
Erken sepsis	29 (%87,9)	4 (%12,1)	16 (%94,1)	1(%5,9)
Geç Sepsis	41 (%87,2)	6 (%12,8)	22 (%81,5)	5 (%18,5)
Çok Geç Sepsis	3 (%60)	2 (%40)	6 (%100)	0
Toplam	73(%85,9)	12 (%14,1)	44 (%88)	6(%12)
<i>p</i>	0,230		0,285	

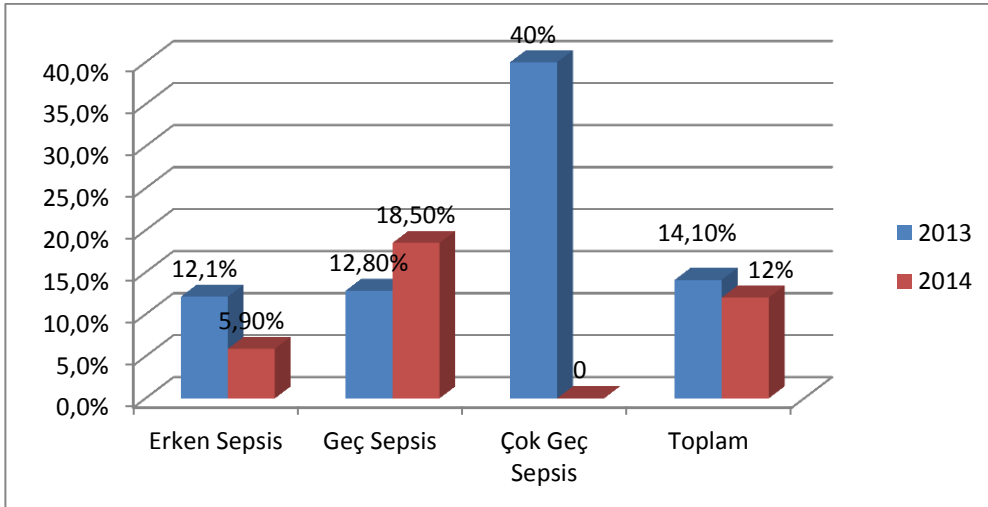
Ki-Kare testi kullanıldı

Tüm sepsis olgularındaki eksitus oranları 2013 yılında %14,1 iken 2014 yılında %12 olmuştur. 2013 yılında çok geç sepsisli olguların eksitus oranı yüksek iken (%40), 2014 yılında geç sepsisli olguların eksitus oranı (%18,5) yüksektir. Sepsis gruplarının mortalite oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık elde edilememiştir (p=0,230; p=0,285).

Şekil 4.3.a: Sepsis gruplarına göre şifa ve eksitus oranları



Şekil 4.3.b: Sepsis gruplarının yıllara göre mortalite oranları



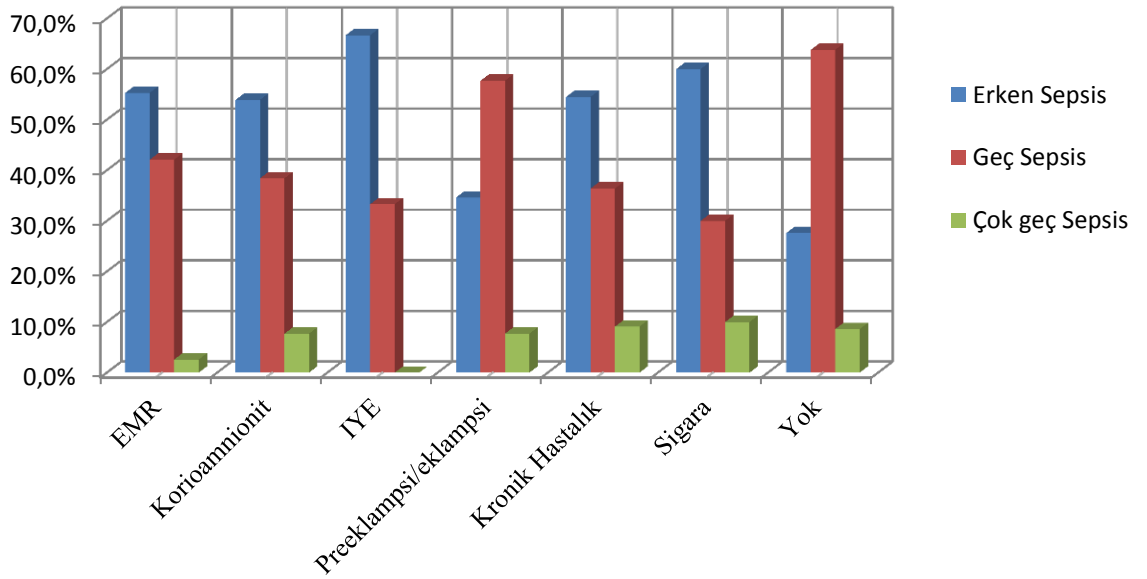
Tablo 4-4: Doğum öncesi Özellikler ile Sepsis Grupları arasındaki ilişki

	Erken n (%)	Geç n (%)	Çok Geç n (%)	<i>p</i>
EMR	21(%55,3)	16 (%42,1)	1 (%2,6)	0,001
Korioamnionit	7 (%53,9)	5 (%38,4)	1 (%7,7)	0,031
Annede olan diğer risk faktörü				
İYE	10 (%66,7)	5 (%33,3)	0 (%0)	0,019
Preeklampsi/Eklampsi	9 (%34,6)	15 (%57,7)	2 (%7,7)	
Kronik hastalık	6 (%54,5)	4 (%36,4)	1 (%9,1)	
Sigara	6 (%60)	3 (%30)	1 (%10)	
Risk faktörü yok	16 (%27,6)	37 (%63,8)	5(%8,6)	0,101

Ki-kare testi kullanıldı

EMR ve korioamnionit görülme oranları erken sepsiste anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,001$; $0,031$). Üriner sistem enfeksiyonu, sigara ve kronik hastalık görülme oranı erken sepsiste; preeklampsi, eklampsi görülme oranı geç sepsiste anlamlı ölçüde yüksektir($p=0,019$).Risk faktörü yokluğu ile gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Şekil 4-4: Doğum öncesi özelliklerin sepsis gruplarına göre oranları



Tablo 4.5 : Doğum özellikleri ile sepsis grupları arasındaki ilişki

	Erken n(%)	Geç n(%)	Çok geç n(%)
Doğum Şekli			
NSVY	17(%42,5)	20(%50)	3 (%7,5)
C/S	33(%34,8)	54(%56,8)	8 (%8,4)
p	0,466	0,286	0,01
Doğum Ağırlığı			
>2500 gr	18 (%36)	14(%18,9)	2 (%18,2)
1500-2499 gr	14(%28)	20(%58,8)	0(%0)
1000-1499 gr	14 (%28)	25 (%59,5)	3 (%27,3)
<1000 gr	4(%8)	15(%60)	6(%54,5)
p	0,056	0,07	0,01
Cinsiyet			
Erkek	23(%33,8)	38(%55,8)	7(%10,2)
Kız	27(%40,3)	36(53,7)	4(%6)
p		0,224	
Gestasyonel Hafta			
Term	19 (% 52,8)	16 (% 44,4)	1 (% 2,8)
Preterm	31 (% 31,3)	58 (%58,6)	10 (%10,1)
p	0,033	0,046	0,145

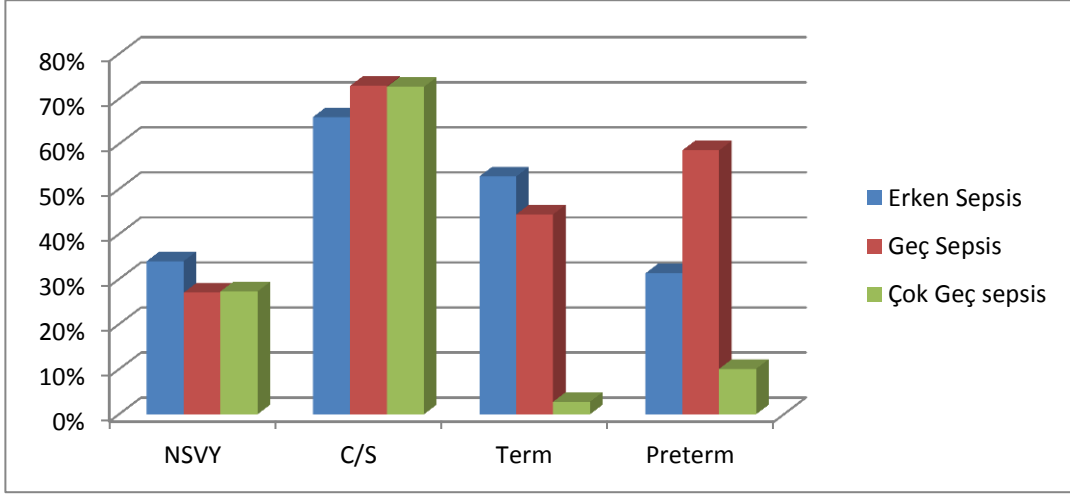
Ki-kare testi kullanıldı.

Sepsis grupları ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,224).

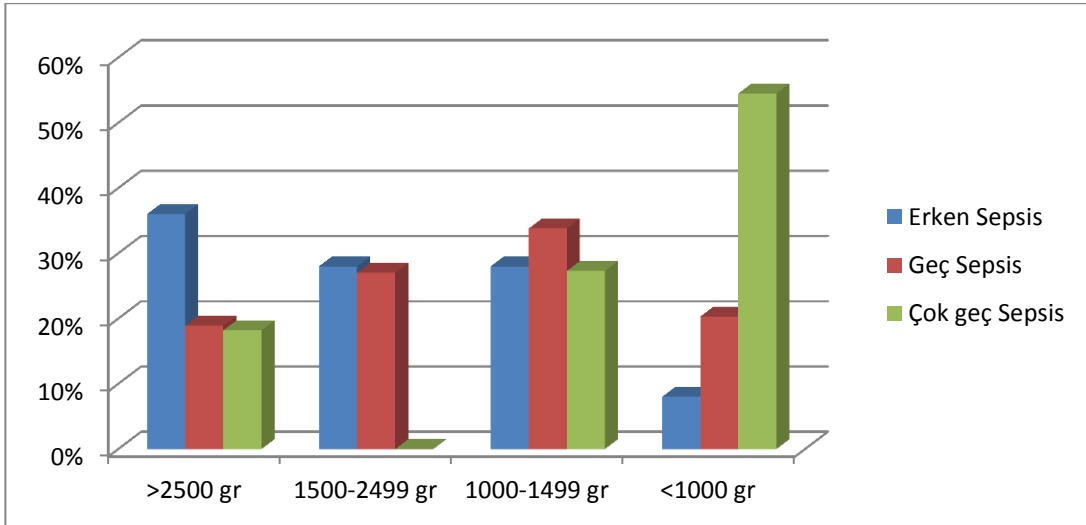
Çok geç sepsis ile Sezeryan (C/S) doğum arasında (n=8, %72,7) , çok geç sepsis ile çok düşük doğum ağırlığı(<1000 gr) arasında anlamlı bir fark saptandı (p=0,01; p=0,01).

Preterm doğum ile erken sepsis ve geç sepsis arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir (p=0,033; p=0,046).

Şekil 4-5: Doğum şekli ve gestasyonel haftanın sepsis gruplarına göre oranları



Şekil 4-6: Doğum ağırlığının sepsis gruplarına göre oranı



Tablo 4.6 : Doğum sonrası özellikler ile sepsis grupları arasındaki ilişki

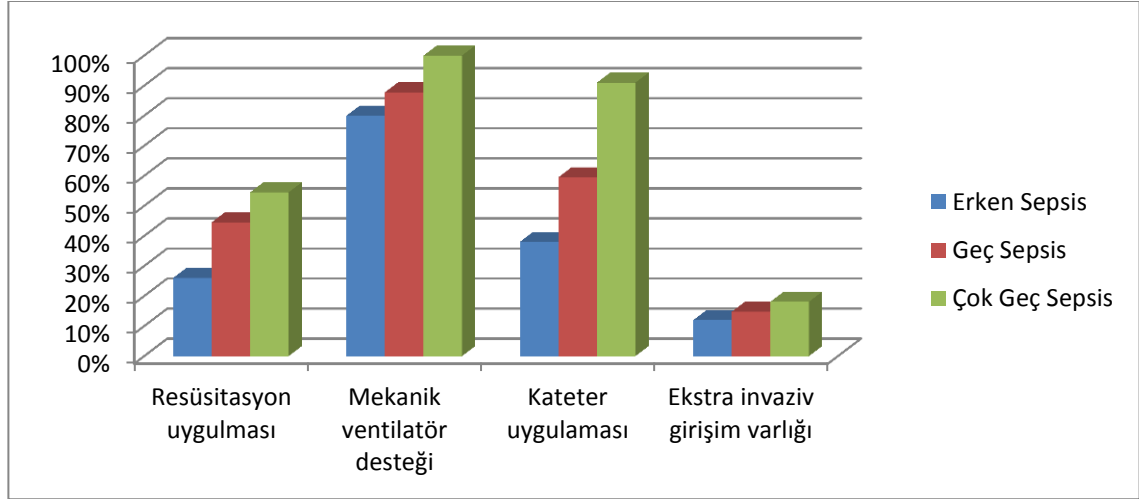
	Erken n(%)	Geç n(%)	Çok geç n(%)	Toplam n(%)
Resüsitasyon uygulaması				
Yok	37 (%44,6)	41 (%49,4)	5 (%6)	83(%62)
1 kez	6 (%21,4)	20 (%71,4)	2 (%7,2)	28(%21)
1 den fazla	7 (%29,2)	13 (%54,2)	4 (%16,6)	24(%17)
p	0,076	0,027	0,076	
Mekanik Ventilatör Desteği				
Var	40(%34,5)	65(%56)	11(%9,5)	116(%86)
Yok	10 (%52,6)	9(%47,4)	0(%0)	19(%14)
p	0,260	0,166	0,133	
Kateter uygulaması				
Yok	31(%62)	30(%40,5)	1(%9,1)	62(%46)
1kez	13(%26)	35(%47,3)	6(%54,5)	54(%40)
1den fazla	6 (%12)	9(%12,1)	4(%36,4)	19(%14)
p	0,04	0,008	0,001	
Ekstra invaziv girişim varlığı(Tüp torakostomi, V/P şant, NEK ve diğer operasyon)				
Var	6(%31,6)	11(%57,9)	2(%10,5)	19(%14)
Yok	44(%37,9)	63(%54,3)	9(%7,8)	116(%86)
p	0,96	0,236	0,522	

Ki-Kare testi uygulandı

Geç sepsisli olgularda resüsitasyon uygulaması, bir ve birden fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Resüsitasyon uygulaması ile diğer sepsis grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Mekanik ventilatör desteği en yüksek oranda geç sepsiste görülse de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Kateter uygulaması ile tüm sepsis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır($p<0,05$). Kateter uygulaması varlığı (Bir ve birden fazla olması) geç ve çok geç sepsiste anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Kateter uygulaması oranı bir kez %40,

birden fazla %14 olmak üzere tüm sepsisli hastaların %54'ü dür. Ekstra invaziv girişimler ile sepsis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Şekil 4-7: Doğum sonrası invaziv uygulamaların varlığının sepsis gruplarına göre dağılımı



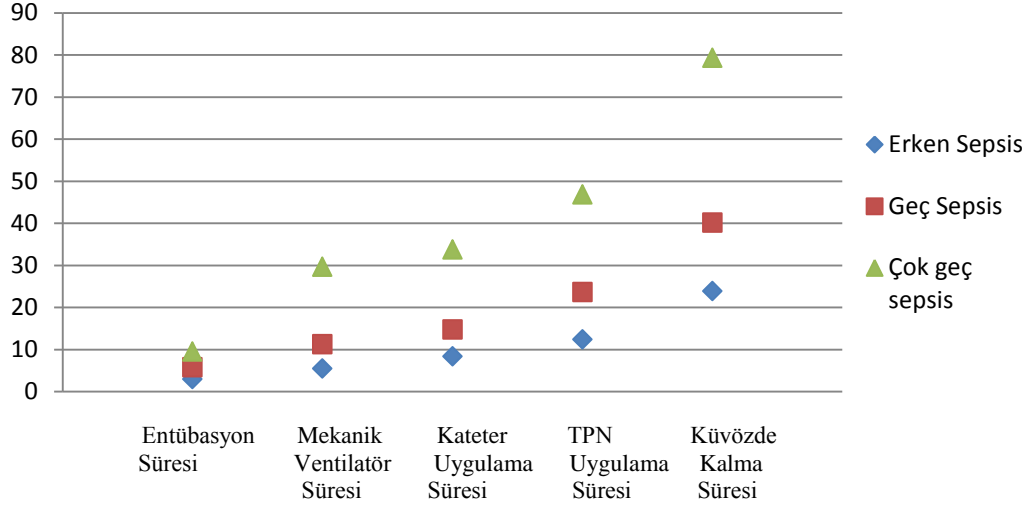
Tablo 4.7: İnvaziv girişim uygulama süreleri ve kuvözde kalma süresi ile sepsis gruplarının ilişkisi

	Entübasyon Süresi(gün)	Mekanik Ventilatör Süresi(gün)	Katater Uygulama Süresi(gün)	TPN Uygulama Süresi(gün)	Kuvözde Kalma Süresi(gün)
Erken	2,92 ±4,98	5,46±6,35	8,34±16,07	12,38±18,09	23,88±22,57
Geç	5,76 ±8,56	11,20 ±13,86	14,73 ±16,63	23,64 ±18,99	40,11±24,13
Ç.Geç	9,46 ±8,14	29,64 ±22,88	33,73 ±21,19	46,82 ±31,01	79,27±30,35
P	0,001	0,00	0,00	0,00	0,00

Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Geç ve çok geç sepsiste invaziv girişim uygulama süreleri ve kuvözde kalma süresi erken sepsislere göre anlamlı şekilde yüksektir($p=0; 0,001$)

Şekil 4-8 : Sepsis gruplarına göre invaziv girişim süreleri ortalamaları



Tablo 4.8: İnvaziv girişim uygulamaları ile geçirilen atak sayısı arasındaki ilişki

		Geçirilen sepsis atak sayısı		<i>P</i>
		1 atak	1 den fazla	
		n(%)	n(%)	
Resüsitasyon uygulaması	Yok	66(%68)	8(%44,4)	0,004
	1 Kere	22(%22,7)	3 (%16,7)	
	1 Den Fazla	9(%9,3)	7(%38,9)	
Katater uygulaması	Yok	56(%57,7)	3(%16,7)	0,00
	1 Kere	36(%37,1)	9(%50)	
	1 Den Fazla	5(%5,2)	6(%33,3)	
Ekstra invaziv girişim varlığı	Yok	88(%90,7)	13(%72,2)	0,027
	Var	9(%9,3)	5(%27,8)	
Entübasyon uygulaması	Yok	44(%45,4)	4(%22,2)	0,068
	Var	53(%54,6)	14(%77,8)	

Ki-kare testi uygulandı

115 hastanın 18' i birden fazla atak geçirmiş, 97'si bir kez sepsis atağı geçirmiş idi. Geçirilen atak sayısı ile invaziv girişim ilişkisine bakıldığında; birden fazla sepsis atağı geçirenler ile resüsitasyon uygulamasının artması (n=7; %38,9), en az bir kez kateter uygulanmış olması (n=9; %50) arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,004) Ekstrainvaziv girişim varlığı birden fazla sepsis atağı geçirenlerde, bir sepsis atağı geçirenlere göre anlamlı derecede yüksek idi (n=5, %27,8) (p<0,05). Entübasyon uygulanması ile geçirilen sepsis atak sayısı arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,068).

Tablo 4.9: İnvaziv girişim uygulama süreleri ile mortalite arasındaki ilişki

		Entübasyon süresi	Katater süresi	Tpn uygulama süresi	Küvezde kalma süresi	Mortalite/Geçirilen Atak sayısı
Mortalite	Pearson Correlation	,571**	,066	,119	-,159	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,485	,205	,089	
	N	115	115	115	115	115
Geçirilen atak sayısı	Pearson Correlation	,285**	,471**	,490**	,335**	1
	Sig. (2-tailed)	,002	,000	,000	,000	
	N	115	115	115	115	115

Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Mortalite ile sadece entübasyon süresi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (pearson değeri=0,571; signum değeri=0,000)

Geçirilen atak sayısı ile invaziv girişim uygulama süreleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır(p<0,05)

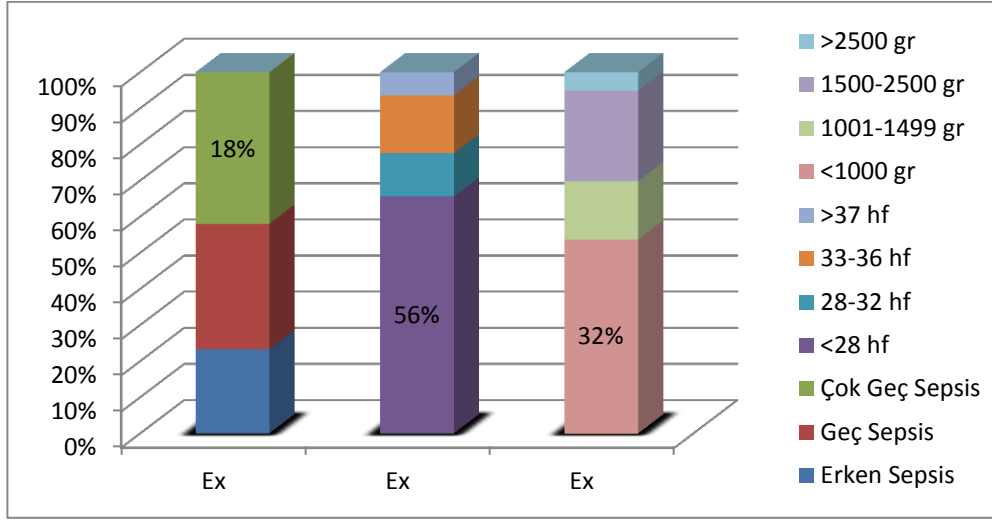
Tablo 4.10: Sepsis grubu, cinsiyet, gestasyonel hafta ve doğum ağırlığına göre mortalite değerlendirmesi

		Mortalite				P
		Şifa		Ex		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	57	85%	10	15%	0,347
	Erkek	60	88,2%	8	11,8%	
Doğum Ağırlığı	<1000	17	68%	8	32%	0,001
	1001-1499	38	90,4%	4	9,6%	
	1500-2500	29	85%	5	15%	
	>2500	33	97%	1	3%	
Doğum Haftası	<28	11	61%	7	39%	0,00
	28-32	53	89,8%	6	10,2%	
	33-36	19	86,3%	3	13,7%	
	>37	34	95,5%	2	5,5%	
Sepsis Grubu	Erken	45	90%	5	10%	0,916
	Geç	63	85,1%	11	14,9%	
	Çokgeç	9	82%	2	18%	

Ki-kare testi kullanıldı

Sepsis grubu ve cinsiyet ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Doğum haftası 28-32 olan ve 28 den küçük olan olgularda ex oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır($p=0,000$). Doğum ağırlığı 1000 gr altında olan bebeklerde ex oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır($p=0,01$).

Şekil 4-9: Sepsis grubu, doğum haftası ve ağırlığına göre mortalite oranları



Tablo 4.11: Klinik bulguların sepsis gruplarına göre dağılımı

Klinik Bulgular	Erken	Geç	Çok geç
	n(%)	n(%)	n(%)
Siyanoz	15 (%30)	28 (%38,4)	5 (%45,5)
Apne	14 (%28)	40 (%54,1)	5 (%45,5)
Respiratuar distress	27 (%54)	31 (%41,9)	6 (%54,6)
Reflexlerde azalma	33 (%66)	36 (%48,7)	4 (%36,4)
Hipotoni	34 (%68)	41 (%55,4)	6 (%54,6)
Oral alımın azalması	24 (%48)	34 (%45,9)	5 (%45,5)
Gastontestinal bulgu (NEK, hepatomegali)	5 (%10)	16 (%21,6)	4 (%36,4)
Ateş	7 (%14)	15 (%20,3)	5 (%45,5)
Hipotermi	1 (%2)	0 (%0)	0 (%0)
Kdz uzama	14 (%28)	31 (%41,9)	6 (%54,6)
Taşikardi	3 (%6)	5 (%6,8)	1 (%9,1)
Brardikardi	9 (%18)	13 (%17,6)	3 (%27,3)
Sarılık	1 (%2)	13 (%17,6)	0 (%0)

Toplam 135 olgu, 50 erken, 74 geç ve 11 çok geç sepsis klinik bulgularına göre dağılımı yapılmıştır. Tüm sepsis gruplarında en sık hipotoni (%68, %55,4, %54,6) görülmekle birlikte erken sepsiste respiratuar distress semptomları(RDS) (%54), reflekslerde

azalma (%66); geç sepsiste apne (%54), çok geç sepsiste RDS (%54,6), apne (%45,5) ve siyanoz (%45,5) daha sık görülmüştür.

Tablo 4.12: Hematolojik parametrelerin sepsis gruplarına göre değerlendirilmesi

	Ort ± SS			<i>p</i>
	Erken	Geç	Çok geç	
Hemoglobin(g/dl)	16,44±2,33	13,22±2,82	11,06±2,32	0,00
Hematokrit(%)	48,5±7,38	37,73±8,22	32,47±7,72	0,00
Beyazküre (/mm ³)	13856±5896,15	14569,59±11718,53	9254,55±1517,14	0,00
Nötrofil(/mm ³)	6832±3996,19	8072,97±10120,29	4754,55±1322,97	0,006
Platelet(/mm ³)	221110± 85438	214045,95± 136339,73	303436,36± 188833,20	0,185
MeanPlateletVolüm(fl) (MPV)	7,52 +/-2,08	10,60 +/-3,55	9,69 +/-3,45	0,00

Kruskal Wallis testi uygulandı. ^bStudent-T test

Erken sepsiste Hb (16,44±2,33) ve Htc(48,5±7,38) değerleri geç ve çok geç sepsise göre anlamlı derecede yüksektir (p<0,05). Beyazküre sayısı geç sepsiste (14569,59±11718,53) diğer gruplara göre anlamlı yüksektir (p<0,05). Nötrofil sayısı çok geç sepsiste (4754,55±1322,97) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p=0,006<0,05) Platelet sayısı ile sepsis grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,185>0,05). MPV geç sepsiste (10,60 +/-3,55) anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p=0<0,05).

Tablo 4.13: CRP ve prokalsitonin değerlerinin sepsis gruplarına göre değerlendirilmesi

	CRP(mg/L)		Prokalsitonin(ng/ml)	
	Ortalama+/-SS	Medyan	Ortalama+/-SS	Medyan
Erken	16,44 +/-20,48	10,1	14,93+/20,69	5,31
Geç	34,61+/- 33,53	22,8	9,91 +/-9,47	9,1
Ç.Geç	42 +/-64,75	9,8	1,93+/-2,53	0,5
Toplam	30,145±36,01	14,1	10,39±13,718	4,63
P	0,011		0,293	

Kruskall Wallis testi ve Mann-Whitney U test

Sepsis gruplarındaki CRP değerlerindeki anlamlı farklılık(p=0,011), prokalsitoninin değerlerinde saptanmadı (p=0,293).

Tablo 4.14: CRP ve prokalsitonin pozitifliğinin değerlendirilmesi

		Erken	Geç	Çok geç	Toplam	P
CRP	Test pozitif	%57,1	%88,9	%66,7	%76,6	0,250
	Test negatif	%42,9	%11,1	%33,3	%23,4	
PK	Test pozitif	%78,6	%81,5	%66,7	%78,7	0,694
	Test negatif	%21,4	%18,5	%33,3	%21,3	

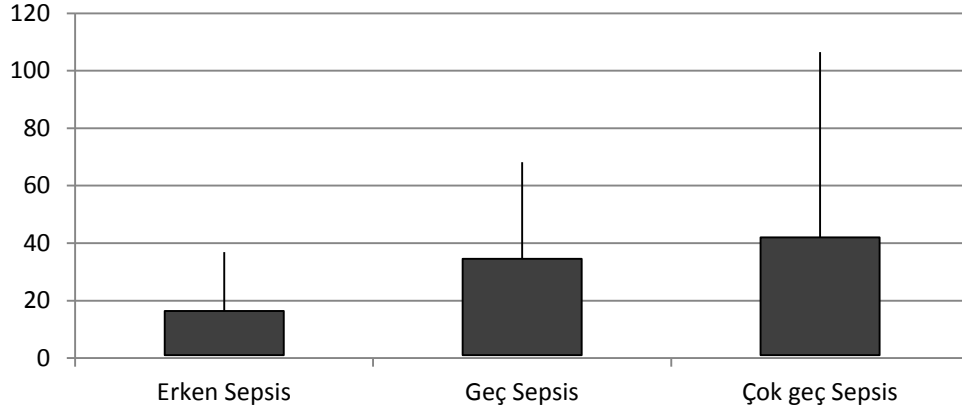
Ki-kare testi uygulandı

CRP>5 mg/L, PK>0,5 ng/ml pozitif kabul edildi. Test pozitifliği ile sepsis gruplarında anlamlı farklılık elde edilemedi. Sepsisli hastaların tamamında CRP pozitifliği oranı %76,6 bulunurken, PK pozitifliği %78,7 bulundu.

Şekil 4-10: Sepsis gruplarına göre CRP ve Prokalsitonin değerleri

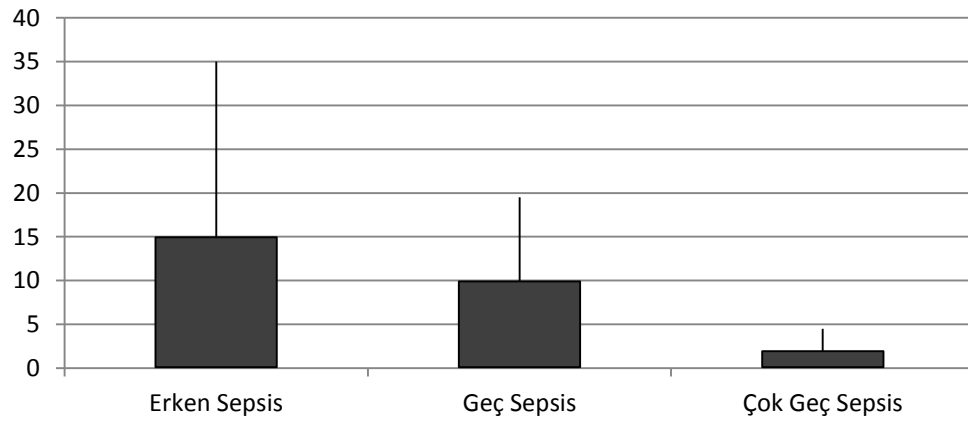
Şekil 4-10 a:

CRP(mg/L)



Şekil 4-10b:

Prokalsitonin (ng/ml)



Tablo 4.15 : Sepsis tanısı almış hastalarda yıllara göre pozitif kültür oranları

	Kan kx(+)	BOS kx(+)	İdrar kx(+)	Kateter kx(+)	Diğer kx(+)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
2013	56 (%41,4)	0(%0)	2(%1,5)	8(%5,9)	7(%5,2)
2014	24(%17,8)	0(%0)	1(%0,8)	2(%1,5)	0(%0)
Toplam	80(%59,2)	0(%0)	3(%2,3)	10(%7,4)	7(%5,2)

Toplam 135 sepsis atağında, gönderilen kültürlerdeki üreme oranlarına bakıldığında kan kültürü 80 hastada (%59,2) pozitif. Kliniğimizde yalnızca menenjit şüphesi olan hastalara LP uygulanmış olup BOS kültürlerinde üreme saptanmamıştır. Kateteri olan geç sepsislerin tamamından kateter kültürü gönderilmiş idi. Üriner sistem bulgusu olan hastalardan steril sonda ile idrar kültürü alınmıştır. 3(%2,3) idrar kültürü, 10 (%7,4) kateter kültürü pozitifliği mevcut. İdrar kültürlerinin 3'ü de (%100) geç sepsis, (Enterobacter aerogenes, Klebsiella oxytoca, Roulletella planito) eş zamanlı hemokültürler pozitif; Kateter kültürlerinin 8 tanesi (%80) geç, 2 tanesi(%20) çok geç sepsis; yine eş zamanlı 8 tanesi hemokültür pozitif, 2 tanesi hemokültür negatif (Klebsiella pnömonia 3, Staf.epidermidis 2, Serratia marscenses 2, Staf.haemolyticus 1, Staf.hominis 1, Staf aureus 1). Kateter kültüründe üreme olan hastalarda kateter yerinde inflamasyon bulguları mevcuttu. Eş zamanlı hemokültür pozitif hastaların kateter kültüründe de aynı mikroorganizma üretilmiştir. Sonuç olarak 8 hasta kateter ilişkili sepsis kabul edilmiştir. Kateter ilişkili sepsis oranı %11 (kateter uygulanan hasta sayısı n=73, kateter ilişkili sepsis hasta sayısı n=8) bulunmuştur. Diğer kültürler yara yeri (n=4) ve trakeal aspirat (n=3) kültürü olup eş zamanlı hemokültür pozitif. Yıllara göre bakıldığında 2014 yılında kültür pozitifliğinin azaldığını görmekteyiz.

Tablo 4.16: İzole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi

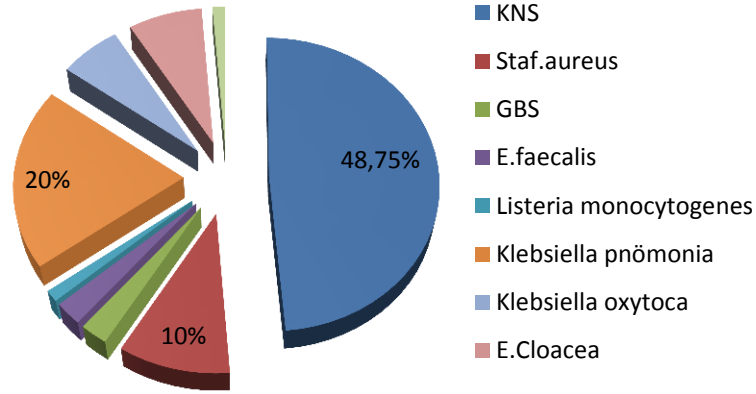
	Erken n(%)	Geç n(%)	Çok Geç n(%)	<i>p</i>
Gram pozitif				
Koagülaz pozitif staf.				
Staf.aureus	0	6(% 11,8)	2(% 18,2)	
Koagülaz negatif staf				
Staf. epidermidis	3(% 16,6)	7(% 13,7)	1(% 9,1)	
Staf. warnerii	0	3(% 5,9)	0	
Staf. hominis	0	6(% 11,8)	3(% 27,3)	
Staf.haemolyticus	4(% 22,2)	7 (% 13,7)	2(% 18,2)	
Diğer KNS	3(% 16,6)	0	0	
Grup-B Streptokok	2(% 11,1)	0	0	0,190
Listeria monocytogenes	1 (% 5,6)	0	0	
Enterokokus faecalis	0	1(% 2)	1(% 9,1)	
Gram negatif				
Klebsiella pnömonia	3(% 16,6)	12(% 23,5)	1(% 9,1)	
Klebsiella oxytoca	1(% 5,6)	4(% 7,9)	0	
Enterobakter aerogenes	0	1(% 2)	0	
Enterobakter cloacea	1(% 5,6)	4 (% 7,9)	1(% 9,1)	
Toplam kültür pozitif	18(% 36)	51(% 68,9)	11(% 100)	0,00
Toplam sepsis tanısı	50(% 100)	74(% 100)	11(% 100)	

Ki-kare testi kullanıldı

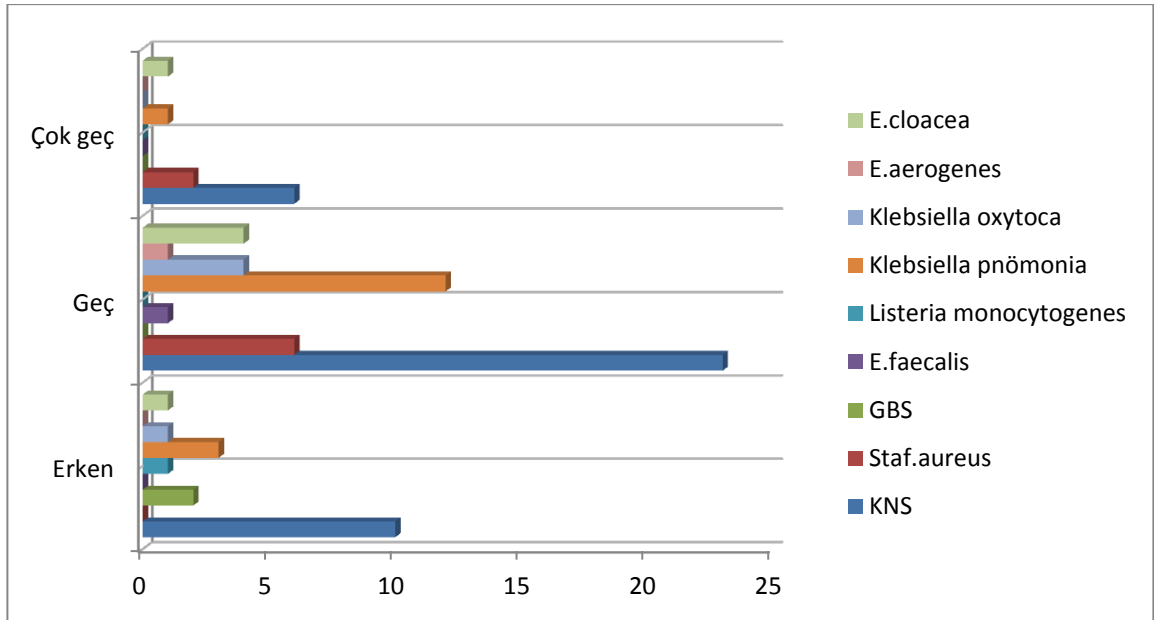
Bakteri türleri ile sepsis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,190$). Bununla birlikte tüm gruplarda en fazla koagülaz negatif stafilokoklar görülmüştür. GBS ve Listeria monocytogenes sadece erken sepsiste görülürken, enterobakter aerogenes sadece geç sepsiste saptanmıştır. Gr. negatif mikroorganizmaların içinde klebsiella pnömonia dikkat çekicidir. Sepsis gruplarında kültür pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0$).

Çok geç sepsisli olguların tamamında(%100) üreme olurken, geç sepsiste %68,9, erken sepsiste %36 oranında üreme saptanmıştır.

Şekil 4-11: Etken mikroorganizmaların dağılımı



Şekil 4-12: Sepsis gruplarına göre mikroorganizmaların dağılımı



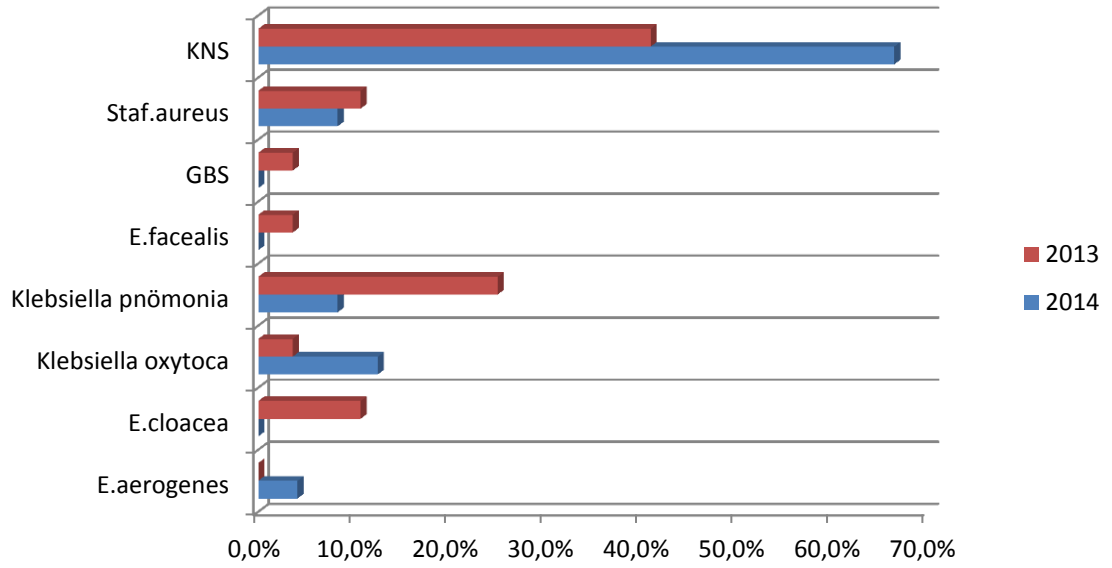
Tablo 4.17: İzole edilen mikroorganizmaların yıllara göre değerlendirilmesi

	2013	2014	<i>p</i>
	n(%)	n(%)	
Gram pozitif			
Koagülaz pozitif staf.			
Staf.aureus	6(%10,7)	2(%8,3)	
Koagülaz negatif staf			
Staf. epidermidis	5(%8,9)	6(%25)	
Staf. warnerii	1(%1,8)	2(%8,3)	
Staf. hominis	4(%7,1)	5(%20,8)	
Staf.haemolyticus	11(%19,6)	2(%8,3)	
Diğer KNS	2(%3,6)	1 (%4,1)	
Grup-B Streptokok	2(%3,6)	0	0,037
Listeria monocytogenes	1(%1,8)	0	
Enterokokus faecalis	2(%3,6)	0	
Gram negatif			
Klebsiella pnömonia	14(%25)	2(%8,3)	
Klebsiella oxytoca	2(%3,6)	3(%12,5)	
Enterobakter aerogenes	0	1(%4,1)	
Enterobakter cloacea	6(%10,7)	0	
Toplam	56	24	

Ki-kare testi kullanıldı

İzole edilen mikroorganizmalarda yıllara göre istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,037$). 2014 yılında 2013'e göre Gram pozitif etkenlerde Staf.aureus, GBS, Listeria da azalma, KNS da artış görülürken, Gram negatif etkenlerde Klebsiella pnömonia ve Enterobakter cloacea da azalma, diğerlerinde artış saptanmıştır.

Şekil 4-13: Yıllara göre etken mikroorganizmaların dağılımı



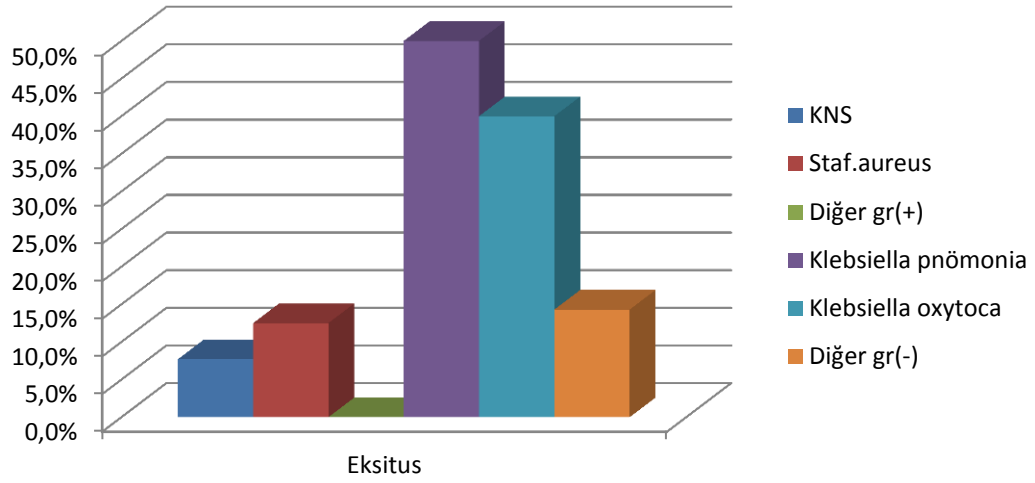
Tablo 4.18: İzole edilen mikroorganizmaya göre eksitus ve şifa oranları

	Şifa n(%)	Eksitus n(%)	<i>p</i>
Staf.aureus	7(%87,5)	1(%12,5)	
KNS	36(%92,3)	3(%7,7)	
GBS	2 (%100)	0	
E.feacalis	2 (%100)	0	
Listeria monocytogenes	1 (%100)	0	0,012
Klebsiella pnömonia	8(%50)	8(%50)	
Klebsiella oxytoca	3(%60)	2(%40)	
E.aerogenes	1(%100)	0	
E.cloacea	5(%83,3)	1(%16,6)	
Toplam	65(%81,2)	15(%18,7)	

Ki-kare testi uygulandı

80 tane kesin sepsis(kültür pozitif) tanısı alan hastanın 15'nin (%18,7) eksitus olduğu saptandı. İzole edilen mikroorganizmaya göre K.pnömonia ve K.oxytoca da ölüm oranı en yüksek saptandı(n=8 %50; n=2 %40; p=0,012).

Şekil 4-14: İzole edilen mikroorganizmaya göre eksitus oranları



Tablo 4-19: Kanıtlanmış sepsis olgularında yıllara göre mortalite oranları

Yıllar	Şifa		Ex		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
2013	44	78,5	12	21,4	56	100
2014	21	87,5	3	12,5	24	100
Toplam	65	81,3	15	18,7	80	100

Kültür pozitif sepsislerde mortalite oranı %18,7 (n=15) bulundu. 2013 yılında %21,4 (n=12), 2014 yılında %12,5 (n=3) idi. 2014 yılında mortalitede azalma tespit edildi.

Tablo 4.20: Yıllara göre gram pozitif mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerinin incelenmesi

	PEN	A	GN	CİP	TEK	VA
2013 yılı	S.aureus	5	5	3	1	1
	n = 6					
	KNS	23	21	17	8	0
	n=23					
	GBS	0	0	0	0	0
n=2						
2014 yılı	E.faecali	2	2	1	0	0
	s n=2					
	Listeria	*				
	n=1					
	S.aureus	2	2	0	0	0
n=2						
2014 yılı	KNS	14	14	9	6	2
	n=16					

*: Çalışılmıyor

Tablodaki sayılar antibiyotik dirençli vaka sayısını göstermektedir.

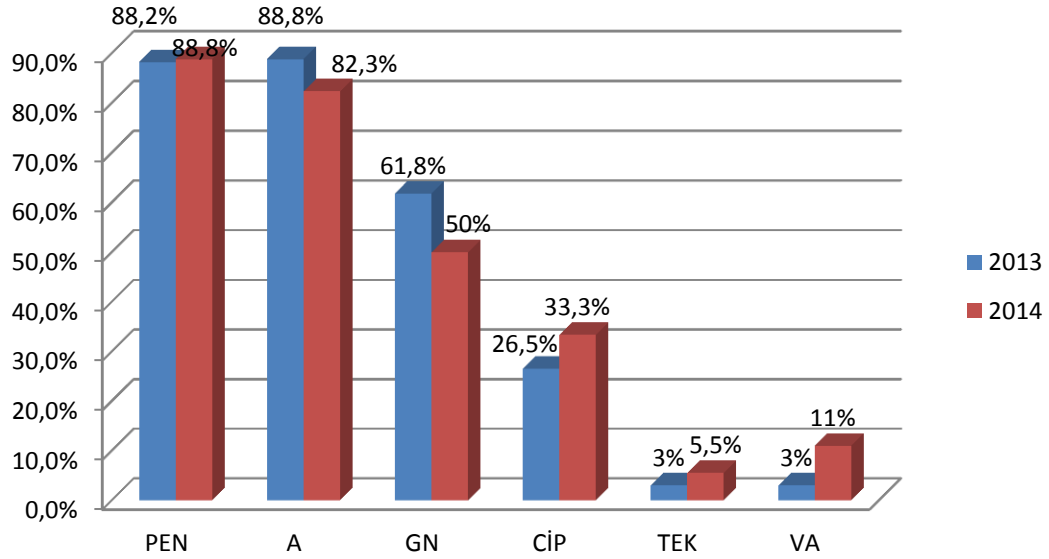
PEN:Penisilin, A:Ampisilin, GN:Gentamisin, CİP: Siprofloksasin, TEK: Teikoplanin, VA: Vankomisin

Stafilokokus aureus (n=7): 2013 yılında glikopeptidlere %20 (n=1) oranında dirençli, penisilin ve ampisiline %100 (n=5) dirençli, gentamisine %60(n=3) oranında dirençli idi. 2014 yılında glikopeptidlere ve gentamisine duyarlı iken penisilin ve ampisiline dirençli idi.

Koagülaz negatif stafilokok (n=39): 2013 yılında glikopeptidlere duyarlı iken, penisiline %100 (n=23), ampisiline %91,3 (n=21), gentamisine %73,9 (n=17), ciprofloksasine %34,8 (n=8) oranında direnç saptandı. 2014 yılında penisilin ve ampisiline %87,5 (n=14) dirençli iken, gentamisin %56,3 (n=9), ciprofloksasin %37,5 (n=6), teikoplanin %6,3 (n=1), vankomisin %12,5 (n=2) oranında dirençli idi.

Grup-B streptokok: Sadece 2013 yılında izole edilmiş olup ve direnç saptanmadı.
 Enterokokus faecalis: 2013 yılında izole edilmiş olup glikopeptidlere duyarlı iken, penisilin ve ampisiline dirençli, gentamisine %50 (n=1) oranında dirençli idi.

4-15: Gram pozitif bakterilerde yıllara göre gelişen antibiyotik direnci



PEN:Penisilin, A:Ampisilin, GN:Gentamisin, CİP: Siprofloksasin, TEK: Teikoplanin, VA: Vankomisin

Tablo 4.21: Yıllara göre gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi

	A	GN	AK	SEF	ME	PİP	CİP	GSBL	
2013 yılı	TZB								
	Klebsiella pnömonia n=14	14	12	8	7	5	1	2	5
	Klebsiella oxytoca n=2	2	0	0	0	0	0	0	0
E. cloacea n=6	6	5	5	1	2	0	0	0	

	Klebsiella pnömonia n=2	2	1	1	1	0	0	0	0
2014 yılı	Klebsiella oxytoca n=3	3	1	3	1	0	0	0	0
	E.aerogenes n=1	1	1	1	0	1	0	0	0

Tablodaki sayılar antibiyotiğe dirençli vaka sayısını göstermektedir.

A: Ampisilin, GN:Gentamisin, AK:Amikasin, SEF:Sefotaksim, ME:Meropenem, PİP TZB:Piperasilin Tazobaktam, CİP: Siprofloksasin, GSBL: Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz direnci

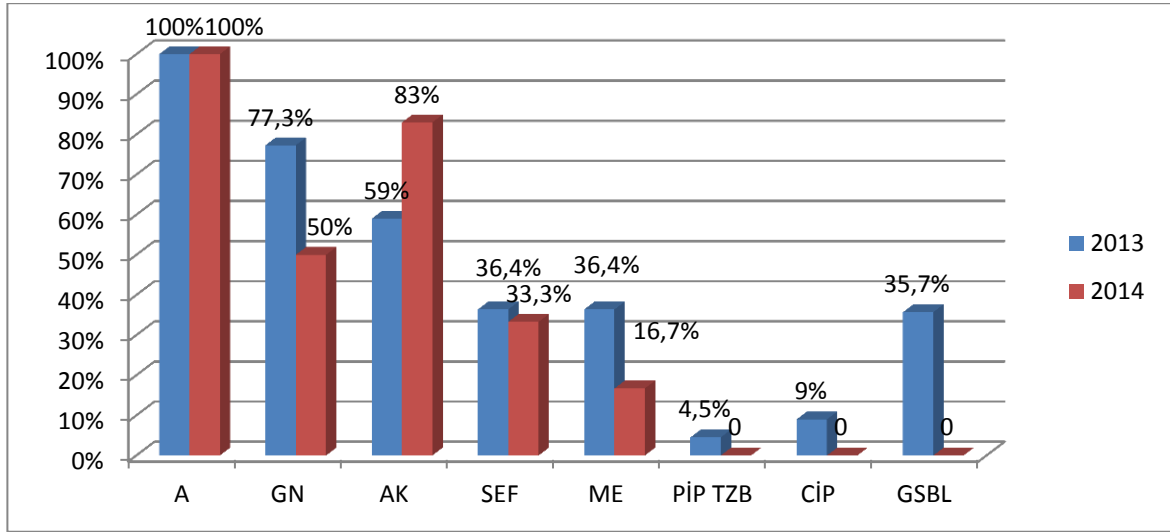
Klebsiella pnömonia (n=16): 2013 ve 2014 yılında ampisilin direnci %100 iken, gentamisin 2013 de %85,7 (n=12), 2014 de %50 (n=1); amikasin direnci 2013 de %57,1 (n=8), 2014 de %50 (n=1); sefotaksim direnci %50; meropenem direnci 2013 de %35,7 (n=5), 2014 de 0; piperasilin direnci 2013 de %7,1 (n=1), 2014 de 0; ciprofloksasin direnci %14,3 (n=2), 2014 de 0 olarak saptandı. 2013 yılında genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) direnci %35,7 (n=5) bulunurken 2014 yılında GSBL pozitif suşa rastlanmadı.

Klebsiella oxytoca (n=5): 2013 yılında ampisilin dirençli, diğer antibiyotiklere duyarlı iken 2014 yılında ampisilin %100 (n=2), gentamisin, amikasin, sefotaksim %50 (n=19) oranında dirençli idi.

Enterobakter cloacea (n=6): 2013 yılında görülmüş olup ampisilin %100 (n=6), gentamisin, amikasin %83,3 (n=5), sefotaksim %16,6 (n=1), meropenem %33,3 (n=2) oranında dirençli idi. Piperasilin ve ciprofloksasin duyarlı idi.

Enterobakter aerogenes (n=1): 2014 yılında izole edilmiş olup ampisilin, gentamisin, amikasin, meropenem dirençli; sefotaksim, piperasilin, ciprofloksasin duyarlı idi.

Şekil 4-16: Gram negatif bakterilerde yıllar içinde gelişen antibiyotik direnci



A: Ampisilin, GN:Gentamisin, AK:Amikasin, SEF:Sefotaksim, ME:Meropenem, PİP TZB:Piperasilin Tazobaktam, CİP: Siprofloksasin, GSBL: Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz

Tablo 4.22: Kesin sepsis tanısı alan hastalarda uygulanan tedavi protokollerinin sepsis gruplarına göre değerlendirilmesi

	Erken n(%)	Geç n(%)	Çok geç n(%)
Ampisilin+Gentamisin	11(%61,1)	10(%19,6)	3(%27,3)
Ampisilin+Sefotaksim	1(%5,5)	7(%13,7)	0
Amikasin+Meronem	0	1(%2)	0
Vankomisin+Meronem	3(%16,7)	9(%17,7)	2(%18,2)
Vankomisin+Ciprofloksasin	0	2(%3,9)	1(%9)
Piperasilin-Tazobaktam + Teikoplanin/Vankomisin	3(%16,7)	22(%43,1)	5(%45,5)

Ampisilin+Gentamisin kullanımı erken sepsiste (n=11 %61,1), Piperasilin tazobaktam+Teikoplanin/Vankomisin kullanımı geç ve çok geç sepsiste (n=22 %43,1, n=5 %45,5) yüksek orandadır. Ünitimizde geliştirilen protokolle rutin olarak ampirik tedavide erken sepsiste Ampisilin+Gentamisin, nosokomial sepsiste Piperasilin-Tazobaktam +Vankomisin başlanmaktadır. Hastanın kliniği ve kan kültürü sonucu ise tedavinin esas belirleyicisidir.

Tablo 4.23: Uygulanan tedavilerin sepsis gruplarına ve mortaliteye göre değerlendirilmesi

		Şifa n	Eksitus N
Erken Sepsis	A+GN	10	0
	A+SEF	1	0
	VA+ME	1	2 (%13,3)
	PİP+TEK/VA	2	1 (%6,7)
Geç Sepsis	A+GN	6	5 (%33,3)
	A+SEF	6	1 (%6,7)
	AK+ME	1	0
	VA+ME	8	1 (%6,7)
	VA+CİP	2	0
	PİP+TEK/VA	19	3 (%20)
Çok Geç Sepsis	A+GN	3	0
	VA+ME	1	1 (%6,7)
	VA+CİP	1	0
	PİP+TEK/VA	4	1 (%6,7)

A:Ampisilin, GN:Gentamisin, CİP:Siprofloksasin, AK:Amikasin, VA:Vankomisin, ME:Meronem, SEF:Sefotaksim, PİP:Piperasilin Tazobaktam, TEK:Teikoplanin n=vaka sayısı

Uygulanan tedavi protokollerini sepsis gruplarında şifa ve eksitus oranlarına göre değerlendirdiğimizde eksitus oranları erken sepsiste Vankomisin+Meronem (%13,3) ,

geç sepsiste Ampisilin+Gentamisin (%33,3) uygulanan hastalarda daha fazla görülmektedir. Direnç durumu, sepsis gruplarına göre başlanan ampirik tedavi protokollerinin kullanım oranları ve eksitus oranlarını değerlendirdiğimizde antibiyoterapi tercihlerimizin uygun olduğu görülmektedir.

5.TARTIŞMA

Ülkemizde ilk 1 yaş içindeki ölümlerin %67-76 sını yenidoğan dönemindeki ölümler oluşturmaktadır. Benzer şekilde tüm dünyadaki bebek ölümlerinin yaklaşık üçte ikisi yenidoğan ölümleridir. En sık ölüm nedenleri preterm doğuma bağlı komplikasyonlar ve konjenital anomaliler (%28), sepsis (%26), asfiksi (%23) olarak belirlenmiştir. Konjenital anomaliler ve tıbbi gelişmelerle yaşama oranı artan prematüre bebeklerin prematüriteye bağlı komplikasyonlarının azaltılabilmesinin zorluğu düşünüldüğünde neonatal sepsis önlenabilir neden olması ve hala 2. sırada etken olması nedeni ile önemlidir (Türkiye İstatistik kurumu, bebek ölümleri 2014; Hacettepe Üniv, Nüfus Etütleri Enst, 2009; UNICEF 2009; Lawn JE at al 2005; Arslan ve ark 2013).

Ülkemizde ve dünyada tıbbi imkân ve gelişmelerle bebek ölümlerinin azaldığını görsek de özellikle yenidoğan döneminde neonatal sepsis önemli mortalite ve morbidite nedeni olmayı sürdürmektedir. Hastalığın risk faktörlerinin iyi bilinmesi, erken tanı için güncel veriler ışığında laboratuvar parametreleri, her ünitenin kendine özgü etken florasının ve antibiyotik direnç oranlarının bilinmesi hastalığın tehlikesini azaltmak adına büyük önem taşımaktadır.

Ünitemizdeki toplam 721 hastanın; 115 tanesinde sepsis tanısı (135 sepsis atağı) konmuş olup; bunların 80 tanesinde hemokültür (+) kanıtlanmış sepsis, 55 tanesi ise klinik sepsis idi. 115 hastanın 97'si 1 kez, 16'sı 2 kez, 2'si 3 kez olmak üzere toplam 135 sepsis atağı (%18,7) saptanmıştır. 2013 yılında %17,7 hasta sepsis tanısı alırken, %11,6 hasta kültür (+) kesin sepsis tanısı almıştır. 2014 yılında ise sepsis tanısı %20,7 iken, kanıtlanmış sepsis oranı %10 dur. Sepsis tanısı alan hasta yüzdesinde artış görülse de kanıtlanmış sepsis oranında azalma görülmüştür. Ancak yıllar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Çin'de 2013 yılında Li ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada (Ocak 2009- Aralık 2012 arasındaki hastalar) sepsis insidansı %2,27 iken, Huyhn ve ark.'nın 2014-2015 de Hindistan'da yaptıkları çalışmada bu oran %25,7'ye kadar çıkmaktadır. Öte yandan gelişmiş ülkelerde sepsis insidansı 1000 de 0,5- 10 arasında

değişmektedir (Stoll 2011, Thaver 2009). Weston ve ark.nın Amerika'da 2011 de yayınlanan çalışmasında erken sepsis insidansı 1000'de 0,77 saptarken, Thomas ve ark.nın California'da 2010 yılındaki çalışmasında bu oran 1000'de 3,6 bulunmuştur. Vergnano ve ark.'nın 2011 de İngiltere'de yaptıkları çalışmada sepsis insidansı 1000'de 3,9 bulunmuştur. Leal ve ark.'nın 2012 de Meksika'daki çalışmasında bu oran %4,3 bulunmuştur. Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği'nin yaptığı bir çalışmada 16 büyük yenidoğan yoğun bakım merkezinin verilerine göre sepsis sıklığının % 6,4 (%2,1-17) olduğu bildirilmiştir. (TND, 2010). Meral ve ark.'nın 2009 da yaptığı çalışmada sepsis insidansı %8,7, Yalaz ve ark. 2006 da yaptığı çalışmada %7,6 , Türkmen ve ark.'ın 2010 da yaptığı çalışmada %9,6 olarak bulunmuştur. Mutlu ve ark.'nın 2011 de yayınladığı çalışmada sepsis insidansı %15,8 saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki oranlar gelişmiş ülkelerin aksine gelişmekte olan ülkelere benzerlik göstermekte, bizim ülkemizdeki oranlarında biraz üstünde olduğu görülmektedir. Bu durum kliniğimizin yeni kurulum aşamasında olmasından, deneyimli ve enfeksiyon kontrol eğitimi almış personel ve hemşire sayısının azlığı ile ilişkilendirilebilir. Santral kateter kullanım oranlarımızın yüksek olmasında olası nedenler arasındadır.

Yenidoğan sepsisi erken sepsis, geç sepsis ve çok geç sepsis olarak sınıflandırılmaktadır. İlk 72 saat içinde gelişen sepsislere erken, 4-30. günler arası geç sepsis, prematürelere gelişen tıbbi imkânlarla yaşama şansı bulması nedeni ile uzun süreli hastane yatışlarında 30 günden sonra görülen sepsisler çok geç sepsis olarak tanımlanmaktadır (TND,2014). Çalışmamızda erken sepsis %37, geç sepsis %63, çok geç sepsis % 8 olarak saptadık. Geç sepsisli olgular anlamlı derecede fazlaydı ($p<0.05$). Sepsis gruplarının yıllar arasındaki oranlarında ise anlamlı farklılık saptamadık ($p>0.05$). Meral ve ark.'larının 2009 daki çalışmasında erken sepsis ilk 7 gün için kabul edilmiş olup %28,5 oranında, geç sepsis %71,5 oranında saptanmıştır. Bursa'da Özkan ve ark.'larının 2014 yılında yayınlanan 2003-2010 yılları arasında takip edilen prematüre bebeklerin alındığı çalışmada erken sepsis %15, geç sepsis %57, çok geç sepsis %28 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatüre uygun olarak geç sepsisi erken sepsisten fazla saptadık. Ancak literatürde az miktarda olsa da tersi durum da görmekteyiz. Gandhi ve ark.'nın 2013'te

Hindistan'da geriye dönük yaptıkları çalışmada erken sepsis oranı %59, geç sepsis %41 oranında bulunmuştur. Bulut ve ark.'nın 2005 de yaptıkları çalışmada erken sepsis oranı %60,7 bulunmuştur. Olguların çoğunun prematüre bebekler olması, doğum esnasında müdahaleye maruz kalmaları ve üreyen mikroorganizmaların benzer olması nedeniyle; erken ve geç sepsis ayırıcı tanısında kullanılan 72 saatin uygun olmadığı kanısındayız.

Gelişmiş ülkelerde erken sepsisli bebeklerin %10-20'si, geç sepsisli bebeklerin %5-10'u, çok geç sepsisli bebeklerin %5'inden azı kaybedilmektedir (Edwards MS et al 2004). Çok düşük ağırlıklı prematüre bebeklerde erken sepsisin mortalitesi %35, geç sepsisin mortalitesi ise %17-19'dur. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oranlar artmakta, bazı ülkelerde %40'a kadar çıkmaktadır (Stoll et al. 2005; Makhoul et al. 2005;TND 2014). Çalışmamızda 115 hastanın 97'si (%84,3) şifa ile taburcu olurken, mortalite oranımız %15,7 (n=18) dir. Bu oran erken sepsiste %10, geç sepsiste %14,8, çok geç sepsiste %18,1 dir. Çok geç sepsiste mortalite oranı fazla olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilememiştir. Çalışmamızda kültür pozitif sepsislerde mortalite oranı %18,7 saptandı. 2013 yılında %21,4; 2014 yılında %12,5 idi. Bu oranlar tüm sepsisler göz önüne alındığında 2013 yılında %14,1; 2014 yılı için %12 idi. 2014 yılında kanıtlanmış sepsislerde mortalitede belirgin azalma tespit edildi. Leal ve ark.'nın Meksika'da 2012 yılında yayınlanan çalışmasında mortalite oranı erken sepsis için %2,3, geç sepsis için %21,3 oranında tespit edilmiştir. Meral ve ark.'nın 2009 yılındaki çalışmasında mortalite oranı %4, Mutlu ve ark.'nın 2011 de yaptıkları çalışmada %16, Türkmen ve ark.'nın 2010 yılındaki çalışmalarında %13,3 oranında bulunmuştur. Hornik ve ark.'larının 2012 yılında yaptıkları çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) bebeklerde erken sepsiste mortaliteyi %25,9, geç sepsiste %15,1 tespit etmişlerdir. Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneğinin 2010 yılında 16 merkezin verilerini kapsayan çalışmasında sepsis ilişkili mortalite oranı %24,4 bulunmuştur. Fakhratova'nın 2010 yılındaki çalışmasında bu oran %22,5 saptanmıştır. Özkan ve ark.'nın 2014 yılındaki çalışmasında sepsis ilişkili ölüm oranlarını erken sepsis için %13, geç sepsiste %19, çok geç sepsiste %4,7 tespit etmişlerdir. Bizim bulgularımız ülkemizdeki diğer çalışmalar ile

benzerlik göstermektedir. Ancak istatistiksel anlamlılık elde edilemese de, literatür ile uyumsuz olarak geç ve çok geç sepsisteki mortalite oranlarımız yüksektir.

Zamanında doğmuş erkek bebeklerin sepsis sıklığı zamanında doğmuş kız bebeklerin iki katıdır, ancak prematür ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu fark belirgin değildir (Gerdes,2004). Çalışmamızda olguların 60'ı (%52,2) erkek, 55'i (%47,8) kızdır. İran'da 2013 yılında Mosayebi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada neonatal sepsis olgularının %61'i erkek, %39'u kız olarak saptanmıştır. Mutlu ve ark. 2011'de yaptıkları çalışmada sepsis olgularının %54'ü erkek, %46'ı kız saptanmıştır. Yapılan birçok çalışmada benzer şekilde cinsiyet farkı belirgin değildir.

Yenidoğan sepsisinde en önemli risk faktörleri düşük doğum ağırlığı ve prematüredir. Hastalarımızın %73'ü preterm (<37 hf), %27'si term bebeklerdi. Erken sepsisli bebeklerin %62'si, geç sepsisli bebeklerin %78'i, çok geç sepsisli bebeklerin %91'i prematür idi. Erken ve geç sepsisli bebeklerde prematürite oranı anlamlı derecede term bebeklerden fazlaydı. Düşük doğum tartılı (<2500 gr) bebeklerin oranı tüm sepsis gruplarında fazla olması ile birlikte istatistiksel anlamlılık erken ve geç sepsiste elde edilemedi. Çok düşük doğum tartılı (<1500 gr ve < 1000 gr) bebeklerin oranı özellikle çok geç sepsisli olgularda anlamlı derecede yüksek bulundu. Çok geç sepsisli olguların %81,5'i çok düşük doğum tartılı (<1500 gr), %54,5'i çok çok düşük doğum ağırlıklı (<1000 gr) idi. Geç sepsislerin %53,8'i, erken sepsislerin %36'sı çok düşük doğum tartılı (<1500 gr) idi. Yapılan çalışmalarda gösterilmiş ki doğum tartısı ve doğum haftası azaldıkça hem sepsis gelişme riski hem de sepsise bağlı mortalite artmaktadır. Bizim çalışmamızda da mortalite oranı doğum ağırlığı <1000 gr olan bebeklerde %32, <1500 gr olanlarda %41,6; <28 hf olanlarda %39, <32 hf olanlarda %49,2 olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Hornic ve ark.'nın 2012'de yayınlanan 1997-2010 tarihleri arasındaki 313 yenidoğan yoğunbakım hastasını kapsayan çalışmada doğum haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça erken ve geç sepsisin arttığını göstermişlerdir. Leal AY ve ark.'nın 2012'de yayınlanan çalışmasında da benzer şekilde düşük doğum tartısı ve prematüritenin sepsisi ve sepsis bağımlı mortaliteyi artırdığı, ancak başlangıç zamanına

göre sepsis risk faktörlerinin değiştiği vurgulanmıştır. Aynı çalışmada erken sepsis için erken membran rüptürü (EMR) (>24 hf anlamlı kabul edilmiş), prematürite, koryoamnionit varlığı, annede plasenta dekolmanı olması, invaziv girişim ihtiyacı anlamlı derecede riski artırırken, perinatal asfiksi, mekanik ventilasyon, invaziv girişim varlığı, cerrahi operasyon varlığı geç sepsis için yüksek riskli olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda erken sepsis için doğum öncesi ve doğum özelliklerini araştırdığımızda prematürite %62, EMR %55,3, koryoamnionit %53,8, annede gebelikte geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonu (İYE) %66,7, sigara %60 ve kronik hastalık (Diabetes Mellitus, Kronik Hipertansiyon) %54,5 oranla en önemli risk faktörleri olarak saptadık. Cinsiyet ve doğum şekli istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu veriler literatür ile uyumlu idi. Yapılan çalışmalarda ABD’de erken sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 0.77 iken EMR varlığında bu oran %1’e, koryoamnionit varlığında % 4-10’a kadar çıkmaktadır (Weston et al. 2011, Polin 2012, Edwards 2013). Aldemir ve ark.’nın 2010 da yayınlanan çalışmasında EMR’nin term ve preterm bebeklerde sepsis sıklığını artırdığı; EMR’li anne bebeklerinden termlerde %7,3 pretermelerde %8,4 oranında sepsis geliştiği bulunmuştur. Aynı çalışmada annede gebelikte idrar kültüründe üreme olması da erken sepsis için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Schrag ve ark. 2012 de Güney Afrika da yaptıkları 8129 bebeği içeren çalışmada erken sepsis oranı %35,6 bulunmuş, risk faktörlerinden en güçlü ilişki prematürite ve düşük doğum ağırlığı saptanırken, EMR (>18 hf anlamlı kabul edilmiş) varlığı sepsis riskini anlamlı derecede artırdığı raporlanmıştır. Alam ve ark.’nın Pakistanda 2014 yılında yaptıkları çalışmada EMR li anne bebekleri alınmış, %4 oranında erken sepsis gelişmiş ve koryoamnionit, prematürite ve EMR süresinin 48 saati geçmesi ve annede İYE erken sepsis için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Sigara ile ilgili literatürde az sayıda çalışma olmakla birlikte, ABD’de 2013 yılında yapılan bir çalışmada sigaranın preterm eylem ve EMR riskini dolayısı ile erken sepsis riskini artırdığı düşünülmüştür (England et al 2013). Çelik ve ark.’nın 2011 de geç sepsislerle yaptıkları çalışmada maternal sigara oranı %55 tespit edilmiştir. Annede kronik hastalık varlığı ve sepsis arasındaki ilişkiyi gösteren çok fazla çalışma yoktur. Karagöl ve ark. yaptıkları çalışmada diabetik anne

bebeklerinde sepsis oranını %6,9 tespit edilmiştir. Bizim neonatal sepsisli olgularımızın 9 tanesi (%6,6) DM, 2 tanesi (%1,5) Kronik hipertansiyon hastası idi. Çalışmamızda preeklampsi/eklampsi oranı %57,7 ile geç sepsiste anlamlı derecede yüksek saptandı. Bolat ve ark. 2011 deki çalışmasında nozokomial enfeksiyonu olan yenidoğanlarda annede preeklampsi/eklampsi oranı %53 oranında raporlanmıştır. Diaz Martinez ve ark.'nın 2011 deki çalışmasında, preklampsi sepsis oranını artırsa da istatistiksel anlam elde edilememiştir. Canpolat ve ark.'nın 2010 daki çalışmasında preeklampsi ile neonatal sepsis ilişkilendirilememiştir. 2010 yılında Cerrahpaşa Tıp fakültesinde yürütülen retrospektif çalışmada preeklampsi geç sepsis için anlamlı şekilde yüksek oranda saptanmıştır (Fakhratova,2010).

Çalışmamızda doğum şekli ile sepsis grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık sadece çok geç sepsis ile sezeryan doğum arasında elde edildi. Tüm sepsis olgularına bakıldığında C/S oranı %70,3, NSVY ile doğum oranı %29,7 saptandı. Erken ve geç sepsiste C/S oranı %66-%72 oranında yüksek olsa da istatistiksel anlamlılık elde edilemedi. Çok geç sepsisli olguların %91'i premtüre ve %73'ü C/S ile doğmuştu. Literatürde gebelik yaşı azaldıkça C/S doğum oranının arttığını gösteren çalışmalar vardır (Martius,1999; Yalaz 2004). Sepsisle doğum şekli ilişkisinde farklı görüşler vardır. Hornik ve ark.'nın 2012 de yaptıkları çalışmada erken ve geç sepsiste C/S oranını anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Schrag ve ark.'nın Afrikadaki çalışmasında, sepsisli bebeklerde NSVY ile doğum oranı %70 tespit edilmiş, ancak sepsisli grupla sepsis olmayan grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Doğum sonrası özellikler olarak, resüsitasyon uygulaması varlığı, bir kez ve birden fazla oluşu, mekanik ventilatör desteği, kateter uygulaması, bir kez ve birden fazla oluşu, ekstra invaziv girişim varlığı; invaziv girişim uygulama sürelerini ve küvözde kalma sürelerini sepsis gruplarında, geçirilen atak sayısı ve mortalite ile ilişkisini araştırdık. Geç sepsisli olgularda resüsitasyon uygulamasını, bir kez ve birden fazla olmasını (%71,4, %54,2) anlamlı şekilde yüksek oranda saptadık. Kateter uygulaması varlığı ve birden fazla olmasını geç ve çok geç sepsiste, yokluğunu erken sepsiste anlamlı şekilde yüksek

saptadık. Mekanik ventilatör desteği %56 ve ekstra invaziv girişim varlığı %57,9 ile en yüksek oranda geç sepsiste görölse de istatiksels anlamlılık elde edilemedi. Leal ve ark.'nın çalışmasında mekanik ventilatör desteği, invaziv medikal prosedür ihtiyacı (kateter, damaryolu), ekstrainvaziv cerrahi girişimin geç sepsis için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada resüsitasyon uygulamasının sepsis varlığı için risk faktörü iken sepsis gruplarında anlamlılık elde edilemediği görölmüştür. Mutlu ve ark.'nın 2011 deki çalışmasında mekanik ventilatör %61 ve santral venöz kateter uygulamasının %42 oranla nozokomial sepsis için en önemli risk faktörleri olduğu belirtilmiştir. Kung ve ark.'nın 2013 de Taiwan da yaptıkları çalışmada santral kateter kullanımının ve mekanik ventilatör kullanımının sepsisli grupta anlamlı derecede fazla olduğu bildirmiştir.

İnvaziv girişimler ne kadar fazla ve uzun süreli, YYBÜ'nde kalış süresi ne kadar uzun ise nozokomial enfeksiyon gelişme riski artar (Mahieu 2001a,b). Çalışmamızda geç ve çok geç sepsiste entübasyon süresi, mekanik ventilatörde kalma süresi, kateter uygulama süresi, total parenteral uygulama süresi ve küvözde kalma süresi erken sepsise göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bolat ve ark.'nın 2011 de yaptıkları çalışmada mekanik ventilasyon süresi, hastanede yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, kateter uygulama süresi ve TPN süresini sepsisli grupta sepsis olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptamıştır. Kateterin 21 günden daha uzun süre kalması sepsis riskini önemli oranda artırmaktadır. Bu yüzden kateter ihtiyacı yoksa en kısa sürede çıkartılmalıdır. NICHD Neonatal Research Network yaptığı bir çalışmada sepsis gelişen bebeklerde ortalama kateter süresinin sepsis gelişmeyenlere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (sepsisli bebeklerde 16,4 gün, sepsisi olmayanlarda 8,5 gün). Aynı çalışmada geç neonatal sepsis riski kateter süresi 22 gün ve daha uzun süre kalıyorsa 3,7 kat artmaktadır. Çalışmamızda kateter süresi ortalaması geç sepsiste 14,7 gün, çok geç sepsiste 33,7 gün olup erken sepsise göre (8,3 gün) daha fazladır. Özkan ve ark.'nın 2014 yılında yayınlanan çalışmasında mekanik ventilasyon süresinin, kateter uygulama süresinin, TPN uygulama süresinin ve hastanede yatış süresinin geç ve çok geç sepsis için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda resüsitasyon uygulamasının varlığı ve birden fazla olması ile en az bir kere kateter uygulaması varlığının geçirilen sepsis atak sayısının birden fazla olması anlamlı şekilde ilişkilendirildi. Ekstrainvaziv girişim varlığı da geçirilen sepsis atak sayısı birden fazla olanlarda anlamlı derecede yüksek oranda idi. Entübasyon uygulaması varlığı sepsis atak sayısı birden fazla olan olgularda fazla görülmekle beraber istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. İnvaziv girişim uygulama süreleri ve küvözde kalma süresi ile geçirilen atak sayısı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Ülkemizde Hacımustafaoğlu ve ark.'nın 2011 deki çalışmasında YYBÜ'nde ortalama yatış süresi 67 gün, Türkmen ve ark.'nın 2010 daki çalışmasında ortalama yatış süresi 33 gün olarak bulunmuştur ve sepsisli hastalarda daha uzun olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda küvözde kalma süresi erken sepsis için ortalama 23 gün, geç sepsis için 40 gün, çok geç sepsis için 79 gün olarak tespit edilmiştir. Kung ve ark.'nın çalışmasında parenteral beslenme ile sepsis arasında güçlü ilişki tespit edilmiş, Kawagoe ve ark.'nın çalışmasında TPN'nin sepsisi 4 kat artırdığı bildirilmiştir. Matheww ve ark.'nın Yale Hastanesindeki 75 yılı inceleyen 2005 yılında yayınlanan çalışmasında yıllar içinde geç sepsisin arttığı ve buna paralel olarak parenteral nütrisyon, mekanik ventilasyon ve kateter uygulama ve sürelerinin arttığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda mortalite ile sadece entübasyon süresi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki varken, diğer invaziv girişim süreleri ve küvözde kalma süresi arasında istatistiksel anlamlılık elde edilemedi. Leal ve ark.'nın çalışmasında mortalite mekanik ventilasyon, invaziv medikal girişim ve ekstrainvaziv cerrahi girişim ile ilişkilendirilmiştir. Çetin ve ark.'nın 2006 da çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaptıkları çalışmada küvözde kalış süresi ve mekanik ventilatör süresinin mortaliteye etki ettiği bildirilmiştir. Kung ve ark.'nın çalışmasında neonatal sepsis grubunda entübasyon oranı %78 bulunmuş, sepsis olmayan gruba göre yüksek bulunmuş, ancak mortalite ile ilişkilendirilmemiştir. Birçok çalışmada entübasyon süresi ile nazal CPAP (Continous Pozitive airway Pressure) süresi birlikte mekanik ventilatör desteği olarak araştırılmış ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda entübasyon süresi ile nazal CPAP ayrı bağımsız faktörler

olarak değerlendirilmiş, sadece entübasyon süresi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Sepsiste klinik bulgular non spesifiktir ve her sisteme ait bulgular olabilir. Erken sepsiste fulminan seyir, respiratuar distress semptomları, pnömoni sık görülürken geç sepsiste fokal enfeksiyonlar ve yavaş seyir daha sık görülür (Stoll 2011, Sadowitz 2010). Çalışmamızda erken sepsiste hipotoni %68, reflekslerde azalma %66, RDS %54 oranı ile; geç sepsiste hipotoni %55,4, apne %54 oranı ile; çok geç sepsiste hipotoni %54, RDS %54, KDZ uzama %54 oranı ile en yüksek oranlarda bulunmuştur. Hipotermi sadece erken sepsiste gözükürken, sarılık bulgusu %92 oranında geç sepsiste görülmüştür. Literatürde birbirinden çok farklı çalışmalar vardır, görüşbirliği yoktur. Bununla birlikte çalışmamıza benzer sonuçların olduğu çalışmalar da vardır. Li ve ark.'nın 2013 de 116 vaka ile yaptıkları çalışmada erken sepsiste en çok siyanoz, geç sepsiste ise ateş görülmüş; aynı çalışmada uzamış sarılık anlamlı şekilde geç sepsiste erken sepsise göre yüksek oranda görülmüştür. Kayanga ve ark.'nın 2010 daki çalışmasında hipotermi, umblikal kızarıklık ve sarılık geç sepsiste, artmış solunum hızı ve respiratuar sıkıntısı erken sepsiste önemli olarak bulunmuştur. Ülkemizde Türkmen ve ark.'nın 2010 yılındaki çalışmasında RDS oranı %55,6 bulunmuştur. Özkan ve ark.'nın 2014 yılındaki 7 yıllık verileri içeren çalışmasında erken ve geç sepsiste en sık hipotoni (%43,5; %52,3) görülürken, çok geç sepsiste ateş ve genel durum bozukluğu ön plana çıkmaktadır (%40,5; %40,5). Shim ve ark.'nın Kore de yaptıkları 2011 de yayınlanan 26 yılın verilerini içeren çalışmada apne (%19,7) ve ateşin (%19,7) neonatal sepsisteki en sık iki bulgu olduğu bildirilmiştir.

Sepsisin kesin tanısı kan kültüründe etken mikroorganizmanın üretilmesi ile konmaktadır. Ancak en iyi şartlarda bile kan kültüründe etkeni üretme olasılığı %50-80 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda kültürde etken patojeni üretebilme %6-82 arasında değişmektedir.(Çelik ve Erdeve 2013). Bizim çalışmamızda kültür pozitifliği %59,3 saptandı ve literatür ile uyumlu idi. Mehar ve ark.'nın 2013 yılında Hindistanda

yaptıkları çalışmada bu oran %22,1, Kayanga ve ark.'nın çalışmasında %47, Meral ve ark.'nın çalışmasında %57,1, Türkmen ve ark.'nın çalışmasında %51,7 bulunmuştur.

Kültür pozitifliğinin her zaman sağlanamaması, tanı için, bizi diğer laboratuvar yöntemlerine yönlendirmektedir. Hematolojik parametreler; beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, platetlet sayısı, Mean platelet volum (MPV) yanı sıra C-Reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PK) başvuru tetkiklerdir. Çalışmamızda total beyazküre sayısını ortalama ve st. sapma değerlerini $14569,59 \pm 11718,53$ ile geç sepsiste anlamlı şekilde erken sepsise ve çok geç sepsise göre fazla bulduk. Nötrofil sayısını $4754,55 \pm 1322,97$ ile çok geç sepsiste anlamlı şekilde düşük bulduk. Hornik ve ark.'nın 2012 de geç sepsislerde tam kan sayımı parametrelerini araştırdığı çalışmada total beyazküre sayısının $20300/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olmasını sepsisle ilişkili bulmuştur. Hornik ve ark.'nın erken sepsislerle 2012 de yaptıkları çalışmada, beyaz küre yüksekliği ile erken sepsis ilişkilendirilememiştir. Yıldız ve ark.'nın çalışmasında sepsisli grupta beyaz küre sayısı sepsis olmayan gruba göre anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir, ancak sepsis grupları arasındaki farka bakılmamıştır. Bu çalışmalar bizim bulgularımızı desteklerken literatürde total beyazküre sayısının sepsis için değerli bir belirteç olmadığı yönünde çalışmalar da mevcuttur. Ahmad ve ark. 2012 de Pakistan da yaptıkları çalışmada beyazküre ortalama sayısını erken sepsiste $20920/\text{mm}^3$ ile geç sepsise $17200/\text{mm}^3$ göre anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Çelik ve ark.'nın 2011 de geç sepsisleri içeren çalışmasında beyazküre sayısında sepsisli grupla sepsis olmayan grup arasında anlamlı fark elde edilemediği bildirilmiştir. Topuz ve ark.'nın 2012 de yaptıkları çalışmada neonatal sepsisli grupla kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Türkmen ve ark. neonatal sepsisli hastalarda lökositoz oranını %20 bulurken, Mutlu ve ark. lökositoz oranını %17 gibi daha düşük saptamışlardır. Li ve ark.'nın 2013 de 116 neonatal sepsis vakası ile yaptıkları çalışmada erken ve geç sepsiste beyazküre sayısı ortalamaları ($13380/\text{mm}^3$, $12040/\text{mm}^3$) arasında anlamlı farklılık elde edilememiştir. Aynı çalışmada nötrofil sayıları da ($6990/\text{mm}^3$, $5690/\text{mm}^3$) sepsis gruplarında anlamlı farklılığa ulaşamamıştır. Hornik ve ark.'nın çalışmasında nötrofil sayısı düşüklüğü erken

sepsis ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan birçok çalışmada beyazküre ve nötrofil sayısının tek başına yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (Çelik, 2012; TND 2010).

Literatüre baktığımızda trombosit sayısı neonatal sepsiste erken tanı için yol gösterebilse de güvenilir değildir (Stoll 2011, Türkmen 2010). Bizim çalışmamızda platelet sayısı ortalamaları sepsis gruplarına göre bakıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda Mean platelet volüm (MPV) geç sepsiste $10,60 \pm 3,55$ ortalama ile erken ve çok geç sepsise göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Nalbantoğlu ve ark.'nın 2011 de platelet ve MPV'yi neonatal sepsiste araştıran çalışmasında hasta grubu olgularının MPV düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, hasta grubunun trombosit değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada trombosit sayısı için sensitivite % 82,5, spesifisite %100, pozitif tahmin değeri % 100 ve negatif tahmin değeri % 85,1; MPV değerlendirmesinde sensitivite % 52,5; spesifisite %92,5; pozitif tahmin değeri % 87,5 ve negatif tahmin değeri % 66,1 bulunmuştur. Guida ve ark.'nın doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan kültür pozitif sepsisli preterm bebeklerde yaptıkları bir çalışmada; sepsis epizotlarına %54 trombositopeni (<100000), %61 oranında MPV yüksekliğinin eşlik ettiği saptanmıştır. Castle ve ark.'nın yaptığı 156 hastalık bir başka çalışmada ise geç sepsisli hastalarda MPV'nin ortalama değeri 12,63 fL, duyarlılığı %42, özgüllüğü ise %95 bulunmuştur. Taşyurt ve ark.'nın 2012 de neonatal sepsisli olgularda trombosit parametrelerini araştırdığı çalışmada trombosit sayısı sepsis grubunda anlamlı düşük, MPV ise anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Lim ve ark.'nın düşük doğum ağırlıklı bebekleri içeren 2012 yılında yayınlanan çalışmasında trombositopeni erken ve geç sepsis için anlamlı farklılık oluşturmamaktadır.

Sepsis tanı ve takibinde kullanılan en önemli diğer belirteçler CRP ve prokalsitonindir. CRP tanısız açıdan yol gösterici olsa da mekonyum aspirasyonu, respiratuvar distres sendromu, perinatal asfiksi, maternal ateş, erken membran rüptürü ve intraventriküler kanama gibi enfeksiyon dışı nedenler de CRP artışına neden olduğundan özgüllüğü azalmaktadır. Yenidoğan sepsisinde CRP'nin duyarlılığının değişik çalışmalarda %75 ile

%93, özgünlüğünün ise %62 ile %95 arasında değiştiği saptanmıştır (Gerdes 2004, Stoll 2005). PK, son yıllarda yenidoğan sepsisinde sık çalışılan ve oldukça değerli görünen bir akut faz reaktanıdır. Viral hastalıklar, otoimmün hastalıklar, onkolojik hastalıklar, lokal ve sınırlı enfeksiyonlar PK artışına neden olmazlar. Bu nedenle, PK en çok bakteriyel hastalıklar ile bakteriyel olmayan hastalıkları ayırdetmek için kullanılmaktadır. Ayrıca ciddi sistemik enfeksiyona neden olan sepsis, bakteriyemi, menenjit, fungus enfeksiyonlarında da serum PK düzeyi yüksek bulunmuştur (Carrol 2002). Topuz ve ark.'nın 2012 deki CRP ve PK karşılaştırmasını yaptığı çalışmada CRP için sensitivite %76,1 iken, spesifite %80,4; PK için sensitivite ve spesifite sırası ile %98,6 ve %83,6 bulunmuştur. Aynı çalışmada CRP nin sepsisli grupta ortalama değeri 4,44 mg/dl (>1 mg/dl pozitif kabul edilmiş), PK nin değeri 9,45 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda kontrol sağlam grubumuz olmadığından ayrıntılı spesifite değerlendirmesi yapamadık. Sepsis gruplarında CRP ve PK nin pozitiflik oranını ve ortalama ve median değerlerini araştırdık. Erken sepsiste CRP ortalama değeri 16.44 mg/L; CRP pozitiflik oranı (>5 mg/L) %57,1; geç sepsiste ortalama değer 34.61 mg/L, pozitiflik oranı %88,9, çok geç sepsiste ortalama değer 42 iken pozitiflik oranı %66,7 idi. Geç ve çok geç sepsiste CRP ortalama değerleri erken sepsise göre anlamlı dercede yüksek idi. PK için erken sepsiste ortalama değer 14.9, pozitiflik oranı (>0,5 ng/ml) %78,6, geç sepsiste ortalama değer 9.91 ng/ml, pozitiflik oranı %81,5, çok geç sepsiste ortalama değer 1.93, pozitiflik oranı %66,7 saptadık. Çalışmamızda tüm hastalarda CRP pozitiflik oranı %76,6; PK pozitiflik oranı %78,7 idi. İstatiksel olarak pozitiflik oranları arasında ve PK'nın sepsis grupları arasında anlamlı farklılık saptamadık. Topuzoğlu ve ark.'nın 2009 da yaptıkları çalışmada CRP nin duyarlılığını %76,1; PK nin duyarlılığını %78,5 bulmuşlardır. Bu oranlar bizim çalışmamızdaki ile oldukça yakındır. Yılmaz ve ark.'nın 2009 yılındaki çalışmasında CRP ve IL-6'nın PK'den daha anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak literatürdeki birçok çalışmada PK'nın CRP'ye üstün olduğu yönündedir. Topuz ve ark. 2012 deki çalışmasında PK'nin negatif prediktif değerinin CRP'ye göre daha yüksek olduğu, tedaviye yanıtta PK'nin daha hızlı normaleştiğini belirtmişlerdir. Köksal ve ark.'nın çalışmasında PK'nin neonatal sepsis tanısı, şiddeti ve antibiyotiğe yanıt açısından CRP'ye üstün olduğu bildirilmiştir. Kordek ve ark.'nın 2014

yılında yaptıkları çalışmada PK'nin CRP'ye göre daha sensitif ve spesifik olduğunu bulmuşlardır. Schrag ve ark.'nın çalışmasında CRP pozitifliğini erken ve geç sepsiste %54 ve %60 oranında saptanmış, gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Lim ve ark. CRP pozitifliğini erken sepsiste %70, geç sepsiste %86 oranında saptamış ve gruplar arasında istatistiksel fark bulamamışlardır. Türkmen ve ark.'nın çalışmasında bu oran %75,6; Bulut ve ark.'nın çalışmasında %79,5 idi. Bu oranlar bizim çalışmamızla uyumlu idi. Li ve ark.'nın 2013 deki çalışmasında CRP ortalama değerleri erken sepsiste 30,1mg/L; geç sepsiste 34,12 mg/L idi. Çelik ve ark.'nın geç sepsisleri aldıkları çalışmada CRP ortalama değeri sepsisli grupta 168 mg/L gibi yüksek değerde bulunmuştur. Topuz ve ark.'nın çalışmasında ise bu değerler CRP için 18.1 mg/L, PK için 0,9 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Topuzoğlu ve ark.'nın çalışmasında ise ortalama değerler CRP için 4,44 mg/dl; PK için 9,45 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda CRP 30,14 mg/L , PK 10,39 ng/ml ortalama değere sahipti.

Sepsis tanısında kan kültürü pozitifliği altın standart olmakla birlikte, idrar kültürü özellikle geç sepsiste, BOS kültürü, kateter kültürü, varsa yara yeri sürüntü ya da trakeal aspirat kültürleri de yol gösterebilmektedir. Bizim çalışmamızda menenjit bulgusu olan ya da şüphelenilen hastalarımıza LP yapıldı ve BOS kültürü gönderildi ancak hiç üreme olmadı. Yine klinik bulgusu veya risk faktörü olan (idrara yaparken zorlanma, genital bölgede kızarıklık, perinatal USG de hidronefroz) hastalardan idrar kültürü gönderildi. İdrar kültür pozitiflik oranını %2,3 (n=3) saptadık. 3 vaka da geç sepsis idi. Eş zamanlı hemokültür pozitifliği mevcuttu. Kavuncuoğlu ve ark.'nın 2011 deki çalışmasında BOS kültüründe %7,3, idrar kültüründe %0,14 oranında üreme saptanmıştır. Parlak ve ark.'nın 2014 de yayınlanan YYBÜ'nde hastane enfeksiyonlarını araştıran çalışmasında üriner sistem enfeksiyonunun % 2,15; merkezi sinir sistemi enfeksiyonunu % 1,43 olarak bildirilmiştir. Öte yandan Meral ve ark. idrar kültürü oranını %41,6 bildirmişlerdir. Çalışmamızda kateter (umbilikal ve/veya santral venöz) kültür pozitifliği %7,4 idi. Olgularımızdan kateter uygulanan hasta sayısı 73 idi. Bir kez kateter uygulananların oranı %40, birden fazla uygulanan hasta oranı %14 idi. 10 hastanın kateter yerinde inflamasyon bulguları ve kateter kültürleri pozitif idi. Kateter kültür pozitifliğinin %80'i

geç, %20'si çok geç sepsis idi ve %80 (n=8 hasta) eş zamanlı hemokültür pozitif idi. 8 hasta kriterlere göre kateter ilişkili sepsis kabul edildi (Ulusoy 2005 ; Öcal ve Dolapçı 2012). Kateter ilişkili sepsis oranı %11 idi (8/73). Bu oran literatüre göre kısmen daha düşüktü. Wu ve ark.'nın yaptıkları altı yıllık araştırma sonucunda sepsisli hastalarda kateter kullanım oranını %49, kateter ilişkili sepsis oranını %24,6 olarak bildirmişlerdir. Li ve ark.'nın çalışmasında sepsisli hastalarda kateter kullanım oranı %24,35 olarak bildirilmiştir. Meral ve ark.'nın çalışmasında bu oran %30,4 bulunmuştur. Ilıkkın ve ark. yaptığı çalışmada umbilikal arter ve ven kateterine bağlı sepsis sıklığı sırası ile %29 ve %16,5 bulunmuştur. Pretermelerde kateter kullanım oranı artmaktadır. Yalaz ve ark.'nın çalışmasında pretermelerde kateter kullanım oranını %79 olarak bildirmiştir. Biz de çalışmamızda çok geç sepsisli (%91 prematür) olguların %90'ında kateter uygulandığını tespit ettik. Yıllara göre de 2014 yılında 2013 yılına göre kültür pozitifliklerinde azalma tespit ettik.

Yenidoğan sepsisine neden olan mikroorganizmalar ülkeden ülkeye, ilden ile, üniteden üniteye, hatta aynı ünite içinde yıllar içinde bile değişebilmektedir (Stoll 2011, Edwards 2004). Bu nedenle her ünite kendi etken patojenlerini tespit etmeli ona göre tedavi rejimini düzenlemelidir. Geçmişten günümüze son 75 yılda devam eden çalışmalarda neonatal sepsise neden olan mikroorganizmalarda değişiklikler saptanmıştır. 1930'larda ve 1940'larda grup A Streptococcus daha fazla görülürken, 1950'lerde Escherichia coli (E.coli), 1950'lerin sonunda ve 1960'ların başında Staphylococcus aureus öne çıkmaktadır. 1960'ların sonunda E.coli yeniden ortaya çıkmış, 1970'lerde ve son 30 yılda grup B Streptococcus (GBS)'a bağlı neonatal sepsisler artarak sıklık bakımından E.coli'nin yerini almıştır (Edwards and Baker 2004, Annagür ve Örs 2013). Gelişmiş ülkelerde GBS ve E.coli, Listeria, S.aureus görülürken; gelişmekte olan ülkelerde Klebsiella, Enterobakter, Serratia, KNS daha sık gözükmektedir. Zaidi ve ark.'nın gelişmekte olan ülkelerin son 27 yılını araştıran çalışmasında erken sepsiste en sık klebsiella türlerinin izole edildiği ve gram negatif/gram pozitif oranının 2:1 olduğunu bildirmişlerdir. Genel olarak antibiyotiklerin yaygın kullanımından önce gram pozitif ajanlar sık görülürken, antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve düşük doğum tartılı

bebeklerin yaşatılabilmesi sonrası gram negatif ajanlar daha ön plana çıkmıştır (Satar 2012; Koc 2005). Bizim çalışmamızda sepsis tanısı konan hastaların 80 tanesi hemokültür pozitifdir. Üremelerin tamamı bakteriyeldir, fungusa rastlanmamıştır. Gram pozitiflerin oranı her iki yılda da gram negatiflerden fazla olmakla birlikte, 2013 de gr (+) etkenlerin oranı %60,7; 2014 de %75; totalde %65'tir. 2014 yılında gram pozitif etkenlerin oranı artmıştır. Bu açıdan gelişmiş ülkelerle benzerlik gösterse de etkenlere baktığımızda ülkemizde yapılan çalışmalara benzer, gelişmiş ülkelerin ise aksine durum söz konusudur. Çalışmamızda Koagülaz Negatif Stafilokoklar (KNS) %48,75 oranı ile en sık etken olarak saptanmıştır. 2. sırada Klebsiella pnömonia %20 ile daha sonra sıra ile %10 S.aureus, %7,5 Enterobacter cloacea, %6,25 Klebsiella oxytoca, %2,5 GBS, %2,5 Enterococcus faecalis, %1,25 Listeria ve %1,25 Enterobacter aerogenes etken olarak görülmüştür. Çalışmamızda tüm sepsis gruplarında en fazla KNS görülmüştür. Erken sepsiste KNS (%55,5), Klebsiella pnömonia (%16,6), GBS (%11,1) ile; geç sepsiste KNS (%45,1), Klebsiella pnömonia (%23,5), S.Aureus (%11,8) ile; çok geç sepsiste KNS (%54,6), S.aureus (%18,2), klebsiella türleri (%9,1) ile en sık etkenleri oluşturmaktadır.

Çalışmamızda KNS alt gruplarında ise S.haemolyticus %16,2, S.epidermidis %13,7 ile en sık etkenlerdi. Kayanga ve ark. nın 2010'da Tanzanya da yaptıkları çalışmada Klebsiella pnömonia, E.coli ve S.aureusu en sık görülen etkenlerdir. Mehar ve ark. nın 2012'de Hindistanda yaptıkları çalışmada gram negatifler önplanda, erken ve geç sepsiste Klebsiella, E.coli; çok geç sepsiste S.aureus ve Klebsiella önde gelen etkenlerdir. Shim ve ark. nın 2011 de Kore deki 26 yıllık verileri içeren çalışmasında S.aureus, K.pnömonia, Candida türleri en sık olarak bulunmuştur. Öte yandan Li ve ark. 2013 de Çinde yaptıkları çalışmada erken sepsiste KNS %66,7 ile geç sepsiste de yine KNS %54 ile en sık etken olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada KNS altgruplarında S.epidermidis %24,2 ve S.haemolyticus %13,6 ile önde olduğu belirtilmiştir. Wu ve ark. 2009 da Taiwan'daki çalışmalarında erken sepsiste GBS'yi %36, E.coli'yi %26; geç sepsiste KNS'yi %40 ile en sık etkenler olarak bulmuşlardır. Weston ve ark. 2011 yılındaki erken sepsisleri araştırdıkları çalışmalarında Amerikada erken sepsiste GBS

%38, E.coli %24 oranında en sık olarak saptanmışlardır. Leal ve ark.'nın 2012 de Meksika da yaptıkları çalışmada erken sepsiste KNS %55,5, GBS %22,2; geç sepsiste KNS %47,4, S.aureus ve candida spp %16,6 oranlarında tespit edilmiştir.

Amerika ve Avrupa için KNS son yıllarda ciddi bir sorundur. Yapılan çalışmalarda KNS'nin özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşama olanağı bulması ve bunlara uygulanan özellikle santral venöz kateterler başta olmak üzere inaviz girişimlerin kaynak olduğu düşünülmektedir (Marchant 2013, Björkqvist 2010). Ülkemizde yapılan çalışmalarda geç sepsisin en sık etkeni gelişmiş ülkelerdeki gibi KNS olarak bildirilirken, erken sepsiste klebsiella türleri, S.epidermidis (KNS alt türü) bildirilmiştir; GBS ise nadir bir etkendir (TND 2014, Annagür ve Örs 2013). Türk Neonatoloji Derneğinin 2010 yılındaki nosocomial enfeksiyonları araştıran çalışmasında 16 merkezin yedisinde Klebsiella türleri, üçünde KNS, üçünde serratia, bir merkezde E.coli en sık etken olarak ve KNS nin genel oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. Kavuncuoğlu ve ark.'nın 2011 deki çalışmasında kanda üreyen patojenlerin %41'i KNS, %18'i S.aureus bulunmuştur. Türkmen ve ark.'nın 2010 yılındaki çalışmasında erken sepsislerde en sık KNS, S.aures; geç sepsiste en sık KNS ardından candida saptanmıştır. Meral ve ark.'nın çalışmasında KNS %46,1, E.coli %17,6, Klebsiella pnömonia %17,6 tespit edilmiştir. Naz ve ark.'nın 2011 de YYBÜ de nozokomial enfeksiyonları araştırdığı çalışmada S.aureus %21,8, E.coli %17,9 oranında bulunmuştur. Özkan ve ark.'nın 2014 yılındaki 7 yıllık deneyimi içeren çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde tüm sepsis gruplarında KNS en sık etken olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada erken sepsiste KNS %58,3, GBS %8,3, geç sepsiste KNS %46,5, candida türleri %17,5; çok geç sepsiste %54,7, candida türleri %19 oranında tespit edilmiştir. Kuzucu ve ark.'nın çalışmasında en sık KNS %40, ikinci sıklıkta enterobakter türleri %19 saptanmıştır. Aynı çalışmada hastanede yatış süresinin uzamasının KNS için en büyük risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Sağlam ve ark.'nın 2015 yılında yayınlanan Kayserideki çalışmasında da KNS %70,8 ile en sık etken olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda KNS enfeksiyonunun en sık etken olması hastane ortamı, ebeveynler ve sağlık çalışanlarının elleri ile geçişi düşündürmekle birlikte alınan kan kültürlerinin her

zaman periferden alınamaması ve göbek kateterinden alınmış olması kolonizasyon, kontaminasyon ve bakteriyemi sorunlarını da düşündürmektedir. Çünkü KNS'ler deride yaygın olarak bulunurlar ve yapılan çalışmalar deri ve mukozayı bozan invaziv işlemlerin YYBÜ'lerinde özellikle kateter uygulamalarının KNS enfeksiyon riskini artırdığı yönündedir (Marchant 2013, Björkqvist 2010, Kuzucu 2004, Edwards 2004). Bununla birlikte KNS'ler yaygın deri ve kateter kolonizasyonu nedeni ile kültürde yanlış pozitiflik verebildiklerinden etken patojen olarak kabul edilmeleri için bazı kriterler tanımlanmıştır. Bu kriterler hastanın kliniği stabil iken en az iki periferik kan kültüründe ve varsa kateter kültüründe aynı tip ve aynı miktar KNS üremesi ya da hastanın kliniği sepsis ile uyumlu iken en az bir periferik kan kültüründe ve varsa kateter kültüründe aynı tip ve miktarda KNS üremesi olarak tanımlanmıştır. Umbilikal kateterden alınan kan kültürleri tek başına yeterli değildir (Polin and Hooven 2014, Mirrett 2001, Haerwaldt 1996). Çalışmamızda sepsis kliniği olmayan hastalar dahil edilmedi, ancak kan kültürlerinin periferik alınmadığı durumlarda sadece umbilikal kateterden alınmış olması KNS kontaminasyon oranını artırabileceğinden çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Çalışmamızda KNS 2014 yılında 2013'e göre artış gösterirken, diğer gram pozitif etkenler, klebsiella türleri ve diğer gram negatif etkenlerde azalma saptanmıştır. KNS en fazla görülen etken olmasına rağmen KNS ye bağlı ölüm 3 olguda (%7,7) görülmüştür. Klebsiella pnömonia ve Klebsiella oxytoca ya bağlı ölüm oranları sırası ile %50 ve %40 olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Literatüre uyumlu olarak gram negatiflere bağlı ölüm oranları anlamlı dercede yüksek idi.

Fungal enfeksiyonlar son yıllarda geç sepsiste giderek artan sıklıkta görülmektedir. En sık *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* ve *Aspergillus* türlerine rastlanmaktadır (Edwards 2004, Leal et al 2012, Özkan ve ark 2014). Çalışmamızda hemokültürde üremesi olan olgularımızda fungal ajana rastlanmamıştır. Yenidoğan Yoğunbakım Ünitemizde total parenteral nütrisyon alırken geniş spektrumlu antibiyotik başlanması gereken bebeklere, santral ve umbilikal kateter takılan tüm pretermlere profilaktik flukanazol başlanmaktadır. Antifungal tedavinin doğru ve zamanında uygulanmasının

fungall enfeksiyonları çok büyük oranda azalttığı bilinmektedir (Stoll 2011). Ünitemizdeki flukanazol profilaksisinin etkin olduğu kanısındaız.

Yenidoğan sepsis tanısının erken konulması ve uygun ampirik antibiyotiklerin zamanında başlanmasının mortaliteyi önemli derecede azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle yenidoğan sepsisinden şüphelenildiğinde bir yandan tetkikler gönderilirken diğer yandan ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (Stoll 2011, Satar 2012). Bebeğin gestasyonel yaşı, invaziv girişim maruziyeti, maternal risk faktörleri, klinik bulguların başlama zamanı varsa enfeksiyon odağına ilişkin bilgiler göz önünde bulundurulmalıdır. Monoterapinin dirençli suşların oranını artırması nedeniyle ve yüksek dozlardaki toksisiteyi azaltmak amaçlı ikili antibiyoterapi önerilmektedir (Polin et al. 2012, Edwards 2004). Erken sepsiste ampisilin ve aminoglikozid (tercihan gentamisin) kombinasyonu, geç sepsiste toplum kaynaklı etken düşünülüyor ise ampisilin ve aminoglikozid, nozokomial enfeksiyonda vankomisin ve aminoglikozid/amikasin veya vankomisin/ piperasilin tazobaktam, çoğul dirençli gram negatif etkenlerde karbapenem veya piperasilin/aminoglikozid kullanımı önerilmektedir (Cengiz 2009). Ünitimizde ampirik tedavide erken sepsiste en sık Ampisilin+Gentamisin (%61) kombinasyonu, geç ve çok geç sepsiste Piperasilin tazobaktam+Vankomisin/Teikoplanin (%43,1;%45,5) kombinasyonu sıklıkla ilk tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. Uygulanan diğer tedavi protokolleri Ampisilin+Sefotaksim (%10), Vankomisin+Meropenem (%17,5), Vankomisin+Siprofloksasin (%3,8), Amikasin+ Meropenem (%1,2) idi. Çalışmamızda uygulanan tedavi ile mortalite arasındaki ilişkide en yüksek oran erken sepsiste %28,6 ile Vankomisin+Meropenem alan, geç sepsiste %33,3 ile Ampisilin+Gentamisin alan hastalarda görüldü. Hastanın kliniği ve kan kültürü sonuçları ise tedavimizin esas belirleyicisi olmuştur.

Antibiyotik kullanımının yaygınlaşması ile neonatal sepsis mortalitesi %60-80 lardan %10 lara kadar düşmekle birlikte geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonucu gelişen antibiyotik dirençleri önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda

yapılan çalışmalarda özellikle gelişmekte olan ülkelerde çoğul dirençli bakterilerin neden olduğu sepsis vakaları artmaktadır (Jyothi, 2013). Yenidoğan sepsisi etkeni olarak üreyen KNS'lerde saptanan yüksek ampisilin direnci özellikle geç sepsiste rutin vankomisin kullanımına yol açmıştır. Rubin ve ark.'nın 2002 deki çok merkezli araştırmasında geç sepsisli olgularda vankomisinin içeren tedavi rejimi uygulamasının %75 gibi yüksek oranlarda olduğu belirtilmiştir. Literatürde 2010 yılına kadar vankomisin direnci saptanamamıştır. Ancak 2010 yılından sonra az da olsa düşük derecelerde vankomisin dirençleri bildirilmeye başlanmıştır. Yalaz ve ark.'nın 2006 yılındaki çalışmasında KNS suşlarının tamamında %100 metisilin direnci ve glikopeptid duyarlılığı tespit edilmiştir. Türkmen ve ark.'nın 2010 yılındaki çalışmasında gram pozitif bakterilerde vankomisin ve teikoplanin direncine rastlanmamıştır. Meral ve ark.'nın 2009 daki çalışmasında en sık etken %46,1 oranında KNS bulunmuş ve teikoplanin, vankomisin, linezolid direnci saptanamamıştır. Parlak ve ark.'nın 2014 yılında Erzurumda hastane enfeksiyonlarını araştıran çalışmasında KNS'lerin metisilin direncini %100 oranında saptarken, glikopeptidlere karşı direnç saptanamamıştır. Özkan ve ark.'nın 2014 yılındaki çalışmasında vankomisin direnci saptanamamıştır. Li ve ark.'nın 2013 yılında Çin de yaptıkları çalışmada vankomisin direnci erken sepsiste %7, geç sepsiste %10 tespit edilmiştir. Kavuncuoğlu ve ark.'nın 2011 deki çalışmasında KNS ve GBS de vankomisine direnç yok iken, S.aureus'a karşı %1 direnç saptanmıştır. Aynı çalışmada KNS'lerde metisilin direnci %83 iken, S.aureusta %79 bulunmuştur. Satar ve ark.'nın çalışmasında S.aureus olgularının tamamı vankomisin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli bulunmuştur. Çalışmamızda Stafilokokus aureus üreyen olgular 2013 yılında glikopeptidlere %20 oranında, penisilin ve ampisiline %100, gentamisine %60 oranında dirençli idi. 2014 yılında glikopeptidlere ve gentamisine duyarlı iken, penisilin ve ampisiline dirençli idi. GBS ve enterokok suşlarında gliokpeptid direnci saptanmadı. GBS suşları ampisilin, penisilin duyarlı idi. Jyothi ve ark.'nın 2011 yılındaki çalışmasında gram pozitif bakterilerde penisilin direnci %90, gentamisin direnci %60, ciprofloksasin direnci %48 oranında tespit edilmiştir. Sharma ve ark.'nın 2013 de Hindistandaki çalışmasında KNS ve Staf. aureus direnç oranları sırası ile oxcasilin için %80, %36,7; gentamisin için %63,3, %58,8 iken vankomisine direnç

saptanmamıştır. Vergnano ve ark.'nın İngilterede 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada KNS'lerin fluoksasin+gentamisin rejimine %24 oranında duyarlı olduğu ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının akılcı antibiyotik kullanımına yönlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Çalışmamızda gram pozitif etkenlere baktığımızda en fazla KNS görmekteyiz. KNS'ler 2013 yılında glikopeptidlere duyarlı iken, penisiline %100, ampisiline %91, gentamisine %73,9, ciprofloksasine %34,8 oranında dirençli; 2014 yılında penisilin ve ampisiline %87,5, gentamisin %56,3, ciprofloksasin %37,5, teikoplanin %6,3, vankomisin %12,5 oranında dirençli idi. KNS'lerde 2014 yılında penisilin ve ampisilin direncinde azalma olurken, glikopeptidlere karşı dirençte artış gözlemlendi. Yine de literatüre uygun şekilde penisilin, ampisilin duyarlılığı düşük, glikopeptid duyarlılığı yüksek idi.

Gram negatif etkenlere baktığımızda en fazla Klebsiella pnömonia (tüm sepsisli grupta %20) ve Klebsiella oxytoca görmekteyiz. İkinci sıklıkta Enterobacteriaceae suşlarını (E.cloacea, E.aerogenes) saptadık. Her iki yılda da tüm gram negatif etkenler ampisiline karşı %100 dirençli idi. Klebsiella pnömonia suşlarında 2013 ve 2014 yıllarında gentamisin direnci sırası ile %87,5, %50; amikasin direnci %57,5, %50; sefotaksim direnci %50, %50 idi. 2013 yılında Meropenem direnci %35,7, piperasilin direnci %7,1, siprofloksasin direnci %14,2 iken, 2014 yılında bu ajanlara karşı direnç saptanmadı. 2013 yılında saptanan Klebsiella pnömoni suşlarının %35,7'si GSBL direnci pozitif (14 hastadan 5'i) saptanmıştır. 2014 yılında ise GSBL direncine rastlanmamıştır. Klebsiella oxytoca suşları ise 2013 yılında ampisilin hariç diğer antibiyotiklere duyarlı iken, 2014 yılında ampisilin %100, gentamisin, amikasin, sefotaksim %50 oranında dirençli; meropenem, piperasilin ve siprofloksasin duyarlı idi. Ülkemizde Yalaz ve ark.'nın 2006 yılındaki çalışmasında Klebsiellanın amikasin duyarlılığı %44,5 iken, karbapenemlere karşı hiç direnç görülmemiştir. Türkmen ve ark.'nın çalışmasında, klebsiella suşlarından bir suşta genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi varken, karbapenem, kinolon ve gentamisine karşı direnç gelişmemiş, ancak amikasin direnci %75 saptanmıştır. Meral ve ark.'nın çalışmasında bizim çalışmamızdaki gibi tüm gram negatif etkenlerin ampisilin dirençleri %100 olarak bulunmuştur. Parlak ve ark.'nın

çalışmasında gram negatiflere karşı imipenem ve meropenem direnci saptanmazken, amikasin %20, gentamisin %60, piperasilin %86,6 oranında direnç saptanmıştır. Olukman ve ark.'nın 2009 daki çalışmasında gram negatif mikroorganizmalarda ampisilin ve aminoglikozid direncini %100, GSBL oranını %100 bulmuşlardır. GSBL direnci tedavisinin zorluğu ve mortalitesinin yüksek olması nedeni ile önemlidir. Sağlam ve ark.'nın 2010-2013 yılları arasında Kayseri'de 315 sepsisli yenidoğanla yürüttükleri çalışmada üretilen Klebsiella pnömoni suşlarında GSBL oranı %52,4 bulunmuştur. Parlak ve ark.'nın 2014 yılında yenidoğan hastane enfeksiyonlarını araştıran çalışmasında GSBL pozitifliği %63,6 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda 2014 yılında 2013'e göre GSBL pozitifliği olmaması , meropenem, kinolon ve piperasilin direnci saptanmaması ve aminoglikozid direncinde azalma olması olumlu gelişmelerdir. Çalışmamızda enterobacteriaceae suşlarında ampisilin %100, gentamisin %85,7, amikasin %85,7, sefotaksim %14,2, meropenem %42,8 oranında direnç saptanırken, piperasilin ve siprofloksasin direnci saptanmamıştır. Bolat ve ark.'nın 2011 yılındaki çalışmasında klebsiella suşlarında amikasin, gentamisin ve piperasilin direncini %31,2 saptarken meropeneme duyarlı bulunmuş, enterobakter türlerinde gentamisin direnci %60, amikasin, piperasilin ve meroneme direnç saptanmamıştır. Özkan ve ark.'nın 2014 deki çalışmasında klebsiella ve enterokok türlerinin aminoglikozid duyarlılığı sırası ile %80, %100; piperasilin %60, %50; siprofloksasin %60, %50; meropenem duyarlılığı %100 saptanmıştır. Çalışmamızda tüm gram negatiflerde 2014 yılında gentamisin, meropenem, piperasilin ve siprofloksasin direncinde azalma olurken, amikasin direncinde artış görülmüştür. Amikasin içeren tedavi rejiminin uygulanma oranı %1,2 gibi düşük olduğu için, amikasin direncindeki artış gram negatiflerdeki virulans değişikliği ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak uygulanan invaziv girişim sürelerinin artmasının sepsis atak sayısını artırdığını, entübasyon süresi ile mortalite arasında pozitif yönde ilişki olduğunu, tanı için bakılan prokalsitoninin CRP den daha duyarlı olduğunu ancak sepsis gruplarında anlamlı farkının olmadığı, geç ve çok geç sepsiste en sık etken olan KNS'lerin erken sepsiste de en sık etken olduğunu, periferik damaryolundan kan kültürü alınmadığında göbek kateterinden kan kültürü alınmasının KNS artışının nedeni olabileceğini, en çok

ölüm oranının geç sepsiste ve ölüm oranı en yüksek etkenin Klebsiella pnömonia olduğunu, 2014 yılında Klebsiella görülme oranında ve sepsis ilişkili mortalite oranında azalma olduğunu, gram negatif patojenlerde amikasin hariç antibiyotik direncinde azalma olduğunu, başlangıçta uygulanan ampirik antibiyotik rejimlerinin uygun olduğunu, yine de sepsis ve sepsis ilişkili mortalite oranlarımızın gelişmiş ülkelere göre yüksek olduğunu saptadık.

SONUÇLAR

Ocak 2013- Eylül 2014 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde kesin ve klinik neonatal sepsis tanısı alan 115 hasta geriye dönük olarak incelendi. 115 hastanın 97'si 1 kez, 16'sı 2 kez, 2'si 3 kez olmak üzere toplam 135 sepsis atağı geçirmiştir. Hastalar erken sepsis (ilk 72 saat), geç sepsis (4.-30. gün), çok geç sepsis (>30. gün) şeklinde sınıflandırıldı. Ayrıca bir kez sepsis atağı geçirenler ve birden fazla sepsis atağı geçirenler olarak da gruplandırıldı. Sepsis gruplarında risk faktörleri, klinik, laboratuvar parametreleri, etken patojenler, antibiyotik duyarlılıkları, tedavi rejimleri ve mortalite araştırıldı.

1. Ocak 2013- Eylül 2014 tarihleri arasında hastanemiz YYBÜ'ne toplam 721 hasta yatmıştır. 80 tane hemokültür pozitif kesin sepsis, 55 tane klinik sepsis tanısı vardır. Kesin sepsis oranı %11,1 idi.
2. Septik olgularda geç sepsis oranı %54,8 ile erken sepsis (%37) ve çok geç sepsis (%8,15) ten anlamlı dercede fazla saptandı, ancak yıllar arasında istatistiksel farklılık elde edilmedi. Mortalite oranı en yüksek geç sepsiste (%61,1) görülse de istatistiksel anlamlı değildi.
3. EMR, koryoamnionit, annede gebeyken geçirilmiş İYE, sigara ve kronik hastalık erken sepsis için, preeklampsi/eklampsi geç sepsis için, prematürite erken ve geç sepsis için, çok düşük doğum ağırlığı ve C/S doğum çok geç sepsis için risk faktörü olarak belirlendi.
4. En az bir kez resüsitasyon uygulaması geç sepsis için, en az bir kez kateter uygulaması geç ve çok geç sepsis için risk faktörüydü. Geç ve çok geç sepsiste invaziv girişim (entübasyon, mekanik ventilatör, kateter uygulama, TPN süresi) ve küvözde kalma süreleri erken sepsisten fazla olduğu görüldü.
5. En az bir kere resüsitasyon uygulaması, en az bir kere kateter uygulaması, ekstrainvaziv girişim varlığı (tüp torakostomi, V/P şant, diğer operasyonlar) birden fazla sepsis atağı geçiren grupta fazla olduğu görüldü.

6. İnvaziv girişim uygulama sürelerinin artması geçirilen atak sayısı ile, entübasyon süresinin artması mortalite ile ilişkilendirildi
7. Doğum ağırlığı ve doğum haftası azaldıkça mortalite oranının arttığı belirlendi
8. Tüm sepsis gruplarında en sık hipotoni görülmekle birlikte, erken sepsiste respiratuar distres , geç sepsiste apne, çok geç sepsiste respiratuar distres, siyanoz ön planda idi
9. Sepsis gruplarında laboratuar bulgularına bakıldığında total beyazküre sayısı geç sepsiste anlamlı yüksek, nötrofil sayısı çok geç sepsiste anlamlı düşük bulundu.
10. CRP geç ve çok geç sepsiste erken sepsise göre fazla saptandı. PK nin sensitivitesi %78,7; CRP nin %76,6 saptandı. PK değerlerinin sepsis gruplarında anlamlı farklılığı saptanmadı.
11. Kültürde üreme oranlarına bakıldığında, gram pozitiflerin (%65) gram negatiflerden (%35) fazla olduğu, 2014 yılında 2013'e göre gram pozitiflerin görülme oranının (%60,7'den %75'e) arttığını saptadık
12. Üreyen etkenlere bakıldığında tüm sepsis gruplarında KNS en sık etken idi. KNS den sonra en sık etkenler erken ve geç sepsiste klebsiella pnömonia, çok geç sepsiste S.aureus olduğu görüldü.
13. 2014 yılında genel olarak gram negatif etkenlerde(%39,3'den %25'e), özellikle de Klebsiella pnömoni de(%25 iken %8.3'e) azalma tespit edildi.
14. Gram pozitif bakterilerde 2014 yılında ampisilin ve gentamisin direnci az miktarda düşerken (%88'den %82; %61'den %50'ye); vankomisin teikoplanin direncinde az miktarda artış (%3'den %11'e; %3'den %5,5'e) saptandı. Gram negatif bakterilerde amikasin hariç diğer antibiyotik dirençlerinde azalma saptandı. Genel olarak ampisilin ve gentamisin duyarlılığı çok düşük bulundu. GSBL pozitif Klebsiella pnömoni oranı 2013 yılında %35,7 idi. 2014 yılında GSBL pozitif suşa rastalanmadı.
15. Sepsis ilişkili mortalite %13,3 idi. 2013 yılında %14,1 iken, 2014 yılında %12 'dir. Kesin sepsislerde bu oran %18,7 idi. Kesin sepsislerde 2014 yılında

(%12,5) 2013 yılına (%21,4) göre mortalitede azalma tespit edildi. Klebsiellanın mortalitesi (K.pnömonia %50, K.oxytoca %40 ile) en yüksek etken olduğu saptandı.

16. Tedavi rejimlerimizde erken sepsiste en fazla Ampisilin + Gentamisin (%61) kombinasyonu, geç ve çok geç sepsiste Piperasilin tazobaktam + Vankomisin (%43,1; %45,5) kombinasyonunun ampirik uygulandığını ve uygun olduğunu saptadık.

KAYNAKLAR

Akdağ A, Dilmen U, Haque K, Dilli D, Erdev O, Gökmen T. Role of Pentoxifylline and/or IgM-Enriched Intravenous Immunoglobulin in the Management of Neonatal Sepsis. Am J Perinatol. 2014 Feb 10. [Epub ahead of print]

Ali Z. Neonatal bacterail septicaemia at the Mount Hope Women's hospital, Trinidad. Ann Trop Pediatr.2004;24(1):41-4

Alam MM, Saleem AF , Shaikh AS, Munir O, Qadir M. Neonatal sepsis following prolonged rupture of membranes in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan J Infect Dev Ctries. 2014 Jan 15;8(1):67-73. doi: 10.3855/jidc.3136.

Aldemir EY, Altuncu E, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Öztürk E, Cebeci B. Erken membran rüptürünün term ve preterm yenidoğanlarda sepsis morbidite ve mortalitesine etkisi. JOPP Derg 2010;2(2): 65-70.

Annagür A, Örs R. Yenidoğan sepsisi. Selçuk Pediatri 2013;1(1):1-11

Arslan S., Bülbül A. ve ark. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde beş yıllık sürede (2007-2011) neonatal ölüm nedenleri.Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2013; 47(1): 16-20

Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4:CD003850.

American Academy of Pediatrics. Group B Streptococcal Infections, "Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds). Red Book: 2009: Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th", s.628, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village (2009).

Ahmad MS. Wbc count in probable and culture proven neonatal sepsis, and it's affect on mortality. *Pediatrics* doi:10.1136/archdischild-2012-302724.1192 (Fazl-e-Omar Hospital, Chenab Nagar(Rabwah), Pakistan)

Alhan E. Sepsis'te tanı ve klinik. *Çocuk Enf Derg* 2007;1:66-72.

Arısoy ES., Yendioğan Sepsisi: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları, *ANKEM Derg* 2010;24(Ek2);168-75

Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis*2008; 21: 223-7.

Balk RA. Severe Sepsis and Septic Shock: Definitions, Epidemiology, and Clinical Manifestations. *Critical Care Clinics* 2000; 16(2): 179-92

Baş AY, Demirel N, Zenciroglu A, Göl N, Tanir G. Nosocomial blood stream infections in a neonatal intensive care unit in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr.* 2010; 52: 464-470.

Behjati S, Prentice P, Rennie J: Management of Group B streptococcal sepsis risk in well, term newborns. *Acta Paediatr* 2012, 101:128-31.

Berardi A, Lugli L, Rossi C, China MC, Vellani G, Contiero R, Calanca F, Camerlo F, Casula F, Di Carlo C, Rossi MR, Chiarabini R, Ferrari M, Minniti S, Venturelli C, Silvestrini D, Dodi I, Zucchini A, Ferrari F; Infezioni da Streptococco B Della Regione Emilia Romagna. Neonatal bacterial meningitis. *Minerva Pediatr.* 2010; 62: 51-54. 36.

Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen J, Walsh T. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003; 112: 634-40.

Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2010; 37: 421-438.

Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG, Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale: 1928–2003. *PEDIATRICS* 2005 Vol. 116(3); 595 -602
(doi: 10.1542/peds.2005-0552)

Bjorkqvist M, Liljedahl M, Zimmermann J, Schollin J, Soderquist B. Colonization pattern of coagulase-negative staphylococci in preterm neonates and the relation to bacteremia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2010 ;29(9) 1085–1093

Bolat F, Uslu S, Bülbül A, Cömert S, Can E, Baş E, Güran Ö, Nuhoğlu A. Hospital acquired bloodstream infections in neonatal intensive care unit . *Şişli Etfal Education and Research Hospital, Turk Arch Ped* 2011; 46: 130-6

Brown AJ, Nghiem HT. Rapid procalcitonin test helps diagnose infections in Newborns. *Archives Disease in Childhood The Fetal Neonatal Edition.* 2009; 94: 345-8

Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D, et al. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27: 63-68.

Castle H, Patrick MD. The effect of bacteriemia on automated platelet measurements in neonates. *Am J Clin Path* 1990;93:391-394

Carroll ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002; 20: 1-9.

Cengiz A.B. Yenidoğan Sepsisi o cuk En f Der g 2009; 3: 174-81 J Pediatr Inf 2009; 3: 174-81

Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, Pacifico L. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. Clin Chem. 2003; 49: 60-68.

Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. Clin Infect Dis. 1998; 26: 664-672.

Chiesa C, Panero A, Osborn JF, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. Clin Chem 2004; 50: 279- 87.

Chirico G, Loda C. Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate. Pediatr Rep. 2011; 3: e1.

Chávez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. Pediatr Clin North Am. 2005; 52: 795-810.

Cowles T, Gonik B. Perinatal Infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of Fetus and Newborn. St. Louis: Mosby, 2002: 372-4).

elik İ.,Erdeve Ö. Neonatal sepsise tanısal yaklaşım, ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 200-207

elik IH, Demirel G, Aksoy HT, et al. Automated determination of neutrophil VCS parameters in diagnosis and treatment efficacy of neonatal sepsis. Pediatr Res 2012; 71: 121-125.(a)

Çelik IH, Demirel G, Erdeve O, Dilmen U. Value of different markers in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e639.(b)

Çelik IH, Demirel G, Sukhachev D, Erdeve O, Dilmen U. Neutrophil volume, conductivity and scatter parameters with effective modeling of molecular activity statistical program gives better results in neonatal sepsis. *Int J Lab Hematol* 2012, doi: 10.1111/ijlh.12002 [Epubahead of print].(c)

Celik IH, Yilmaz Y, Erdeve O, et al. The acute-phase response in differentiating sepsis from inflammation in neonates who require abdominal surgery. *Acta Chir Belg* 2012; 112: 292-296(d)

Çetin H.,Koyuncu Arslan M., Akçam Z., Kaya S. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Nozokomiyal Sepsis İnsidansı ve Koruyucu Önlemler The Incidence of Nosocomial Sepsis and Preventive Measures in VLBW Infants. *EGE PEDIATRİ BÜLTENİ* 2006, 13 (1): 1-7

Dembinski J, Behrendt D, Heep A, Dorn C, Reinsberg J, Bartmann P. Cell-associated interleukin-8 in cord blood of term and preterm infants. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002; 9: 320-323

Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals of Medicine* 2000; 32(4): 274-8)

Edwards MS, Baker CJ: Bacterial infections in the neonate, ‘‘Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2. Baskı’’ kitabında s.536-42, Churchill Livingstone, Philadelphiya (2003)

Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 545- 61.

Edwards MS. Postnatal bacterial infectious. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant. 9th ed. St Louis, Missouri: Elsevier Mosby; 2011: 793-829.

Edwards MS, Weisman LE, Kaplan SL, Kim MS. Clinical features and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-ofsepsis-in-term-and-late-preterm-infants>. erişim tarihi:28.02.2012

Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. PLoS Med. 2010; 7: e1000213.

Edwards MS. 2013. Clinical features and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. In Basow DS (ed), UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. [http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?source=search_result&search=neonatal sepsis&selectedTitle=158](http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?source=search_result&search=neonatal%20sepsis&selectedTitle=158). Accessed 11 November 2013.

England MC, Benjamin A, Abenhaim HA; Increased Risk of Preterm Premature Rupture of Membranes at Early Gestational Ages among Maternal Cigarette Smokers. Am J Perinatol. 2013 Jan 17.

Fakhratova D. Yenidoğan Sepsisinde Antibiyotik Direnci Altı (2002-2007) Yıllık Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deneyimi .Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. İSTABUL - 2010

Franz AR, Bauer K, Schalk A, Garland SM, Bowman ED, Rex K, Nyholm C, Norman M, Bougateg A, Kron M, Mihatsch WA, Pohlandt F; International IL-8 Study Group. Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced

unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2004; 114: 1-8. Erratum in: *Pediatrics*. 2004; 114: 1746.

Ferrieri P, Wallen LD. Neonatal bacterial sepsis. In: Gleason CA, Devaskar SU (eds). *Avery's Diseases of the Newborn* (9th ed) Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 538-551.

Gallagher PG, and Baltimore RS. Sepsis Neonatorum. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, and Jones MD (eds.). *Oski's Pediatrics: Principles and Practice*. (4th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 482-92.

Garne JS, Jarvis WR, Emoni TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.

Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, Li JS, Fowler VG Jr, Benjamin DK Jr. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics*. 2006; 117: 1094-1100.

Gardner SL. Sepsis in the neonate. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2009; 21: 121-141. 1. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the Newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, eds. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004: 545-561.

Gaschignard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bingen E, Aujard Y, Boileau P. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30: 212-217.

Ganatra HA, Stoll BJ, Zaidi AK. International perspective on early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010; 37: 501-523.

Garland JS, Alex CP, Henrickson KJ, McAuliffe TL, and Maki DG. A Vancomycin-Heparin Lock Solution for Prevention of Nosocomial Bloodstream Infection in Critically III Neonates with Peripherally Inserted Central Venous Catheters: A Prospective, Randomized Trial. *Pediatrics* 2005; 116(2): 198-205

Gardner SL. Sepsis in the neonate. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2009; 21: 121-141.

Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 2004; 51: 939-959.

Geneviève Du Pont-Thibodeau, Jean-Sébastien Joyal and Jacques Lacroix: Management of neonatal sepsis in term newborns 2014, 6:67

Gandhi S, Ranjan KP, Ranjan N, Sapre N, Masani M. INCIDENCE OF NEONATAL SEPSIS IN TERTIARY CARE HOSPITAL: AN OVERVIEW 2013 *International Journal of Medical Science and Public Health* 2013;2(3); 548-551

Guida J, Kunig A, Leef K, McKenzie S, Paul D. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates. *Pediatrics* 2003;111:1411-1415. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.111.6.1411>

Gül HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pasha A. Üçüncü trimestr hamilelerde vaginal grup B streptokok kolonizasyonu. *Klimik Derg* 2005;18:27-9.)

Hacımustafaoğlu M., Yenidoğanda Sepsis Etkenleri ve Tedavisi, *ANKEM Derg* 2012;26(Ek 2):357-364

Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit*

Care Med 2005; 6 (3 Suppl): 45- 9.

Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care*. 2003; 3: 3-13

Herwaldt LA, Geiss M, Kao C, Pfaller MA. The positive predictive value of isolating coagulase negative staphylococci from blood cultures. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 14-20.

Horisberger T, Harbarth S, Nadal D, Baenziger O, Fischer JE. G-CSF and IL-8 for early diagnosis of sepsis in neonates and critically ill children – safety and cost effectiveness of a new laboratory prediction model: study protocol of a randomized controlled trial [ISRCTN91123847]. *Crit Care*. 2004; 8: 443-450.

Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Daniel K. Benjamin Jr., Jennifer Li, Reese H. Clark, Cohen-Wolkowicz M, and Brian Smith P, Use of the Complete Blood Cell Count in Early-Onset Neonatal Sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 August ; 31(8): 799–802. doi:10.1097/INF.0b013e318256905c

Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Daniel K. Benjamin Jr., Jennifer Li , Reese H. Clark, Cohen-Wolkowicz M, and Brian Smith P. Use of the Complete Blood Cell Count in Late-Onset Neonatal Sepsis . *Pediatr Infect Dis J*. 2012 August ; 31(8): 803–807. doi:10.1097/INF.0b013e31825691e4.

Hornik CP, Fort P, Reese H. Early and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants from a Large Group of Neonatal Intensive Care Units *Early Hum Dev*. 2012 May ; 88(Suppl 2): S69–S74.

Huyhn BT., Padget M. et al. Burden of bacterial resistance among neonatal infections in low income countries: how convincing is the epidemiological evidence? *BMC Infectious Diseases* 2015; 15:127

Ignjatovic M: Bacterial causes of meningitis in newborns. Srp Arh Celok Lek. 2001 May-Jun; 129 suppl 1: 36-41

Ilıkkan B, Vural M, Arapoğlu M, Özbek S, Perk Y, İlter Ö .Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Umbilikal Kateter Kullanımına Bağlı Sepsis Sıklığı. Türk Pediatri Arşivi, 1997 32(1): 33-39

Ilıkkan B. Yenidoğan sepsisi. Türkiye Klinikleri, J Pediatr Surg-Special Topics 2010;3(1):15-8.

Jyothi P, Basavaraj MC, Basavaraj PV. Bacteriological profile of neonatal septicemia and antibiotic susceptibility pattern of the isolates. J Nat Sci Biol Med 2013;4(2):306–9.

Joyner JL, Augustine NH, Taylor KA, La Pine TR, Hill HR. Effects of group B streptococci on cord and adult mononuclear cell interleukin-12 and interferon-gamma mRNA accumulation and protein secretion. J Infect Dis 2000;182(3):974-7.

Kara A, Kanra G, Cengiz AB: Pediatric blood culture: time to positivity. Turk JPediatr 2004; 46: 251-255

Karaeminoğulları M, Memiş S. Üçüncü trimester gebelerde hızlı tarama testi ile grup B streptokok kolonizasyonunun saptanması Klimik Derg 1992;5:99-100.

Karagöl BS, Karadağ N, Zenciroğlu A, Kundak AA, Okumuğ N. Yenidoğan yoğun bakımında yedi yıllık diyabetik anne bebeği deneyimi. Çocuk Derg 2012;12(4):169-76

Kavuncuoğlu S., Kazancı S. et al. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan kültür pozitif sepsisli olguların sıklık, etyolojik faktörler, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik direnci yönünden incelenmesi. JOPP Derg 2011; 3(3): 129-138

Kawagoe JY, Segre CA, Pereira CR, Cardoso MF, Silva CV, Fukushima JT et al. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: a 5-year prospective cohort study. *Am J Infect Control* 2001;29(2):109-14.

Kayange N, Kamugisha E, Mwizamholya DL, Jeremiah S, Mshana SE. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza- Tanzania. *BMC Pediatrics* 2010 Jun 4;10:39. doi: 10.1186/1471-2431-10-39.

Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O.: Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2008 Mar;9(2):186-91.

Kimberlin DW, Debra LP, Richard JW. Neonatal sepsis. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister RF, Gershon AA (eds): *Rudolph's Pediatrics* (22th ed) China: Mc Graw Hill, 2011: 902-912.

Kordek A, Loniewska B, Blazejczak A, Jurczak A, Giedrys-Kalemba S and Rudnicki J. Clinical Usefulness of Procalcitonin Levels for the Diagnosis of Nosocomial Infections in the Neonate. *Archives of Disease in Childhood* 2008; 94: 501

Kordek A, Łoniewska B, Podraza W, Nikodemski T, Rudnicki J. Usefulness of estimation of blood procalcitonin concentration versus C-reactive protein concentration and white blood cell count for therapeutic monitoring of sepsis in neonates. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014 Dec 21;68:1516-23.

Koc E. Neonatal sepsiste etyopatogenezi. *Guncel pediatri* 2005; 3: 108-109.).

Köksal N, Harmanci R, Cetinkaya M, Hacimustafaoğlu M. Role of procalcitonin and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr.* 2007; 49: 21-29.

Köksal N. Neonatal Sepsis Tedavisi. *Güncel Pediatri* 2005; 3(Ek 1): 112-5

Kredit T, Gerards L, Fleer A. van Stekelenburg G. The predictive value of CRP and I/T-ratio in neonatal infection. *Journal of Perinatal Medicine* 1992; 20(6): 479-85

Kung YH, Hsieh YF, Weng YH, Lien RI, Luo J, Wang Y et al. Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect* 2013 Nov 22. pii: S1684-1182(13)00195-3. doi: 10.1016/j.jmii.2013.10.001.

Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology.* 2008; 40: 141-148.
42

Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, Ksycinski W, Helwich E, Zembala M. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 1999; 27: 807-814

Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005;365(9462):891-900.

Leal YA, Álvarez-Nemegyei J. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012, 12:48 doi:10.1186/1471-2393-12-48

Lee SM, Eun HS, Namgung R, Park MS, Park KI, Lee C. Usefulness of the delta neutrophil index for assessing neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2012; 102: e13-16.

Li Z, Xiao Z. et al. 116 cases of neonatal early-onset or late-onset sepsis: A single center retrospective analysis on pathogenic bacteria species distribution and antimicrobial susceptibility. *Int J Clin Med* 2013;6(8): 693-699

Lim WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC, Fu RH, Chu SM et al. Prevalence and Pathogen Distribution Of Neonatal Sepsis Among Very-Low-Birth-Weight Infants. *Pediatr Neonatol* 2012; 53(4):228-34.

Lookwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction preterm delivery. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1995; 38/4: 675-687

Lollis TR, Bradshaw WT. Fungal prophylaxis in neonates: a review article. *Adv Neonatal Care*. 2014; 14(1):17-23.

Lutsar I, Trafojer UM, Heath PT, Metsvaht T, Standing J, Esposito S, de Cabre VM, Oeser C, Aboulker JP; NeoMero Consortium: Meropenem vs standard of care for treatment of late onset sepsis in children of less than 90 days of age: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2011, 12:215.

Mahieu LM, Buitenweg N, Beuteis PH, De Dooy JJ: Additional hospital stay and charges due to hospital acquired infections in a neonatal intensive care unit, *J Hosp Infect* 2001;47:223.

Mahieu LM, De Muynck AO, Levent MM, De Dooy JJ, Goossens HJ, Van Reempts PJ: Risk factors for central vascular catheter associated bloodstream infections among patients in a neonatal intensive care unit, *J Hosp Infect* 2001;48:108.

Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B, Israel Neonatal Network. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 218-24.).

Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, and Browne R. The Neonatal Blood Count in Health and Disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *The Journal of Pediatrics* 1978; 95(1): 89-98

Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM. Review Article Neonatal Sepsis due to Coagulase-Negative Staphylococci *Clinical and Developmental Immunology* Vol. 2013, Article ID 586076, (1-10).

Meral C, Karademir F., Süleymanğlu S et al. Neonatal Sepsis olgularının ve etkenlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *TAF Prev Med Bull* 2009;8(4):329-332

McWilliam S, Riordan A. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract* Ed. 2010; 95: 55-58.

Mirrett S, Weinstein MP, Reimer LG, et al. Relevance of the number of positive bottles in determining clinical significance of coagulase negative staphylococci in blood cultures. *J Clinical Microbiol* 2001; 39: 3279.

Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT et al. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(1):F4-8.

Mohan P, Abrams SA. Oral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD007138.

Mohan P, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD003956.

Morven S. Postnatal bacterial infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal Perinatal Medicine (7th ed)*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2002: 706-747

Mosayebi Z, Movahedian AH, Soori T. Clinical and Bacteriological Characteristics of Neonatal Sepsis in an Intensive Care Unit in Kashan, Iran: A 2 Year Descriptive Study *Arch Pediatr Infect Dis*.2013;1(2): 61-64. DOI: 10.5812/pedinfect.7875

Mutlu M. et al. Neonatal Sepsis Caused by Gram-negative Bacteria in a Neonatal Intensive Care Unit: A Six Years Analysis *HK J Paediatr (New Series)* 2011;16;253-257

Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci* 2008; 38: 241-246

Nalbantoğlu B, Bozan Hİ, Nalbantoğlu A, Demirsoy U, Uysalol M, Şiraneci R. Yenidoğan Sepsisi Tanısında Trombosit Sayısı Ve Ortalama Trombosit Hacminin Prediktif Değeri *ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ CİLT: 42 YIL: 2011: 2; 67-72*

Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010; 126: 903-909.

Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 7th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 222-75.

Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 125-31.

Ng PC, Li K, Leung TF, Wong RP, Li G, Chui KM, Wong E, Cheng FW, Fok TF. Early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6, and RANTES in preterm infants. *Clin Chem*. 2006; 52: 1181-1189.

Ng PC, Li G, Chui KM, et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *Pediatr Res* 2004; 56: 796-803.

Ng PC, Li K, Wong RP, et al. Neutrophil CD64 expression: a density diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. *Pediatr Res* 2002; 51: 296-303

Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Archives Disease in Childhood The Fetal Neonatal Edition* 2004; 89: 229-35

Ng PC, Lam HS. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond. *Clin Perinatol*. 2010; 37: 599-610.

Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group. Randomised trial of prophylactic early fresh-frozen plasma or gelatin or glucose in preterm babies: outcome at 2 years. *Lancet* 1996; 348: 229-232

Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD000361.

Olukman T , Taşyurt N, Çalkavur Ş , Atlıhan F , Kaya Kılıç F , Genel F , Vergin C. Yenidoğan sepsisinde trombosit parametrelerinin tanısal değeri Diagnostic value of platelet parameters in neonatal sepsis İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(1):10-17

Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 217- 24.

Ovalı F. Bakteryel enfeksiyonlar. Dağoğlu T, Ovalı F. Neonatoloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 765-810

Orlikowsky TW, Neunhoefffer F, Goelz R, Eichner M, Henkel C, Zwirner M, Poets CF. Evaluation of IL-8-concentrations in plasma and lysed EDTA-blood in healthy neonates and those with suspected early onset bacterial infection. *Pediatr Res.* 2004; 56: 804-809

ÖCAL D. , DOLAPÇI İ. Santral Venöz Kateter ile İlişkili Enfeksiyonlar. Türk Mikrobiyol Cem Derg 42(1):1-9, 2012 doi:10.5222/TMCD.2012.001

Özkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Celebi S and Hacimustafaoglu M. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: Coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen. *Pediatrics International* 2014; 56, 60–6

Öztürk MA. Enfeksiyon Hastalıkları. In: Yurdakök M, Erdem G. (eds). Neonatoloji. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği 2004: 354-83

Parlak E, Kahveci H, Köksal Alay H. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastane Enfeksiyonları Nosocomial Infections in Neonatal Intensive Care Unit *Gün cel Pe di at ri* 2014;1:1-8

Peters RP, Savelkoul PH, Simoons-Smit AM, Danner SA, Vandenbroucke-Grauls CM, van Agtmael MA. Faster identification of pathogens in positive blood cultures by fluorescence in situ hybridization in routine practice. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 119-123

Petrakou E, Mouchtouri A, Levi E, Lipsou N, Xanthou M, Fotopoulos S. Interleukin-8 and monocyte chemotactic protein-1 mRNA expression in perinatally infected and asphyxiated preterm neonates. *Neonatology.* 2007; 91: 107-113

Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005. p. 551- 77

Polin RA and Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129: 1006-15.

Polin RA , Hoovena TA .Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. *Early Human Development* 2014; 90S1: S4–S6

Puopolo KM. Bacterial and fungal infections. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, eds. *Manual and Neonatal Care* (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 274-300

Qazi SA and Stoll BJ. Neonatal sepsis: a major global public health challenge. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: S1-2.

Rantakokko-Jalava K, Jalava J. Optimal DNA isolation method for detection of bacteria in clinical specimens by broad-range PCR. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 4211-4217.

Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. *J Postgrad Med* 2005; 51: 27-9.

Resch B, Gusenleitner W, Müller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 243-245.

Rowen JL, Smith CW, Edwards MS. Group B streptococci elicit leukotriene B4 and interleukin-8 from human monocytes: neonates exhibit a diminished response. *J Infect Dis* 1995;172(2):420-6

Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *The Journal of Pediatrics* 1998; 112(5): 761-7

Rubin LG, Sanchez PJ, Siegel J, Levine G, Saiman L, Jarvis WR. Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis: a survey of neonatologists' practices. *Pediatrics.* 2002;110:e42.

Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 929- 66.

Sadowitz PD, Secreti L, Lapoint J. Neonatal infections. In: Cantor RM, Sadowitz PD (Eds.). Neonatal emergencies. New York: Mc Graw Hill Co; 2010:179-92.

Sağlam D, Erçal B, Yađmur G, Öz HT, Akın MA, Berk E. Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Kan Kùltürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı. Abant Med J 2015;4(3):255-260

Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, Hadler JL, Danila RD, Cieslak PR, and Schuchat A. Group B Streptococcal Disease in the Era of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. The New England Journal of Medicine 2000; 342: 15-20

Schrag SJ, Cutland CL, Zell ER, Kuwanda L, Buchmann EJ, Velaphi SC, Groome MJ, Madhi SA, and the PoPS Trial Team. Risk Factors for Neonatal Sepsis and Perinatal Death Among Infants Enrolled in the Prevention of Perinatal Sepsis Trial, Soweto, South Africa ARTICLE in THE PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL • MAY 2012 Impact Factor: 3.14 • DOI: 10.1097/INF.0b013e31825c4b5a • Source: PubMed.

Satar M, Özlü F. Neonatal sepsis: A continuous disease burden. Turk J Pediatr. 2012; 54(5):449-57.

Satar M., Arısoy AE., Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tedavi ve İzlem Rehberi 2014, Türk Neonatoloji Derneği(TND) 2014: 5-28

Sharma P, Kaur P, Aggarwal A. Staphylococcus aureus- the predominant pathogen in the neonatal ICU of a tertiary care hospital in Amritsar, India. J Clin Diagn Res 2013;7(1): 66-9.

Sherlock R. Neonatal sepsis and septic shock: Current trends in epidemiology and management. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 2009; 4(2): 153-9

Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, Hadler JL, Danila RD, Cieslak PR, and Schuchat A. Group B Streptococcal Disease in the Era of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342: 15-20

Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2005; 32: 601- 15. .

Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000; 105: 21-26.

Shim GH , Kim SD , Kim HS , Kim ES, Lee HJ , Lee JA, Choi CW , Ee-Kyung Kim EK , Choi EH , Kim B. Trends in Epidemiology of Neonatal Sepsis in a Tertiary Center in Korea: A 26-Year Longitudinal Analysis, 1980-2005 *J Korean Med Sci* 2011; 26: 284-289

Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002- 2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 635-9.

Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE(eds): *Nelson Textbook of Pediatrics* (19th ed) Philadelphia: Saunders, 2011: 629-647.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110: 285-291.

St Geme JW Jr, Murray DL, Carter J, Hobel CJ, Leake RD, Anthony BF, et al. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. *J Pediatr* 1984;104:608-13.

St Geme JW Jr, Bell LM, Baumgart S, et al: Distinguishing sepsis from blood culture contamination in young infants with blood cultures growing coagulase-negative staphylococci. *Pediatrics* 1990; 86: 57-62.

Tarnow-Mordi W, Isaacs D, Dutta S. Adjunctive immunologic interventions in neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 481-499.

Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 3-9.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü 2009, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008, Ankara, Türkiye.

The State of the World's Children. Maternal and Newborn Health, UNICEF 2009.

Töllner U. Early diagnosis of septicemia in newborn clinical studies sepsis score. *European Journal of Pediatrics* 1982; 138: 331-337

Topuz S, Ovalı F. YENİDOĞAN SEPSİSİNİN TANISINDA C-REAKTİF PROTEİN İLE PROKALSİTONİN DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul. *Nobel Med* 2012; 8(1): 72-76

Topuzoğlu S. Yenidoğan sepsisinin tanı ve izleminde C-Reaktif protein ile prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması (tez). İstanbul: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.

Tripathi S, Malik GK. Neonatal Sepsis: past, present and future; a review article. Internet Journal of Medical Update 2010; 5(2): 45-54

Turkish Neonatal Society; Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. Turk J Pediatr. 2010; 52: 50-57.

Turunen R, Andersson S, Nupponen I, et al. Increased CD11b sensity on circulating phagocytes as an early sign of late-onset sepsis in extremely lowbirth- weight infants. Pediatr Res 2005; 57: 270-5.

Türkmen KM, Telli M, Erişen S, Güzünler M, Eyigör M. Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi 2010; 11: 15-20

Ulusoy S ve Hastane Enfeksiyonları ve Kontrolü Derneği, Damar İçi Kateter Enfeksiyonlarının Önlenmesi Çalışma Grubu. Damar içi kateter enfeksiyonlarının önlenmesi kullanım kılavuzu. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2005; 9(Ek 1):E3-32.

Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90: 220-224.

Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, Robinson MJ, Collinson A, Heath PT. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011 Jan;96(1):F9-F14. doi: 10.1136/adc.2009.178798. Epub 2010 Sep 27.

Verboon-Maciolek MA, Thijsen SF, Hemels MA, Menses M, van Loon AM, Krediet TG, Gerards LJ, Flier A, Voorbij HA, Rijkers GT. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res.* 2006; 59: 457-461.

Wattal C, Oberoi JK. Neonatal sepsis. *Indian J Pediatr.* 2011; 78: 473-474

Wynn JL, Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2010; 37: 307-337

Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol.* 2010; 37: 439-479

Wendel GD, Leveno KJ, Sanchez PJ, Jackson GL, McIntire DD, and Siegel JD. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: A combined intrapartum and neonatal protocol. *American Journal of Obstetrics Gynecology* 2002; 186(4): 618-26

Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, Daily P, Apostol M, Petit S, Farley M, Lynfield R, Reingold A, Hansen NI, Stoll BJ, Shane AJ, Zell E, Schrag SJ. 2011. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005- 2008. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30:937–941.

Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network Stefania . *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2010). doi:10.1136/adc.2009.178798 Available from: Stefania Vergnano Retrieved on: 04 July 2015

Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 747-762.

Yalaz M, Arslanoğlu S, Çetin H, Aydemir S, Tünger A, Akisu M ve ark. Üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım merkezinde kanıtlanmış nozokomiyal sepsis etkenlerinin değerlendirilmesi: iki yıllık analiz. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;5(2):5-9.

Yalaz M, Cetin H, Akisu M, Aydemir S, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Pediatr.* 2006; 48: 13-18

Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, Narli N, Ozlu F, Sertdemir Y, Tasova Y.A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *J Pediatr Child Health.* 2010; 46(6):337-42.

Yıldız C, Yıldız H, Kavuncuoğlu S, Şiraneci R Yenidoğan sepsisin erken tanısında prokalsitonin *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46; 90-97

Yucel A, Kantarcıoğlu S. Hastane kaynaklı mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Cerrahpasa Tıp Dergisi* 2001; 32; 259-69.

Yurdakök M. Neonatal Sepsis-Patogenez. XI. Ulusal Neonatoloji Kongresi Kongre Özet Kitabı Samsun 2001;141-50.

Yu Z, Liu J, Sun Q, Qiu Y, Han S, Guo X. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42: 723-733. 52.

Zaidi AKM, Thaver D, Ali SA, and Khan TA. Pathogens Associated With Sepsis in Newborns and Young Infants in Developing Countries *The Pediatric Infectious Disease Journal*.2009;28(1):10-18

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Hayrunnisa Bekis Bozkurt
Doğum yeri ve tarihi : Kars 07.04.1985
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Evli
İletişim adresi ve telefonu : Dilmen Mah. 6039. Sok. Örnekkent Sitesi
Adapazarı/Sakarya - GSM: 05074438851
Email adresi : hayrunisabekis@hotmail.com
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

2003-2010 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
1999-2003 Kars Fen Lisesi

III- Mesleki Deneyimi

2010 Kars Devlet Hastanesi KETEM birimi
2011 Erzurum Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
2011 Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Pediatri Kurumu
Genç Pediatristler (TPK)

V- Bilimsel İlgi Alanları

Uluslar Arası Hakemli Dergide Yayımlanan Makaleler

Bozkurt HB, Gündüz Y, Yıldız T, and Ermis B.
Visual Diagnosis: Newborn With Facial Mass .
Neoreviews 2013; 14:e479; doi:10.1542/neo.14-9-e479

Bozkurt HB, Ermis H, Hafizoğlu T, Karacan M, Gündüz Y, and Kayabasoglu G.
Visual Diagnosis: Hand, Foot, Cranium and Face Abnormalities in a Newborn
Neoreviews 2014; 15:e45; doi:10.1542/neo.15-1-e45

Ozdemir O, Bozdogan-Polat SH, Bozkurt HB (2014) Prototypic Three Pediatric Cases
of Recurrent Wheezing Attacks Associated with Hypogammaglobulinemia. MOJ
Immunol 1(3): 00014. DOI: 10.15406/moji.2014.01.00014

Ulusal Hakemli Dergide Yayınlanan Makaleler

Ozdemir O, Bozkurt HB, Okumuş K. İntravenöz Metilprednizolon Sonrası Anafilâksi
Gelişen Bir Olgu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi . Astım Allerji İmmünoloji Dergisi

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

Diplopi ve Papil Ödem ile Presente olan Lyme Menenjiti Olgu Sunumu

Bahri Ermiş, Hayrunnisa Bekis Bozkurt

57. Türk Milli Pediatri Kongresi PS

Hipogammaglobulinemi nedeniyle tekrarlayan hışıltılı çocuk vakaları

Öner Özdemir, Engin Menekşe, Mukaddes Kılıç, Gülin Kaya, Emine Kürt, Hayrunnisa
Bozkurt

50. Türk Pediatri Kongresi PS017

Hipokomplementemik ürtikeryal vaskulit olgusu

Öner Özdemir, Engin Menekşe, Mukaddes Kılıç, Gülin Kaya, Emine Kürt, Hayrunnisa
Bozkurt

50. Türk Pediatri Kongresi PS018

Çocuklarda nadir görülen hemoptizi nedeni olarak faktiyöz hemoptizi: Olgu sunumu

Hayrunnisa Bekis Bozkurt, Mehmet Karacan, Sıla Hidayet Bozdoğan Polat

50. Türk Pediatri Kongresi PS100

Astımlı Çocuklarda Serum D vitamini Düzeyi ile Hastalığın Kontrolü Arasında İlişki Var mı?

Öner Özdemir, Bahri Elmas, Hayrunnisa Bekis Bozkurt

10. Çocuk Allerji ve Astım Kongresi PS027

VI- Diğer Bilgiler

Katıldığı diğer bilimsel etkinlikler:

IX. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi 30.4-4.5.2012 Ankara

57. Türk Milli Pediatri Kongresi 30.10- 3.11. 2013 Antalya (Poster Gönderimi)

Neonatal Resüsitasyon Kursu 15-17.4.2014 Sakarya

50. Türk Pediatri Kongresi 26.5- 30.5.2014 Antalya

10. Çocuk Allerji ve Astım Kongresi 16.4-19.4 2015 Sapanca

