



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

# **KORDON KANINDA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN APGAR İLE KORELASYONU VE SEPSİSİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
DR. ZEYNEP ÇİLSAL

DANIŞMAN  
DOÇ. DR. ESRA AKYÜZ ÖZKAN

**YOZGAT -2020**

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

**KORDON KANINDA HEMATOLOJİK  
PARAMETRELERİN APGAR İLE KORELASYONU  
VE SEPSİSİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
DR. ZEYNEP ÇİLSAL

DANIŞMAN  
DOÇ. DR. ESRA AKYÜZ ÖZKAN

**YOZGAT -2020**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, emeğini ve yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr.Fatma İnci ARIKAN'a ve tez danışmanım Doç.Dr.Esra AKYÜZ ÖZKAN'a, uzmanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı hocalarım Dr.Öğr.Ü.Osman Öztürk'e, Dr.Öğr.Ü.Filiz Tubaş ve Dr.Öğr.Ü.Adem YAŞAR'a teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personelimize anlayış ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim. Doç.Dr.Mahmut Kılıç'a teze katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında dağ gibi duran babama, fedakarlığıyla yanımda olan anneme, her zaman bana sabreden ve seven güzel kardeşlerime, ilham veren arkadaşlarıma, bana güzel kapılar açan, o kapılardanda birlikte geçtiğim Pervin ablama teşekkür ederim.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar VE GRAFİKLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMA VE SİMGELER .....	vii
1.GİRİŞ- AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.YENİDOĞAN SEPSİSİ.....	2
2.1.1.TANIM.....	2
2.1.1.1.Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis.....	4
2.1.1.2.Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis .....	4
2.1.1.3.Çok Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis.....	4
2.1.2.PATOGENEZ.....	6
2.1.3.EPIDEMİYOLOJİ .....	6
2.1.4.ETİYOLOJİ .....	7
2.1.5.YENİDOĞANIN İMMUNİTESİ.....	8
2.1.5.1.İmmunglobulinler.....	9
2.1.5.2. Kompleman sistemi.....	9
2.1.5.3.Nötrofiller .....	9
2.1.5.4.Doğal Öldürücü Hücreler .....	10
2.1.5.5.Sitokinler ve Enflamatuvar Mediatörler.....	10
2.1.5.6.Fibronektin.....	10
2.2.6.KLİNİK BULGULAR.....	10
2.2.7.TANI.....	11
2.2.7.1.Laboratuvar İncelemeleri.....	11
2.2.7.1.1.Tanı Koydurucu Mikrobiyolojik Tetkikler .....	12
2.2.7.1.2.Nonspesifik Tanı ve Tarama Testleri .....	13

2.2.8.EMA Kriterleri .....	17
2.2.10. TEDAVİ .....	18
2.2.10.1.Erken Başlangıçlı Sepsis Tedavisi .....	18
2.2.10.2.Geç Başlangıçlı Sepsis Tedavisi .....	18
2.2.11.Yenidoğan Enfeksiyonlarında Destek Tedavileri .....	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	20
3.1.Olgular ve Çalışma düzeni.....	20
3.1.1.Çalışma Grubu Kabul Kriterleri.....	21
3.1.2.Çalışma Durumu Dışlama Kriterleri.....	21
3.1.3.Antropometik Ölçümler ve Fizik Muayene .....	22
3.1.4.Kan Numunelerinin Alınması ve Örneklerin Çalışılması .....	22
3.2.İstatistiksel Yöntem .....	23
4.BULGULAR .....	24
4.1.Olgu bilgileri.....	24
4.2.Sepsis ile APGAR ve Kan parametreleri arasındaki ilişki .....	24
4.3.Sepsisi etkileyen Faktörlerin Analizi .....	26
4.4.APGAR ile kan parametrelerinin ilişkisi .....	27
5.TARTIŞMA.....	33
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
7.ÖZET.....	45
8.ABSTRACT.....	46
9.KAYNAKLAR .....	47
10.HASTA TAKİP FORMU.....	62

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Erken ve Geç Başlangıçlı Sepsisin Klinik Takibi .....	5
Tablo 2. Yenidoğan Sepsisinin Sınıflaması ve Özellikleri .....	5
Tablo 3. Erken ve Geç Başlangıçlı Sepsiste Etkenler.....	8
Tablo 4. Gestasyon Haftalarına Göre Yenidoğanlarda Nötrofil Sayısı.....	9
Tablo 5. Yenidoğan Sepsisinde Klinik Bulgular .....	11
Tablo 6. Laboratuvar Bulgularının Yükselme Zamanı.....	12
Tablo 7. EMA Kriterleri.....	17
Tablo 8. Töllner Skorlaması.....	18
Tablo 9-10-11. APGAR skorunun 1. , 5. Ve 10. Dakikaya göre Dağılımı.....	24
Tablo 12. Sepsis ile Takip Edilen Yenidoğanların Yüzdesi.....	25
Tablo 13. Yatış Yapılan Yenidoğanların Yüzdesi.....	25
Tablo 14. Ventilatörde Takip Edilen Yenidoğanların Yüzdesi.....	25
Tablo 15. Sepsis Görülme Durumuna göre APGAR ve Kan Parametrelerinin Aritmetik Ortalamalarının Dağılımı .....	26
Tablo 16. Sepsis Görülme Durumuna göre Doğum Haftası ve Kilosunun Ortalamalarının Dağılımı .....	28
Tablo 17. Sepsis Olma Durumunu Etkileyen Faktörlerin Çok Değişkenli Binary Lojistik Regresyon İle Analizi.....	28
Tablo 18. APGAR Skoru ile Seçilmiş Biyokimyasal Parametreleri Arasındaki Korelasyon.....	30
Tablo 19. APGAR Skoru ile Kan Hücreleri Arasındaki Korelasyon.....	31
Tablo 20. BLR analizinde sepsis olması üzerine etkili olan parametrelerin birbiri arasındaki ilişki.....	32

## KISALTMALAR

WBC: White Blood Cells

RBC: Red Blood Cells

NEU: Nötrofil

LYM: Lymphocytes

HGB: Hemoglobin

HCT: Hematocrit

PCT: Procalcitonin

MPV: Mean Platelet Volume

PLT: Platelets

MCV: Mean Corpuscular Volume

MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin

RDW: Red Cell Distribution Width

CRP: C-Reaktif Protein

EMA: European Medicines Agency

İ/T: İmmatür/ Total Nötrofil Oranı

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

EMR: Erken Membran Ruptürü

NİCU: Neonatal İntensive Care Unit

GH: Gebelik haftası

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay - İmmünoenzimatik yöntem

RDS: Respiratory distress syndrome - Solunum sıkıntısı sendromu

IL: İnterlökin

NSVY: Normal Spontan Vajinal Yol ile Doğum

C/S: Cesarian Section

LOS: Geç Başlangıçlı Sepsis

EOS: Erken Başlangıçlı Sepsis

E.coli: Eshericia coli

L.monocytogenes: Listeria monocytogenes

TTN: Yenidoğanın Geçici Takipnesi

MAS: Mekonyum Aspirasyonu Sendromu

RDS: Respiratuvar Distress Sendromu

PDA: Patent Duktus Arteriozus

NEK: Nekrotizan Enterokolit

HİE: Hipoksik İskemik Ensefalopati

GBS: Grup B Streptokok

KNS: Koagülaz negatif Staphylokoklar

S.Aureus: Staphylococcus Aureus

S.Epidermidis: Staphylococcus Epidermidis

G-CSF: Granulosit Koloni Stimülan Faktör

GM-CSF: Granulosit-Makrofaj Koloni Stimülan Faktör

EPO: Eritropoetin

İKK: İntrakranial Kanama

UCB: Göbek Kordon Kanı



## GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan infeksiyonları yaşamın ilk döneminde özellikle gelişmekte olan ülkeler için mortalite ve morbidite açısından büyük önem arz etmektedir. Yenidoğan sepsis insidansının Neonatoloji derneğinin verilerine göre 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında olduğu bildirilmektedir [1,2,3]. Yenidoğan sepsisinde, sepsisin spesifik klinik belirti ve bulgularının olmaması, tanı için kesin klinik belirtecin olmaması ve enfeksiyon dışı bazı yenidoğan hastalıkları ile karışabilmesinden dolayı klinik önemi devam etmektedir. Kesin tanı kan kültüründe etkenin üretilmesi ile konulmaktadır. Ancak kültürünün duyarlılığı oldukça düşüktür. Erken tanı sağlayacak parametreler önemli bir ihtiyaçtır. Gecikmiş sepsis tanısı mortalite ve morbiditeyi arttırır. Bu durum geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olarak komplikasyonların artmasına, sosyal problemlere ve maliyet artışına sebep olmaktadır.

Yenidoğan bebeklerde klinik değerlendirmenin yanında kullanılan değişmez iki parametre mevcuttur. Bunlardan birincisi hem klinik değerlendirme hem de canlandırma gereksinimi açısından önemli olan APGAR skoru ((A)ctivity and muscle tone, (P)ulse, (G)rimace response, (A)ppearance, (R)espiration)), diğeri kordon kan gazı değerlendirmesidir. APGAR ile renk, kalp hızı, refleks yanıt, kas tonusu, solunum gibi parametreler değerlendirilir. Kordon kanının sepsis hakkında fikir verdiği görülmüştür [4].

Çalışmada, kordon kanında parametreler değerlendirilerek, sepsis erken tanı ve tedavisinin sağlanması, kısa sürede tedavi edilmesi, mortalite ve morbitenin azalması, zaman ve maddi kayıpların minimuma indirilmesi planlandı. Belirgin bir risk faktörü olmayan, matür, erken membran rüptürü (EMR) ve koryoamniyonit öyküsü olmayan, düşük APGAR, canlandırma ihtiyacı, belirgin asfiksi ve majör anomaliler olmayan yenidoğanlar dahil edildi. Hastalar öyküleri, fizik incelemeleri, APGAR, laboratuvar tetkikleri ve klinik takiplerine göre değerlendirildi. EMA (European Medicines Agency) skoruna göre >3 olan hastalar klinik olarak sepsis kabul edildi. Lökosit sayısı, nötrofil ve prokalsitonin gibi sepsisin tanısında önemli olan parametreler ve RBC (Red Blood Cells), RDW (Red Cell Distribution Width), MPV (Mean Platelet Volume) gibi sepsis tanısında daha az kullanılan parametrelerin kordon kanındaki düzeyi ve klinik seyir üzerinde etkisi değerlendirildi. Bu parametrelerin kordon kanındaki değerlendirme ile yenidoğan bir bebeğin klinik sepsise gidişinde anlamlı yerinin olup olmaması çalışmanın temelini oluşturdu.

Ülkemizde yenidoğan sepsisi erken tanı ve tedavisi, kısa ve uzun süreli izlemi ve sepsisten korunması ile ilgili olarak güncel ve kanıta dayalı tıbbi bilimsel veriler temel alınmış olup, erken başlangıçlı sepsisin tanı ve tedavisine erken, pratik kanıta dayalı bir yaklaşım sağlanması planlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Uzun yıllar boyunca insanlar, kordon ve plasentayı geleneksel yöntemlerle ağaçlara asarak veya toprak altına gömerek muhafaza ettiler. Daha sonra kentleşme ve eğitim düzeyi arttıkça tıbbi atık olarak değerlendirip çöpe atılmaya başlanmıştır. 1988’de Fanconi anemisi olan 5 yaşındaki bir hastaya Dr. Gluckmanto tarafından ilk defa kordon nakli yapılmasından sonra kordon kanına bakış bambaşka bir boyut kazanmıştır. Plasentada dahil olmak üzere çeşitli ilaç üretimlerinde kullanılmaya başlandı. Kordon kanı nakli konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak hematolojik değerlendirme oldukça sınırlı düzeyde kalmıştır.

Hematolojik parametreler bireyin klinik durumunu ve sağlığı yansıtır. Kordon kanındaki değerlendirmede yenidoğanların klinik durumunda önemli bir netice verir. Suman ve arkadaşlarının 2014’te yaptıkları çalışmaya göre hematopoietik kök hücre kaynağı olan göbek kordon kanı (UCB), yenidoğan sepsisini değerlendirmek için de kabul edilebilir bir örnektir [4]. Ancak etnik köken, yaş, cinsiyet gibi faktörler hematolojik parametreleri etkileyebildiği için ülkelerin kendi hematolojik aralıklarının belirlenmesi gereklidir. Türkiye’de bu konuda belirlenmiş bir aralık yoktur.

Yenidoğanlarda kordon kanında özellikle asfiksi düşünülenlerde kan gazı değerlendirmesi sıklıdır. Ancak bazılarında numune temin etmek, uygun şartlarda çalışılması ve benzeri konularda yaşanan sıkıntılardan dolayı değerlendirilememektedir. Doğumda göbek kordon gazı analizi yapmak birkaç nedenden dolayı önemlidir. Bebeğin doğumdaki durumunu değerlendirmek, doğum sırasındaki olayları geriye dönük olarak değerlendirmek, klinik yardımın kalitesini değerlendirmek, hukuk davalarında kullanılmak için faydalıdır.

Kordon kanı, yenidoğanlardaki patolojik durumların değerlendirilmesinde yardımcı, potansiyel araç olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle kordon kanındaki enfeksiyonla ilişkili biyobelirteçlerinin yükselmesi sepsisin daha erken ve daha güvenilir bir şekilde tespit edilmesini kolaylaştırabilir. Göbek kordonu ulaşılması nispeten kolay olan yeterli yenidoğan kanı kaynağıdır. Kordon kanı doğum esnasında toplanmasından dolayı, özellikle EOS tanısında numune temini için ağrısız bir alternatiftir. Erken tanıyı kolaylaştırması açısından gereksiz antibiyotik süresini azaltır.

Yaşamın ilk 1., 5. ve 10. dakikasında yenidoğanın klinik durumu hakkında fikir veren APGAR skoru sepsis tanısında üzerinde durulmuş diğer veridir. APGAR skoru ile belirli klinik parametreler değerlendirilir. (A)ctivity and muscle tone ile kas tonusu; hipotonik, ekstremitelerde fleksiyon ve aktif hareketli olmasına göre puanlanır. (P)ulse (heart rate) ile kalp atımı olmaması, <100/dk ve >100/dk olması üzerine göre puanlanır. (G)rimace response (reflex irritability) ile nazal uyarana bağlı cevabın olmaması, yüz buruşturma ve ağlamanın olmasına göre puanlanır. (A)ppearance (skin coloration) ile cilt görünümünün mavi soluk, ekstremitelerde morluk ve pembe olmasına göre puanlanır.

(R)espiration (breathing rate and effort) ile solunumun olmaması, düzensiz olması ve düzenli olmasına göre sınıflandırılır. Bütün parametreler sırasıyla 0, 1 ve 2 ile puanlanır.

5. ve 10. dakikada beşten az olan skorlar, artmış serebral palsy riski ile ilişkilidir. 5 dakikada beşten az skoru olan yenidoğanlarda göbek arteri kan gazı örnekleme yapılması önerilmektedir. 10 dakika sonra 0'da kalan APGAR skorları resüsitatif çabaların sonlandırılmasının uygun olduğunu gösterebilir, çünkü çok az sayıda bebek 10 dakika boyunca hiçbir kalp atım hızı tespit edilemezse iyi nörolojik sonuçlarla hayatta kalabilir [5,6].

APGAR skorları gebelik yaşı, doğum kilosu, maternal ilaçlar, ilaç kullanımı veya anestezi ve konjenital anomalilere göre değişebilir. Skorun çeşitli bileşenleri subjektiftir ve değerlendiriciler arası değişkenliğe eğilimlidir. Bu nedenle, APGAR skoru, bir bebeğin fizyolojisi hakkında belirli bir noktada biraz öznel bilgi vermesi bakımından sınırlıdır. Çalışmada sepsis tanısında kordon kanı ile birlikte üzerinde durulan diğer parametre sıklıkla klinik durum ve asfiksi ile ilişkilendirilen, sepsis ile ilişkisine yönelik sınırlı çalışma bulunan APGAR skorudur.

Neonatal sepsis (NS), yaşamın ilk 28 gününde gözlenen sistemik bir hastalıktır. Spesifik olmayan çeşitli klinik özelliklere sahiptir. Bu özellikler diğer yenidoğan hastalıkları ile örtüşür ve NS tanısını zorlaştırır, bu da gereksiz antibiyotik kullanımına neden olur. Bazı durumlarda, NS'nin klinik bulguları hafif olabilir ve yenidoğanlar klinik bulguları hastalığın geç evresinde sunarlar. Tanıdaki gecikmeye ikincil mortalite ve morbiditede artışa neden olur [7].

Sonuçların iyileştirilmesi için erken tanı ve tedavi hayati öneme sahiptir. Neonatolojide yaşanan gelişmelere rağmen özgün belirti ve bulgularının var olmaması, tanı koyduracak spesifik belirtecin bulunmaması ve yenidoğan dönemindeki enfeksiyon dışı klinik durumlar ile karışabilmesi nedeniyle önemi devam etmektedir.

Fetal distres, çoğul gebelik, canlandırma ihtiyacı ve düşük APGAR skoru erken başlangıçlı sepsis riskini artırır. Sık kan alınması, mekanik ventilasyon, entübasyon, sonda/kateter takılması gibi invaziv girişimlerin olması, uzun süren parenteral beslenme, yetersiz anne sütü, cerrahi girişim ihtiyacının olması geç başlangıçlı sepsisin riskini özellikle artırmaktadır. Sepsisin önlenmesi için intrapartum enfeksiyonlarda profilaksi, girişimlerde asepsiye dikkat edilmesi, el yıkama, izolasyon önlemleri ve anne sütü kullanımına özen gösterilmesi önem arz etmektedir [7].

Sepsis; klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre kanıtlanmış, klinik ve şüpheli sepsis olmak üzere 3'e ayrılır.

Kanıtlanmış sepsis; klinik ve laboratuvar bulgularına göre sepsisin olduğu ve etkenin gösterildiği tablodur.

Klinik sepsis; klinik ve laboratuvar bulgularına göre sepsis düşünülmesine rağmen etkenin gösterilemediği tablodur.

Şüpheli sepsis; bir bebekte risk bulgularının olması veya takipte sepsis düşündüreren bulgular görüldüğü tablodur.

Şüpheli sepsis, sıklıkla destekleyici tedavi ile veya antimikrobiyal tedavi ile iyileşir. Şüpheli sepsiste en önemli nokta, antibiyoterapi gerekliliğinin ayırt edilmesidir. Yüksek risk varsa tedavi başlanmalıdır. Klinik olarak iyi olan tedavi gerekmeyenler ayırt edilmelidir. Sepsis yoksa tedavi kesilmelidir (Tablo 1).

Sepsis ayrıca klinik semptomların ortaya çıkış zamanına göre 3'e ayrılır (Tablo 2).

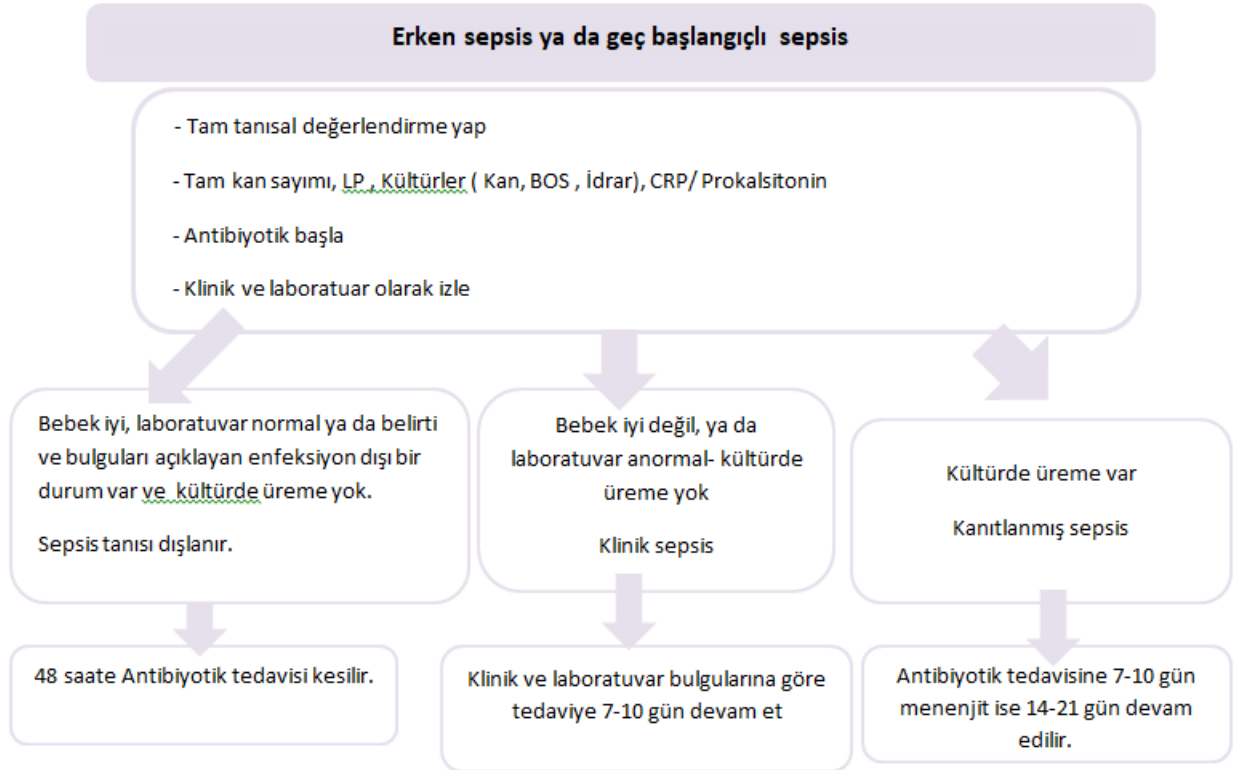
Erken başlangıçlı sepsis (EOS), APA (Amerikan Pediatri Akademisi) tarafından yaşamın ilk 72 saatinde, diğer kaynaklar tarafından ilk 7 günde klinik belirti ve bulguların olduğu sıklıkla vertikal geçişle oluşan fulminan seyirli bir tablodur.

Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi için başlıca risk faktörleri erken doğum, grup B streptokoklar (GBS) ile maternal kolonizasyon, 18 saatten uzun süren membran rüptürü ve maternal intra-amniyotik enfeksiyon belirtileri veya semptomlarıdır. Diğer değişkenler arasında etnik köken, düşük sosyoekonomik durum, erkek cinsiyet ve düşük APGAR skoru bulunmaktadır.

Siyah kadınlarda GBS kolonizasyon sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Erken doğum ve düşük doğum ağırlığı EOS için en önemli iki risk faktörüdür. Bebeğin doğum kilosu, erken başlangıçlı sepsis riski ile ters orantılıdır. Erken doğmuş bebeklerde erken başlangıçlı sepsis riskinin artması, immün sistemin matüritesinin sağlanamamasından dolayıdır.

Geç başlangıçlı sepsis (LOS) ise 4. günden itibaren belirli ve bulguların olduğu, yavaş seyirli özellikle de menenjitte seyredabilen önemli bir klinik tablodur. Çok geç başlangıçlı sepsis ise 30. Günden sonra özellikle yenidoğan yoğun bakım servislerinde genellikle uzun süreli yatış ve ventilatörle takip edilen prematüre yenidoğanların genellikle taburculuk sonrasında sepsis bulgu ve belirtilerini göstermesidir.

**Tablo 1.** Erken ve Geç Başlangıçlı Sepsisin Klinik Takibi



**Tablo 2.** Yenidoğan Sepsisinin Sınıflandırılması ve Özellikleri

	<b>Erken Başlangıçlı Yenidoğan Sepsisi</b>	<b>Geç Başlangıçlı Yenidoğan Sepsisi</b>	<b>Çok Geç Başlangıçlı Yenidoğan Sepsisi</b>
Risk etmenleri	Sıklıkla var	Genellikle yok	Değişken
Geçiş yolu	Vertikal, genellikle anne genital kanalından	Vertikal ya da postnatal çevreden	Çevreden
Etkenler	GBS E.coli Viridan streptokoklar Enterokoklar KNS S. Aureus H. İnfluenzae L. Monocytogenes Klebsiella	KNS S. Aureus Candida E.coli Enterokoklar Klebsiella Pseudomonas GBS L. Monocytogenes	KNS S. Aureus Candida E. Coli Enterokoklar Klebsiella Pseudomonas
Klinik özellikler	Fulminan seyirli, Çoklu organ tutulumlu	Sinsi ya da akut , Fokal enfeksiyon Menenjit sık	Sinsi
Ölüm	% 5-20	% 5	Düşük

Yenidoğan sepsisinde enfeksiyonlar fetüs ve yenidoğanlara özellikle 3 yolla bulaşır. Transplasental, vertikal ve horizontal yoldur.

Transplasental yol, plasenta üzerinden enfeksiyonun geçişi yoluyla olur. En sık TORCH enfeksiyonları transplasental yolla bulaşır.

Vertikal yol, asendan yolla enfekte amniyon sıvısından veya vajinal yolla doğumda alt genital sistemdeki enfeksiyonların bulaşmasıdır.

Horizontal yol, genellikle iki şekilde bulaşır. Doğumdan sonra hastane personellerinden veya ziyaretçilerden, doğumhaneden veya girişimsel aletlerden bulaş olur.

## **PATOGENEZ**

Erken başlangıçlı enfeksiyon genellikle kontamine amniyotik sıvıyla veya annenin alt genital sistemindeki bakterileri kolonizasyonunun, yenidoğanın vajinal yolla teması sırasında vertikal geçişine bağlıdır [8]. Transplasental yolla geçişle de enfeksiyon bulaşabilir. Maternal koryoamniyonit erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi için iyi bilinen risk faktörüdür [9,10]. Maternal GBS kolonizasyonu bir diğer önemli risk faktörüdür.

Geç başlangıçlı enfeksiyonlar, daha sonra enfeksiyona dönüşen neonatal kolonizasyon ile sonuçlanan vertikal geçiş veya bakım sağlayıcıları veya çevresel kaynaklarla temastan horizontal geçiş ile olabilir. İnvaziv prosedürlere bağlı olarak bozulmamış cilt veya mukozanın bozulması geç başlangıçlı enfeksiyon riskini artırır.

Geç başlangıçlı sepsis nadiren maternal obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidir. Doğum sırasında forseps kullanımı ve intrauterin izleme için yerleştirilen elektrotlar genelde erken başlangıçlı sepsis patogenezinde rol oynar. Çünkü yenidoğan savunma epitel bariyerlerine nüfuz ederler [11].

Hipoksi, asidoz, hipotermi ve kalıtsal metabolik bozukluklar gibi metabolik faktörlerin, yenidoğan sepsisi riskine ve şiddetine katkıda bulunması muhtemeldir. Bu faktörlerin yenidoğanın immünolojik yanıtını bozduğu düşünülmektedir [11].

## **EPİDEMİYOLOJİ**

Yenidoğan sepsisinin genel insidansı 1000 canlı doğumda 1-5 vaka arasında değişmektedir. Tahmini insidans oranları vaka tanımına ve çalışılan popülasyona göre değişir. Küresel olarak, neonatal sepsis

ve diğer ciddi enfeksiyonlar 2013 yılında tahmini olarak 430.000 yenidoğan ölümünden sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Tüm yenidoğan ölümlerinin yaklaşık yüzde 15'ini oluşturmaktadır [12].

Gebelik yaşı azaldıkça yenidoğan sepsisi oranları artar. Amerika Birleşik Devletleri'nde erken başlangıçlı sepsis sıklığı, intrapartum antibiyotik profilaksisi (IAP) kullanımı nedeniyle öncelikle GBS enfeksiyonların sıklığında azalmaya bağlı olarak azalmıştır [13-17].

Yenidoğan dönemindeki tahmini (hem erken hem de geç başlangıçlı) sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1-2 vakadır [18,19]. Prospektif bir ulusal süveyans çalışmasında (2006-2009), erken başlangıçlı sepsis insidansı (pozitif kan veya beyin omurilik sıvısı [BOS] kültürleri olan vakalar tanımlanmıştır) 1000 canlı doğumda 0.98 vaka olarak görülmüştür. Doğum ağırlığı > 2500 gram olan bebeklerin sepsis oranı 1000'de 0,57 vaka olarak görülmüştür [20].

Geç pretermelerde sepsis görülme sıklığı term bebeklere göre daha yüksektir. Gözlemsel bir kohort çalışmasında (1996-2007), erken preterm yenidoğanlarda bildirilen erken ve geç başlangıçlı sepsis (pozitif kan kültürü tanımlanmıştır) insidansı 1000'de sırasıyla 4.4 ve 6.3 olarak görülmüştür [19].

Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) raporu aracılığıyla bildirilen erken başlangıçlı GBS enfeksiyon oranları, 2000 yılında 1000 canlı doğumda 0,6'dan 2015'te 1000 canlı doğumda 0,21'e düşmüştür [20,21]. Geç başlangıçlı GBS enfeksiyon oranları aynı aralıkta nispeten sabit kalmıştır (2000'de 1000 canlı doğumda 0.4 ve 2015'te 1000 canlı doğumda 0.32). Ülkemizde, LOS insidansı %6,4-14,1 olup, mortalite oranı ise son yıllarda %30-40'lardan yaklaşık %5-10'lara inmiştir [1,2,3].

Siyah ırk erken ve geç başlangıçlı GBS sepsisi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Siyah popülasyonlar arasında orantısız olarak yüksek hastalık yükünün nedenleri prematürite, doğum öncesi bakımın yetersizliği veya sosyoekonomik durum ile tam olarak açıklanamamaktadır [13].

## ETİYOLOJİ

GBS ve *Escherichia coli* (E.coli), erken başlangıçlı enfeksiyonun yaklaşık üçte ikisini oluşturan erken ve geç başlangıçlı sepsisin en yaygın nedenleridir [14,22,23] (Tablo 3). Term yenidoğanlarda GBS, prematürelerde E.coli etken olarak daha sık görülür [24-26].

*Listeria monocytogenes*, erken başlangıçlı sepsisin iyi bilinen bir nedeni olmasına rağmen, nadir görülen sporadik neonatal sepsis vakalarında görülür [27,28]. Toplum kökenli metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (S. aureus) dahil olmak üzere S. aureus, yenidoğan sepsisinde potansiyel bir

patojendir [29]. Term bebeklerde stafilokok enfeksiyonları genellikle cilt, kemik veya eklem tutulumu ile bakteriyemi tablosu ile klinik bulgu verir. Prematürelde yaygın olarak karşılaşılan bir patojen olan *Enterococcus*, sağlıklı yenidoğan bebeklerde nadir bir sepsis nedenidir. Diğer gram negatif bakteriler (*Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Citrobacter* spp dahil) ve *Pseudomonas aeruginosa*, özellikle neonatal yoğun bakım ünitelerine kabul edilen bebeklerde geç başlangıçlı enfeksiyonla ilişkilidir [30]. Koagülaz negatif stafilokoklar genellikle hasta bebeklerde (özellikle prematüre bebeklerde ve / veya kalıcı intravasküler kateterleri olan bebeklerde) hastaneye bağlı enfeksiyonun bir nedenidir. İnvaziv prosedürler geçirmemiş sağlıklı dönem bebeklerde kontaminasyon olarak kabul edilebilir.

Erken başlangıçlı GBS insidansı, Amerika'da intrapartum antibiyotik profilaksisi (IAP) kullanımı ile %80 azalmıştır. IAP'nin ayrıca erken başlangıçlı *E. coli* enfeksiyonu riskini azalttığı görülmektedir [31]. HSV ve enterovirüsler yenidoğanlarda tespit edilebilen viral etkenlerdir.

**Tablo 3.** Erken ve Geç Başlangıçlı Sepsiste Etkenler

Group B Streptococcus	+++	+++
<i>Escherichia coli</i>	+++	++
<i>Klebsiella</i> spp.	+	+
<i>Enterobacter</i> spp.	+	+
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	+
Other enteric gram-negatives	+	+
Non-enteric gram-negatives	+	+
Viridans streptococci	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+++
<i>Citrobacter</i> spp.	0	+
<i>Salmonella</i> spp.	0	+
Coagulase – negative staphylococci	0	+
<i>Enterococcus</i> spp.	0	+

### Yenidoğan İmmüitesi

Term ve prematüre yenidoğanların sepsiste, enfeksiyonla savaşmakla görevli bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarında azalma görülmüştür. Bu nedenle mikroorganizmalara (*GBS*, *E.coli*, HSV gibi) maruz kaldıklarında, bu etkenlerle mücadele edememektedirler. Böylece sepsise ortaya çıkmaktadır [32].



## İmmunglobulinler

İmmunglobulin G (IgG), plasenta vasıtasıyla prenatal dönemde anneden bebeğe aktif geçişi olan bir moleküldür. Doğumdan sonraki dönemde yenidoğanın kanında anneden yüksek düzeyde saptanabilir [33]. Antikor aracılı yol ile özellikle bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruyucudur. Ancak özgüllüğü annenin önceki antijenik yüküne ve enfeksiyonlara verdiği yanıtı bağlıdır [32]. Prematüre yenidoğanlarda matür doğanlara göre daha azdır. Diğer immunoglobulinler plasentadan geçmez. Fetüs enfeksiyonlara karşı Ig M ve Ig A salgılayabilmektedir [32].

## Kompleman Sistemi

Kompleman sentezi fetal hayatın 8-14 haftasında başlamaktadır [33]. Kompleman sistemi bakteriyel aktivitede ve opsonizasyonla fagositozda önemlidir [32]. Transplasental geçişi yoktur. Prematürelere kompleman fonksiyonları ve düzeyleri azalmıştır [33].

## Nötrofiller

Nötrofiller doğal immünitenin elemanlarıdır. Fetal hayatta 14. Haftadan sonra sentezlenirler [32]. Ancak nötrofillerin fonksiyonları neonatal hayatta, hem matür hemde prematüre yenidoğanlarda normal değildir. Adezyon, agregasyon ve kemotaksis kabiliyetleri yeterli olmadığı için enfeksiyona yanıt gecikir. Fagositoz, nötrofil aracılı öldürme ve opsonizasyon normal düzeydedir.

Sağlıklı yenidoğanlarda çomak nötrofiller 0,15'in altındadır. Enfeksiyon, asfiksi durumlarında artar [32]. Nötropeni, sepsis ve mortalite için önemli bir risk faktörü olup özellikle IUGR ve prematürelere sık görülür. G-CSF ve GM-CSF, myeloid hücreler üzerinden nötrofil sayısını ve fonksiyonlarını etkileyen sitokinlerdir [33].

**Tablo 4.** Gestasyon Haftalarına göre Yenidoğanlarda Nötrofil Sayısı

	Doğumda	6-8 saat sonra
>36 hafta	3500/mm <sup>3</sup>	7500/mm <sup>3</sup>
28-36 hafta	1000/mm <sup>3</sup>	1500/mm <sup>3</sup>
<28 hafta	500/mm <sup>3</sup>	1000/mm <sup>3</sup>

## **Natural Killer hücreler**

Gebeliğin erken dönemlerinde mevcut olup kord kanında erişkin düzeye benzer düzeyde bulunur. Ancak yenidoğanlarda azalmış antikör aracılı sitotoksikiteye sahiptir [32,33].

## **Sitokinler ve inflamuar mediatörler**

Enfeksiyon ve inflamatuvar durumlarda antiinflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı arasındaki denge klinik durumu ve sonucu belirler. Sepsis için İnterlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-2 çözünür reseptör (SIL2R) ve tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi birkaç sitokin yenidoğanlarda bakteriyel enfeksiyona tepki olarak erken yükseldiği gösterilmiştir [34].

Doğal immünite ile hücrel ve humoral düzeyde spesifik olmayan yanıt verilir. Toll-like reseptörler, lektin gibi spesifik mediyatörler patojenlerin tanınmasını ve buna bağlı olarak yanıtın hızlı ve etkili olmasını sağlar. Buna rağmen genetik polimorfizm enfeksiyon yanıtını değiştirebilir [32,33].

Sitokinler plasenta bariyerini geçmez ve göbek kordon kanında yükselmeler bulunmuştur, bu da yaşamlarının ilk birkaç saatinde sepsis geliştirecek bebekleri tahmin etme olasılığını yükseltmektedir [35-37].

## **Fibronektin**

Fagosit ve lökosit fonksiyonları, nötrofil ve monositlerin adesyon, kemotaksis ve migrasyonu, oksijen radikalleriyle bakteri ve mantarların öldürülmesi önemli görevleridir. Gestasyon haftasıyla ilişkilidir. Fagositler üzerinden özellikle yenidoğan döneminde immün yanıtla ilişkili olduğu düşünülmektedir [33].

## **Yenidoğan Sepsisinde Klinik Bulgular**

Erken neonatal sepsisin klinik bulgu ve belirtileri, hastaların %90'ında ilk 48 saatte ortaya çıkar. Genellikle birden fazla organ ve sistem tutulumu olur. Geç başlangıçlı sepsiste ise tek organ tutulumu veya multisistemik tutum olabilir.

Solunum sistemine özgü bulguları, takipne, çekilme, inleme, apne, siyanoz, burun kanadı solunumu, emmeme görülebilir.

Dolaşım sistemine özgü bulgular, hipotansiyon, taşikardi veya bradikardi, kapiller dolum zamanında uzama, periferik dolaşımında bozulma görülebilir.

Sindirim sistemine özgü bulgular, kusma, ishal, distansiyon, beslenme intoleransı, sarılık, hepatomegali, nekrotizan enterokolit görülebilir.

Kan sistemine özgü bulgular, kanama, peteşi, purpura; cilt buluları, kutis marmoratus, omfolit, sklerem, abse, püstül görülebilir.

Sinir sistemi bulguları, emmeme, huzursuzluk, uykuya eğilim, huzursuzluk, hipoaktivite, hipotonus, konvulziyon, vucüt ısısında düzensizlikler görülmektedir (Tablo 5).

Ayırıcı tanıda, respiratuvar distress sendromu (RDS), yenidoğanın geçici takipnesi, nekrotizan enterokolit (NEK), apne, aspirasyon pnömonisi, mekonyum aspirasyonu, patent duktus arteriozus, hipoglisemi, hipoksik iskemik ensefalopati, konjenital kalp hastalıkları, ventrikül içi kanama, hipokalsemi, metabolik hastalıklar gibi yenidoğana özgü sepsis dışı durumlar düşünülmelidir.

**Tablo 5.** Yenidoğan Sepsisinde Klinik Bulgular

KLİNİK BULGULAR	
Vücut ısısı: >38,5°C veya <36°C'den az olması veya ısı düzensizliği	Solunumsal: Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği İdrar <1 ml/kg/saat Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon	Gastrointestinal: Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon
Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi Sklerem	Non-spesifik: İritabilite Letarji Hipotonisite

### Laboratuvar değerlendirilmesi

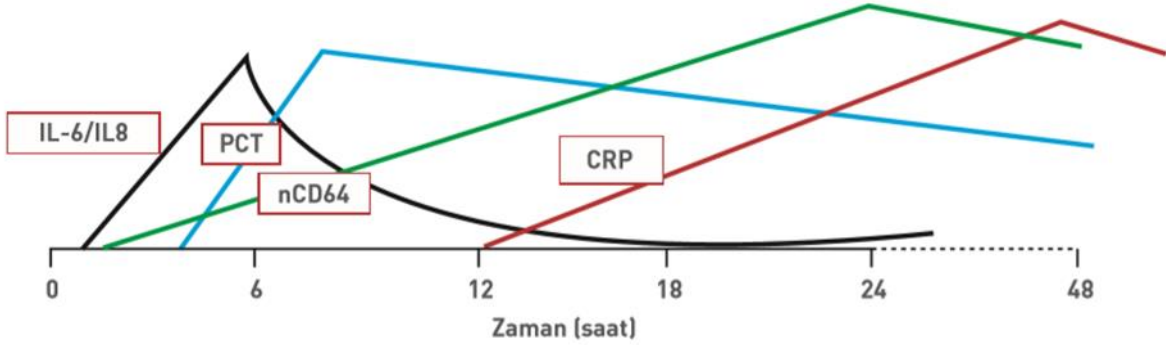
Sepsis tanısında altın standart etkenin kan kültüründe üretilmesidir. Kan kültüründe anlatılacak sebeplerden dolayı üreme olmaması veya 7 güne kadar kan kültüründeki üreme için beklemenin

gerekmesi nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan sepsis için kısa sürede sonuç verecek çok sayıda parametre değerlendirilmiştir. Ancak özgüllüğü ve duyarlılığı yeterince yüksek testler henüz bulunamamıştır. Birlikte birden fazla test kullanılması tanı için anlamlıdır. Kan kültürü, idrar kültürü, trakeal aspirat kültürü, beyin omurilik sıvısı kültürü sık değerlendirilen mikrobiyoloji tetkikleridir.

Tam Kan Sayımı Elemanları, total beyaz küre sayısı, periferik yayma incelemesinde mutlak nötrofil sayısı (MNS), İ/T oranı ve immatür nötrofil sayısı bu testlerden en sık başvuru alanlarıdır [38,39]. Bunlara ek olarak son yıllarda pro-adrenomedullin, pro-endotelin ve pro-atriyal natriüretik peptid gibi tanıyı kolaylaştıracak belirteçler ayrıca interlökin IL-6, CD64, IL-8 ve TNF- $\alpha$  ve sitokinler ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak çoğunun maliyetinin yüksek olması geç netice alınması sebebiyle rutin uygulamada kullanılmamaktadır. Sepsis tanısında, kesin, hızlı, uygun maliyetli, sensitivitesi yüksek olan marker arayışı devam etmektedir.

İdeal bir tarama testinden beklenen mevcut sepsisi atlamaması (yüksek sensitivite), sepsis olmadığında sepsisi ekarte ettirebilmesi (yüksek negatif prediktif değer) gereklidir. Ancak hiçbir tarama testi enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip değildir [40].

**Tablo 6.** Laboratuvar Bulgularının Yükselme Zamanı



### Kan kültürü

Kan kültürü sepsis tanısı için altın standarttır; ancak, bu yöntemin bazı sınırlamaları vardır. Prenatal dönemde maternal antibiyotik kullanımı, neonatal dönemde bakteriyeminin kısa süreli olabilmesi, alınan kan kültürü numunesinin 1 ml'den az olması ve düşük mikroorganizma konsantrasyonu ile ilişkili yüksek yanlış negatif oranı, 48-72 saatte sonuçların elde edilmesi, kontaminasyon nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar yer almaktadır [41]. Yenidoğanlarda kısa süreli bakteriyemi olabilmesi, kontaminasyon riskinin yüksek olması, kan kültürü numunesinin uygun şartlarda alınamaması, prenatal dönemde annenin antibiyotik kullanması, kültürde etken üremesi için ortalama 48 saat ve hatta L. Monocitogenes gibi etkenler için 7 güne kadar beklemenin gerekmesi, anaerobik etkenlerin

üremesindeki problemler gibi sebepler kan kültürünün tanıda kullanımını kısıtlamaktadır. Kan kültürünün duyarlılığı %50-80'dir [7]. Yapılan çok sayıda çalışmada kordon kanının kan kültürü değerlendirilebileceği öngörülmüştür [42-48].

### **İdrar kültürü**

Erken başlangıçlı sepsis tanısı alan bebeklerde idrar kültüründe üreme olma sıklığı düşük olduğundan standart bir şekilde kültür kontrolü yapılması önerilmez. Ancak geç başlangıçlı sepsis düşünülen yenidoğanlarda sıklık yüksek olup suprapubik aspirasyon veya üretral kateterizasyon ile idrar numunesi alınmalıdır [49]. İdrar kültüründeki üreme genellikle bakteriyemiye düşündürür.

### **Trakeal aspirat kültürü**

Yenidoğanlarda ventilatörle ilişkili olduğu düşünülen pnömonilerde numune alınmalıdır. Ancak tanısal değeri düşüktür [50].

### **Beyin omurilik sıvısı kültürü**

Sepsis belirti ve bulguları olan hastalarda antibiyoterapiden önce veya tedavi başlanmış ama yanıt alınamamış, lomber ponksiyon (LP) yapılmamış olan hastalarda LP yapılmalıdır [51]. Ayrıca riskli vakalardan klinik olarak iyi olan hastalardan LP yapılması önerilmez. Kan kültürü değerlendirmesine göre üreme olması halinde yapılmalıdır [51]. Sepsis açısından riski olan hastalarda da trombositopeni, cilt bütünlüğünü bozan lezyon, meningomyelose kesesi olması durumunda LP önerilmemektedir.

### **WBC ve Nötrofil sayısı**

Sepsis tanısında kullanılan ve bizimde değerlendirdiğimiz markerlardan biride WBC'dir [52,53]. Yenidoğan döneminde beyaz küre sayısının normal değerlerinin alt ve üst sınırları oldukça geniştir ve beyaz küre sayısı bebeğin gestasyonel haftası, kan örneğinin alınma zamanı, yeri (venöz, kapiller veya arteriyel) ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle sepsis düşünülen bir yenidoğanda beyaz küre sayısındaki artışın pozitif belirleyici değeri daha azdır. Sepsis tanısının konulmasında özellikle yaşamın ilk 3 gününde WBC'nin değerli olduğuna dair literatürde çok az kanıt mevcuttur. Doğumdan hemen sonra yapılan WBC'nin enfeksiyonlu bebeğin saptanmasındaki duyarlılığı düşük olduğundan, ilk kan örneklerinin doğumdan birkaç saat sonra

alınması, doğumdan hemen sonra kan alındığında işlemin 12–24 saat sonra yinelenmesi önerilir [52,53].

Yenidoğan sepsisinde sıklıkla kullanılmakla birlikte, annede ateş, preeklampsi, hipertansiyon, doğum şekli, perinatal asfiksi, interventriküler kanama, mekonyum aspirasyonu, retikülositoz, pnömonotoraks, nöbet, hemolitik hastalık ve uzamış ağlama gibi sebepler lökosit ve hatta nötrofil sayısında değişikliğe sebep olabileceği için, beyaz kürenin sepsis üzerindeki belirleyiciliği çok sınırlıdır. İlk 24 saatte  $30.000/mm^3$ 'e kadar yükselmesi normal varyantı olarak kabul edilmektedir. Sonraki günlerde  $5.000-20.000/mm^3$  arasında olması normal kabul edilmektedir. Nötropeni sepsis tanısında nötrofiliden daha anlamlıdır. İ/T oranı yenidoğan sepsisinde en duyarlı bulgudur. İ/T'nin düşük olması negatif öngörüsül duyarlılık açısından özellikle anlamlıdır. İ/T oranı  $>0,2$  olması sepsisin tanısında anlamlıdır [54]. CBC'nin zayıf bir prediktif değeri olmasına rağmen, bakteriyel sepsinin olmadığını tespit için seri ölçümlerin yapılması kullanılabilir [55,56].

### **RBC, HGB, HCT ve RDW düzeyi**

Yenidoğan sepsisinde proinflamatuvar sitokinler, eritrositlerin dolaşımında hayatta kalmasını etkiler, zarlara zarar verir ve dolaşım içine girerler. Hücre hasarının kompanse edilmesi için çok sayıda retikülosit üretimi olur. MCV artar. Yeni hücrelerin normal eritrositlere göre büyük olmasından dolayı RDW artar. Ek olarak, yüksek oksidatif stres eritrosit ömrünü azaltır. Buna bağlı olarak retikülosit üretimi artar. Yapılan çok sayıda çalışmaya göre hemogloblin düzeyinin anemi ile ilişkili olduğu görülmüş olup özellikle gram negatif sepsiste hücre zarı hasarı ve fragilite artışı nedeniyle yıkım artışı olur [7,57,58]. Retikülositoz ile hemogloblin sayısında artış gözükür. Ancak bu hücreler immatür hücrelerdir. Henüz matür eritrosit formuna dönüşmedikleri için RDW'de artış görülür. Hipoksiden geçen ve asfiktik yenidoğanlarda, koryoamniyonit gibi annede enfeksiyon parametrelerinin yüksek olmasından kompanzasyon mekanizmasıyla yenidoğanlarda hemogloblin ve RBC düzeyi artmış görülmektedir [59].

### **Trombosit sayısı ve MPV ile düzeyi**

Trombositopeni sepsisin özgül olmayan geç belirteçidir. Töllner ve rodwell gibi neonatal sepsis skorlama sistemlerinde tanı kriteridir. Bakteriyel enfeksiyonu olan yenidoğanların %50'sinde trombosit sayısı  $100.000/mm^3$ 'ün altındadır [60]. Bakteriyel enfeksiyon sırasında bakteriyel materyaller, damar endotelini etkileyerek adezyon ve agregasyonu arttırarak ve immün mekanizma üzerinden trombosit yıkımına yol açar. Yıkım hızının artması ve kemik iliğinden üretiminin baskılanması diğer sebeplerdir [61]. Enfekte bebeklerde sık görülmesine rağmen düşük trombosit

sayısı sepsisin duyarlılığı düşük olan ve geç bir göstergesidir. Ayrıca, trombosit sayıları antimikrobiyal ajanlara klinik yanıtı takip etmek için yararlı değildir. Çünkü genellikle sepsisten sonra günlerce deprese kalabilir [7,62,63]. Catal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre MPV, IL-6 ve CRP'ye ek olarak sepsis tanısında kullanılabileceği bulunmuştur [64]. Sridevi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre trombosit sayısı (PC), plateletcrit (PCT), trombosit dağılım hacmi (PDW) ve trombosit hacmi (MPV) ile sepsis arasında ilişki bulunmuştur [65]. Ayrıca yapılan çok sayıda çalışmada MPV'nin solunum sıkıntısı sendromu, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama ve NS ile ilişkili olduğu görülmüştür [66,67,68]

### **C-reaktif protein (CRP)**

CRP, yenidoğan sepsisinde en çok çalışılmış akut faz reaktanıdır [58,69,70]. CRP, inflamasyonun başlangıcından sonra çoğunlukla karaciğer tarafından üretilen akut faz proteindir, ancak hem enfeksiyöz ve hem enfeksiyöz olmayan enflamatuar hastalıktan sonra artar [71]. Enfeksiyon ve doku hasarında karaciğerden sentezlenen endojen peptid olup serumda birkaç saatte yükselir.

CRP hepatositlerden enfeksiyon, doku hasarı gibi durumlarda sentezlenen endojen bir peptittir. Enfeksiyon başlangıcından yaklaşık 4-18 saat sonra ölçülebilir düzeye erişir. Ortalama 8- 60 saatte pik değere ulaşır. Yarılanma ömrü ise 24-48 saattir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Annede EMR, perinatal asfiksi, ateş, steroid kullanımı, zor doğum, geçirilmiş cerrahi gibi durumlardan etkilenir. Aralıklı kontrollerde CRP artışı görülmesi, enfeksiyon tanısında yardımcıdır [72]. CRP'nin negatif olması sepsisin olmaması açısından %99,7 kadar anlamlıdır. Tekrarlayan kontrollerde negatif olması sepsisin dışlanması için anlamlıdır. Antibiyoterapi başladıktan sonra 5-7 günde düşmeye başlar.

CRP'nin yenidoğan sepsisindeki negatif öngörüşel doğruluk değeri %99, pozitif öngörüşel doğruluk değeri %97,8, duyarlılığı %61,5, özgüllüğü ise %75'dir. Yapılan bir çalışmada CRP ve IL-6'nın yenidoğan enfeksiyonlarında sensitivitesi karşılaştırılmış olup, sensitivite CRP için %60, IL-6 için %89 olarak bulunmuştur [73,74].

### **Prokalsitonin (PCT)**

PCT, kalsitoninin öncüsü olarak tiroid bezindeki C hücreleri tarafından üretilir [69,75]. Özellikle bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda yükselme eğiliminde olduğu, viral enfeksiyonlarda çok nadir yükseldiği görülmüştür. 116 aminoasitten oluşan bir protein olarak sepsis süresince salgılanır. Monosit ve makrofajlar prokalsitonin indüksiyonunda önemli rol alır. Prokalsitonin, bakteriyel enfeksiyonun

hassas ve spesifik bir belirteci olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte, yenidoğan döneminde PCT değerlerini yorumlamakta bazı zorluklar vardır. Temel sorun, yaşamın ilk birkaç gününde meydana gelen fizyolojik artıştır. Enfekte olmayan sağlıklı yenidoğanlarda bile yaşamın ilk 4 günü içinde yüksek PCT seviyeleri gözlenmiştir. İntrakraniyal kanama, perinatal asfiksi, solunum bozuklukları ve fetal distress gibi enfektif olmayan olaylarda dolaşımdaki PCT konsantrasyonlarında bir artışa neden olabilir. Bunun bir sonucu olarak, yaşamın ilk birkaç gün içinde her değerlendirme noktası için yaşa özel kesim değerleri bakteriyel enfeksiyon bu markerin tanısal doğruluğunu geliştirmek için gereklidir. Erken başlangıçlı sepsis tanısında yaşamın ilk saatlerinde yüksek PCT düzeyi spesifik ve hassas bir belirteç olarak görülmektedir. Bununla birlikte, ciddi sepsis vakalarında normal bir PCT seviyesinin görülebileceği unutulmamalıdır [76-79].

Doğumdan sonra 24. saatinde pik değerine ulaşır, postnatal 48-72. saatinde 0,5 ng/ml'nin altına düşer. Endotoksinle karşılaşma sonrasında 2-4 saat içinde yükselme eğilimindedir, 6-8. saatlerde pik yapar. En az 24 saatte o düzeyde kalır. 72. saati geçince 2-2,5 ng/ml üzerinde olması durumunda enfeksiyon düşünülmelidir [80].

PCT transplasental geçişle veya endojen üretimle yükselmez. Sepsis gibi altta yatan patoloji bir sebep varsa yükselir. Sepsis için spesifik bir belirteçtir. Uzun yarı ömründen dolayı özellikle vertikal geçişli şüpheli bakteriyel sepsisler için potansiyel bir belirteçtir [81,82]. Bu yüzden özellikle kordon kanında prokalsitonin düzeyleri değerlendirildi.

### **Kan Gazı**

Kordon kanı gazı analizi, fetüsün doğumda asidotik olup olmadığını gösterecek ve solunum ve metabolik asidozu ayırt etmeye yardımcı olabilir [83-88]. Kanın pH, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, hemoglobin düzeyi ölçülürken bikarbonat konsantrasyonu, oksijen saturasyon yüzdesi ve baz açığı hesaplanır. Fetal yenidoğan durumunun ve prognozunu yorumlanmasında en yararlı değerler pH ve baz açığıdır [85,89,90]. Sezaryen doğumda elde edilen ortalama göbek kordonu kan gazı değerlerinin vajinal doğumlar için tabloda açıklananlara benzer olduğunu bildirmiştir [91,92].

Maternal oksijenasyon tehlikeye girdiğinde (Solunum hastalığı), plasentanın maternal perfüzyonu azaltıldığında (Preeklampsi, kronik hipertansiyon, hipotansiyon / hipovolemi, siyanotik kalp hastalığı) veya oksijenli kanın verilmesi fetüse plasenta tarafından engellendiğinde (örn. plasental abrupsiyon, kord kompresyonu) yeterli fetal oksijenasyon gerçekleşmediğinde metabolizma, laktik asit ve ketoasitler gibi organik asitlerin üretimi ile anaerobik bir yol boyunca ilerler. Fetal hayatta hidrojen iyonu üretimini nötralize etmek için kullandığı başlıca tamponlar plazma bikarbonat ve hemoglobindir [93]. Postnatal asit-baz fizyolojisinden fetal döneme göre respiratuvar sistemle veya böbrek ile asidemiye kompanse eder [83-84]. Yeterli fetal oksijenasyon gerçekleşmediğinde, asidoz gelişir [85,94].



Fetal yenidoğan durumunun ve prognozunu yorumlanmasında en yararlı değerler pH ve baz açığıdır. pH <7.00, patolojik fetal asidemi tanımlamak için pratik bir eşiktir. Yenidoğan morbidite riski pH ile ters ilişkilidir [89,95]. 12 mmol/L'den daha fazla baz eksikliği metabolik asidozu düşündürür ve orta veya ciddi yenidoğan komplikasyonları riskinde artış ile ilişkilidir [85,89,91,96-100]. Şiddetli kord kan asidemisi (pH <7.00), intrapartum asfiksi tanısı için önemli bir kriterdir. Bununla birlikte, metabolik asidozu olan umbilikal arter pH <7.0 ve baz eksikliği  $\geq 12$  mmol/L vakaların %98'inde intrakraniyal kanama, %94'ünde konvulziyon ve %86'sında solunum sıkıntısı saptanmamıştır [101].

2014 yılında Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji ve Amerikan Pediatri Akademisi, fetal metabolik anormallikten şüphelenilen herhangi bir doğumdan sonra göbek arteri kan gazı analizi yapılmasını önermektedir [85].

Arteriyel pH ve baz eksikliği fetal asit-baz durumu hakkında en doğru bilgileri sağladığından ve yenidoğan morbiditesi ile en iyi korelasyona sahip olduğundan göbek arteri kanının örneklenmesi tercih edilmektedir [89,93,102]. Bunun nedeni, göbek arteriyel kanının esas olarak fetal metabolizmayı, venöz kanın esas olarak plasental fonksiyonları yansıtmasıdır [103].

**Tablo 7.** EMA (European Medicines Agency) kriterleri

LABORATUVAR BULGULARI
Lökosit sayısı: <4000/ mm <sup>3</sup> veya >20.000/mm <sup>3</sup>
İmmatür/total nötrofil oranı: $\geq 0,2$
Trombosit sayısı: <100.000/ mm <sup>3</sup>
CRP >15mg/L (1,5 mg/dL) veya prokalsitonin $\geq 2$ ng/ml
Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dL veya 2,5 mMol/L)
Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mMol/L
6 klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir.
EMA, Report on the Expert Meeting on Neonatal and Pediatric Sepsis, 2010

CRP: C Reaktif Protein

Erken başlangıçlı sepsis tanısında gestasyon haftası, EMR ve intrapartum antibiyoterapi uygulamala bilgilerini kullanan çeşitli skorlama sistemleri mevcuttur [38]. Töllner, EMA gibi skorlamalar laboratuvar ve klinik bulguları birlikte kullanmakta olup tanı için yararlıdır (Tablo 7-8).

**Tablo 8.** Töllner Skorlaması

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin*
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Var	Belirgin	
Bradikardi, Apne	Yok	Var		
Respiratuvar distres	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	>4 cm		
GİS bulguları	Yok	Var		
Lökosit sayısı	Normal	Lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin*
Trombositopeni	Yok		Var	
Metabolik asidoz (pH)	Normal	>7.2	<7.2	

\*: 4 puan verilir ( Toplam puan <5 Sepsis yok, 5-10 Sepsis olasılığı, >10 Sepsis)

Sepsis tanısında lökopeni, İ/T nötrofil >0,2, nütropeni, CRP >1,0 mg/dL, trombosit sayısı <100.000/mm<sup>3</sup>, PCT >2 ng/mL olması anlamlıdır. Annesinde koryoamniyonit, EMR, prematürite, intrapartum GBS ile enfekte olan hastanın tanı ve tedavi süreci yaklaşımları yenidoğanın klinik durumuna gör karar verilir. Risk grubunda olan lökosit, LP, CRP, İ/T oranı, PCT ve nötrofil değerlendirmeleri normal, 24 saatlik takiplerinde sepsis belirti ve bulgularında azalma olması, kontrol akut faz reaktanlarının negatif olması, takipte kliniği açıklayacak enfeksiyon dışı durum tespiti varsa ve kültürlerinde üreme yoksa, sepsis riski düşüktür. Başlanmış olan antibiyoterapisi 48 saatin sonunda kesilir. Eğer laboratuvar ve klinik durum sepsisle uyumlu veya kültürde üreme mevcutsa antibiyotik tedavisi 7-10 güne tamamlanır. Menenjit tanısında tedavisi 14-21 güne tamamlanmalıdır.

## TEDAVİ

Yenidoğanlarda şüpheli sepsis için parenteral antibiyotik tedavisinde tercih; yenidoğanın kaçınıcı günde olduğu, olası patojenler, eşlik eden doku, cilt, kemik veya kateter gibi odak olması gibi durumlara göre şekillenmektedir.

EOS'ta ilk tercih edilen antibiyotik tedavisi, ampisilin ve gentamisindir [40,104]. Ampisilin ve Gentamisin tedavisi, GBS, Listeria, Enterococcus ve E.coli gibi etkenlerdahlil olmak üzere erken başlangıçlı sepsise neden olan patojenlerin tedavisinde etkilidir [105-107]. Uzun süreli membran rüptürü, menenjit şüphesi olan yenidoğanlar ve maternal uzun süreli ampisilin kullanmış, dirençli enfeksiyon düşünölen hastalarda üçüncü kuşak bir sefalosporin eklenmesi düşünölmelidir. LOS'te ampirik antibiyotik tedavi, toplum kaynaklı veya hastane kökenli etken düşünölmesine göre ikiye ayrılır. Toplum kaynaklı olan LOS tedavisinde çoklu antibiyotik direnci daha az göröldüğünden

sıklıkla ampisilin ve gentamisin yeterlidir. Hastane kökenli LOS düşünülen yenidoğanlarda, çoklu ilaca direnç açısından yüksek risk altındadır ve bu nedenle ampisilin yerine vankomisin'e geçilmelidir. Klinikle ilişkili odaklara göre antibiyotik tedavileri değişmektedir. Menenjit şüphesi olan hastalarda üçüncü nesil bir sefalosporin tedaviye eklenmelidir. Çoklu ilaç dirençli gram negatif etken düşünülüyorsa meropenem tercih edilir.

Kültürle kanıtlanmış sepsisli yenidoğanlarda, olağan tedavi süresi 10 gündür [114-115]. Spesifik bir enfeksiyon odağı tespit edilirse daha uzun tedavi gerekebilir. Antimikrobiyal tedavi, izole edilen patojenin duyarlılık profiline göre değiştirilmelidir. Klinik olarak iyi ve kan kültürünün 48 saatte üreme olmayan yenidoğanlarda ampirik antibiyotik tedavisi 48 saat sonra kesilmelidir [39,106-116].

### **Yenidoğan Enfeksiyonlarında Destek Tedavileri**

Sepsiste yenidoğanların vital bulguları, aldığı çıkardığı takibi, sıvı ve elektrolit dengesi, kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan gazları yakın izlenmelidir. Hastanın parenteral veya enteral yolla beslenmesi devam etmelidir. Glukoz ve elektrolit düzeyleri normal sınırlarında olmalı, uygun sıvı-elektrolit tedavisi verilmeli, hipovolemi ve asidoz önlenmeli, şok erken tanınarak klinik gereklilik halinde sıvı tedavisiyle birlikte inotropik ajanlar başlanmalıdır. Hipoksi düzeltilmelidir. Solunum yetmezliği durumunda yenidoğan solunum cihazı ile desteklenmelidir. Konvülsiyon durumunda antikonvülsif tedavi başlanmalıdır. Dissemine intravasküler koagülasyon gelişirse klinik gereklilik halinde taze donmuş plazma, eritrosit ve trombosit desteği yapılmalıdır. Kortikosteroidler yalnızca adrenal yetmezlik varsa kullanılmalıdır. Klinik ve kanıtlanmış sepsis tedavisinde mortalite, morbiditeyi azaltmadığından dolayı immünoglobulin M ve İVİG kullanımı önerilmemektedir [117]. G-CSF ve GM-CSF tedavisinin kanıtlanmış bir faydası olmadığından kullanımı önerilmemektedir [118]. Pentoksifilin tedavisi bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. İmmunomodülatör olarak kullanıldığı sınırlı sayıdaki çalışmada özellikle prematüre bebeklerde gram negatif sepsis ve kanıtlanmış sepsiste mortaliteyi azaltmada efektif olduğu antibiyotik tedavisine destek olarak kullanılabileceğini gösterilmektedir. Ancak hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır [119].

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif tek merkezli çalışma Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ağustos 2018 ve Ağustos 2019 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma Çalışmaya 2017-KAEK-189\_2018.11.14\_07 sayılı Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi etik kurulu onayı ile başlandı. Çalışmaya alınan bebeklerin ailelerinden yazılı onam alındı.

Gebelikte şüpheli infeksiyon, erken membran rüptürü, korioamniyonit, preeklampsi, gestasyonel diyabet, koroner arter hastalığı, guatr gibi sorunları izlenen anne bebekleri, intrauterin gelişme geriliği olan, major konjenital anomalisi olan, konjenital kalp hastalığı, çoğul gebelik olan ve ailesinden onam alınamayan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Prospektif olarak planlanan çalışmaya 37-42 gestasyonel haftada NSVY veya C/S ile doğan ve çalışma kriterlerine uyan 100 bebek dahil edildi.

### Çalışma düzeni

Çalışma Ağustos 2018-Ağustos 2019 tarihleri arasında hastanemizde doğan ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan yenidoğanların ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınarak yapıldı. Annede EMR öyküsü, koryoamniyonit gelişmesi, fetal distress, canlandırma ihtiyacı, belirgin asfiksi, major anomalisi olmayan matür yenidoğanlardan 1. dakika APGAR'ı 5 ve üzerinde olan olgular seçilmiş olup, umbilical venden uygun teknikle alınan kan numunesinin değerlendirilmesine göre bebekler çalışmaya dahil edilmiştir.

Anne ve bebeğin demografik ve klinik bilgileri çalışma için hazırlanan formlara doldurulduktan sonra bilgisayarda hazırlanan veri tabanına kayıt edildi. Gestasyonel yaş, son adet tarihi, ultrasonografi ve Ballard skoruna dayanarak hesaplandı.

Hastalar gestasyon haftası, fetal ağırlık, cinsiyet, parite, doğum şekli ve kan gruplarına göre gruplandırıldı. Normal doğum olanlar ve sezaryen ile doğum olmak üzere iki grup oluşturuldu. Fetal ağırlığa göre hastalar 2500 gram ve üstü ve 2500 gram altı olmak üzere iki gruba bölündü. Cinsiyete göre iki gruba bölündü. Hastaların kordon kanı beyaz küre, gestasyon haftası, fetal ağırlık, cinsiyet, parite, doğum şekli ve kan gruplarına göre değişimleri analiz edildi. Hasta yakınlarına çalışmaya alınmadan önce bilgilendirildi ve kabul edenler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmada term yenidoğanlarda gestasyon haftası, anne yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli gibi demografik verilerinin yanı sıra WBC, Nötrofil sayısı, Lenfosit sayısı, HGB, HCT, PLT, RDW,

RBC, MCV, MPV gibi hematolojik parametreler ve CRP, prokalsitonin, glukoz ve biyokimya sonuçlarına da bakıldı.

Sepsis tanısı için EMA ve Yenidoğan ve Pediatrik Sepsis kriterlerine ilişkin Uzman Toplantısı Raporu kullanılmıştır. Klinik sepsis olan hastalardan antibiyoterapi öncesinde kan kültürü de alındı. Ayrıca APGAR ve kordon kanının önemi üzerinde duruldu. Hastaların doğum sonrası süreçte klinik takipleri yapıldı. Klinik sepsis ile yatışı yapılanlar, antibiyoterapi alanlar veya destek tedavisi ile iyileşenler, fototerapi verilenler not edildi. Özellikle sepsis gelişen hastaların klinik özellikleri üzerinde duruldu.

### **Çalışma grubu kabul kriterleri**

1. 37-42 gestasyonel hafta ile uyumlu olarak doğan bebekler
2. Elektif, ilerlemeyen eylem nedeniyle, acil veya makat gibi geliş anomalisine bağlı olarak sezeryana alınan olgular
3. Normal spontan vajinal doğan olgular
4. Kordondan yeterli numune alınabilen olgular

### **Çalışma grubu dışlama kriterleri**

1. Premature yenidoğanlar
2. Annede EMR öyküsü
3. Koryoamniyonit gelişmesi
4. Fetal distress
5. Düşük APGAR
6. Canlandırma ihtiyacı
7. Belirgin asfiksi
8. Majör anomaliler
9. Kronik hastalık
10. Kordon kanı alınamayan veya alındıktan sonra doğru teknikle değerlendirilemeyen vakalar

### **Antropometik ölçümler ve fizik muayenenin yapılması**

Yenidoğanların ayrıntılı fizik muayenesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılmış olup, boy ölçümü esnek olmayan ve sabit başlıklı bir tahta metre ile yapılmıştır. Uzunluk birimi olarak santimetre (cm) kullanıldı. Kilo ölçümü yenidoğan tamamen çıplak vaziyetteyken kalibrasyonu yapılmış Densi marka tartı aletinde alındı. Tartı birimi olarak kilogram (kg) kullanıldı. Baş çevresi ölçümü mezura ile yapılmış olup occipitofrontal çevre baz alınmıştır.

### **Kan numunelerinin alınması ve örneklerin çalışılması**

Bütün bebeğin doğumunu takiben göbek kordonu kesildikten hemen sonra, kordondan etiketlenmiş tüplere kan gazı, hemogram ve biyokimya tetkikleri için numune alındı. Klinik takiplerinde sepsis şüphesi olan hastalardan kan kültürü için numune periferik yoldan steril şekilde alındı. Kan gazı numunesi hızlı bir şekilde yoğun bakımda kan gazı cihazında çalışıldı. Hemogram ve biyokimya numuneleri kan numunesi kordondan alındıktan sonra hızlıca laboratuvara götürülüp ortalama 2 saatte çalışıldı. Kan sayımı için işlem SYSMEX'te yapıldı. Sonuçları doğrulamak için periferik yaymalar incelendi.

Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışmaya alındı.

## İstatistiksel Yöntem

### Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmadan elde edilen veriler bilgisayar ortamında Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows istatistik paket programı kullanılarak araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Sepsis olmayı etkileyebilecek değişkenlerin aritmetik ortalamaları sepsis olan ve olmayan bebeklere göre iki grup halinde karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmada, varyansları normal dağılan değişkenler Student t-testi, normal dağılmayanlar non-parametrik olan Mann Whithney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. Sepsis olmaya etki edebileceği düşünülen bağımsız değişkenlerden aritmetik ortalaması  $p < 0,1$  düzeyinde önemli bulunanlar çok değişkenli binary lojistik regresyon (BLR) ile analiz edilmiştir. BLR analizi öncesinde modelin önemlilik testi (Omnibus Test,  $p < 0.05$ ) ve uyum iyiliği testi (Hosmer and Lemeshow Test) yapılmış ve model uygun bulunmuştur. BLR analizinde geriye doğru eleme (Backward) modeli kullanılmıştır. BLR analizine göre istatistiksel olarak önemli bulunan değişkenler tabloya alınmıştır. Bebeklerin APGAR skorları ile doğum ağırlığı, doğum haftası, ve kan parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığına nonparametrik bir test olan Spearman's rho korelasyon analizi incelenmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 50'si erkek, 50'si kız yenidoğandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 14'ü normal spontan yolla 86 hasta C/S ile doğmuştur. Term yenidoğanlardan seçilen hastaların 37-40+3 hafta aralığında olduğu görülmüştür. Sepsis olan hastalarda ortalama haftanın 38,1, sepsis olmayan hastalarda 38,6 olduğu görülmüştür. Hastaların doğum ağırlığının 1855-4645 aralığında olduğu görüldü.

1. dakika APGAR'ı 2 hastanın 5, 2 hastanın 6, 6 hastanın 7,32 hastanın 8, 58 hastanın 9 olarak görüldü. 5. dakika 2 hastanın 7, 3 hastanın 8, 37 hastanın 9, 58 hastanın 10 olarak görüldü. 10. Dakika APGAR'ı 3 hastanın 9, 97 hastanın 10 olduğu görüldü (Tablo 9-10-11).

**Tablo 9-10-11.** APGAR skorunun 1. , 5. ve 10. Dakikaya göre Dağılımı

<b>APGAR 1</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>	<b>Toplam %</b>
Valid 5	2	2,0	2,0
6	2	2,0	4,0
7	6	6,0	10,0
8	32	32,0	42,0
9	58	58,0	100,0
Total	100	100,0	

<b>APGAR 5</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>	<b>Toplam %</b>
Valid 7	2	2,0	2,0
8	3	3,0	5,0
9	37	37,0	42,0
10	58	58,0	100,0
Total	100	100,0	

<b>APGAR 10</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Valid 9	3	3,0
10	97	97,0
Total	100	100,0



APGAR 1. dakika düzeyi sepsis olmayan grupta ortalama 8.59, sepsis olan grupta 7.82 olarak bulunmuştur. APGAR 5. dakika düzeyi sepsis olmayan grupta ortalama 9.62, sepsis olan grupta 9.14 olarak bulunmuştur (Tablo 9-10-11). Sepsis görülme durumuna göre her iki parametrenin aritmetik ortalaması  $p < 0,05$  düzeyinde farklı bulunmuş olup, BLR analizinde APGAR 1. dakika düzeyi anlamlı bulunmuştur. APGAR 1. dakika düzeyi azaldıkça sepsis sıklığının arttığı tespit edilmiştir.

APGAR 10. dakika düzeyi ile sepsis arasında ilişki saptanmamıştır.

Sepsis görülen hastalarda sepsis görülmeyenlere göre APGAR 1. ve 5. dakika değerlerinin daha düşük olduğu görüldü. Ancak yapılan BLR analizinde APGAR 1. dakikanın anlamlı olduğu görüldü.

Çalışmaya dahil edilen 100 yenidoğandan 22'sinde sepsis saptandı (Tablo 12). 31 yenidoğana yatış yapıldı (Tablo 13). 3 yenidoğan ventilatörde takip edildi (Tablo 14). 10 yenidoğan fototerapi aldı.

**Tablo 12.**Sepsis ile Takip Edilen Yenidoğanların Yüzdesi

SEPSİS		Sayı	%
Valid	YOK	78	78,0
	VAR	22	22,0
	Total	100	100,0

**Tablo 13.**Yatış yapılan Yenidoğanların Yüzdesi

YATIŞ		Sayı	%
Valid	YOK	69	69,0
	VAR	31	31,0
	Total	100	100,0

**Tablo 14.**Ventilatörde Takip Edilen Yenidoğanların Yüzdesi

VENTİLATÖR		Sayı	%
Valid	VAR	3	3,0
	YOK	97	97,0
	Total	100	100,0

**Tablo 15.** Sepsis görülme durumuna göre APGAR ve kan parametrelerinin aritmetik ortalamalarının dağılımı

Değişkenler	SEPSİS		
	YOK Ort.(SS)	VAR Ort.(SS)	t / Z (p)
HF (hafta)	38,61 (0,81)	38,12 (0,93)	2,40 ( <b>0,018</b> )
NEU S	6,75 (2,96)	6,52 (3,46)	0,30 (0,765)
LYM S	4,31 (1,19)	4,02 (1,60)	1,10 (0,270)*
PH	7,33 (0,05)	7,30 (0,06)	0,40 ( <b>0,018</b> )
PCO2	42,96 (6,15)	43,80 (10,27)	0,68 (0,495)*
PO2	24,80(10,22)	29,56 (17,18)	0,27 (0,787)*
HCO3	22,21 (2,36)	21,33 (3,71)	1,10 (0,272)*
BE	-3,45 (2,18)	-4,51 (2,93)	1,86 (0,065)
LAC	2,02 (0,97)	2,35 (1,09)	1,36 (0,176)
KŞ	82,51 (17,35)	74,50 (19,97)	1,85 (0,067)
ANNE YAŞ	28,71 (5,45)	29,50 (6,51)	0,54 (0,587)
PROCA	0,14 (1,23)	0,18 (3,67)	1,81 (0,070)*
T BİL	2,24 (0,62)	2,53 (0,67)	1,86 (0,065)
D BİL	0,35 (0,09)	0,35 (0,12)	-0,28 (0,774)
WBC	13,00 (4,10)	12,41 (4,45)	0,58 (0,550)
RBC	4,29 (0,54)	4,72 (0,57)	3,21 ( <b>0,002</b> )
HGB	15,22 (1,72)	16,53 (2,21)	2,96 ( <b>0,004</b> )
HCT	45,57 (4,84)	48,3 (6,54)	2,15 ( <b>0,031</b> )*
MCV	106,17 (4,94)	106,19 (7,57)	-0,015 (0,988)
MCHC	33,54 (1,21)	33,72 (1,00)	0,65 (0,517)
MCH	35,52 (1,90)	35,53 (1,73)	0,03 (0,973)
RDW	17,08 (1,32)	17,73 (1,63)	1,92 (0,057)
PLT	259,15 (69,38)	237,68 (72,20)	1,27 (0,207)
PCT	0,26 (0,09)	0,24 (0,07)	1,16 (0,248)
MPV	9,91 (0,70)	10,06 (0,98)	0,799 (0,426)
APGAR 1	8,59 (0,65)	7,82 (1,18)	3,49 ( <b>&lt;0,001</b> )*
APGAR 5	9,62 (0,59)	9,14 (0,77)	3,14 ( <b>0,002</b> )
APGAR 10	9,96 (0,19)	10,00 (0,00)	0,93 (0,355)
CRP	2,13 (0,66)	2,22 (1,29)	0,48 (0,630)

t: Bağımsız gruplarda t testi, \* Z: Bağımsız gruplarda Mann-Whitney testi HF: Gestasyonel Hafta, Neu S: Nötrofil Sayısı, Lym S: Lenfosit sayısı, Ph: Power of Hydrogen, PCO<sub>2</sub>: Parsiyel Karbondioksit Basıncı, PO<sub>2</sub>: Parsiyel Oksijen Basıncı, HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat, BE: Baz Eksiği, Lac: Laktat, KŞ: Kordon Kan Glukozu, Anne Yaşı, Proca: Prokalsitonin, Tbil: Total Bilirubin, Dbil: Direk Bilirubin, WBC: White Blood Cells, RBC: Red Blood Cells, HGB: Hemoglobin, HCT: Hemotokrit, MCV: Mean Corpuscular Volum, MCHC: Mean

Corpuscular Hemoglobin Concentration, MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin, RDW: Red Cell Distribution Width, PLT: Platelet Sayısı, PCT: Platelet Crit, MPV: Mean Platelet Volume, APGAR 1-5-10: APGAR skorunun 1., 5. ve 10. dakika değerleri, CRP: C Reaktif Protein

Sepsis görülme durumuna göre belirlenen değişkenlerin aritmetik ortalaması  $p < 0,05$  düzeyinde farklı bulunanlar; gestasyonel hafta, kord kan gazı ph'ı, RBC, HGB, HCT, APGAR 1. dakika skoru ve APGAR 5. dakika skorudur. Sepsis görülen bebeklerin görülmeyenlere göre, doğum haftası, kord kan gazı ph değeri, APGAR 1. dakika skoru ve APGAR 5. dakika skoru ortalaması daha düşükken, RBC, HGB ve HCT değeri ortalamaları daha yüksek bulunmuştur ( Tablo 15).

Nötrofil sayısı sepsis olmayan hastalarda ortalama  $6,750/mm^3$  , olan hastalarda  $6,520/mm^3$  olarak görüldü ( Tablo 15).

Ph sepsis olmayan hastalarda ortalama 7.33, olan hastalarda 7.30 olarak görüldü. Ph'ın düşük olması sepsis sıklığını arttırdığı görülüp BLR analizine göre anlamsız bulunmuştur. Kan gazındaki diğer parametrelerle ilişki görülmemiştir (Tablo 15).

Glukoz sepsis olmayan hastalarda ortalama 82,5 mg/dl, olan hastalarda 74,5 mg/dl olarak bulunmuştur. Sepsis sıklığının kan şekeri azaldıkça arttığı hem t testi hemde BLR analizine göre saptanmıştır (Tablo 15-17).

Prokalsitonin sepsis olmayan hastalarda 0,14 ng/ml, sepsis olan hastalarda ortalama 0,18 ng/ml olarak bulundu. T testi analizinde sınırda anlamlı, BLR de anlamlı bulundu. Prokalsitonin düzeyi yükseldikçe sepsis riskinin arttığı görülmüştür (Tablo 17).

Total bilirubin sepsis olmayan hastalarda 2,24 mg/dl, sepsis olan hastalarda ortalama 2,53 mg/dl olarak bulundu. Sınırdan anlamlı olan sonuç, BLR testinde anlamsız olarak yorumlandı (Tablo 15).

Direkt bilirubin, WBC, nötrofil ve lenfosit yüzdesi, nötrofil ve lenfosit sayısı, AST, ALT ve anne yaşı ile sepsis arasında ilişki görülmedi (Tablo 15).

Hemoglobin düzeyi sepsis olmayan hastalarda ortalama 15,22 g/dl, sepsis olan hastalarda 16,53 g/dl olarak görüldü. Hemotokrit düzeyi sepsis olmayan hastalarda ortalama 45,57, sepsis olan hastalarda 48,3 olarak görüldü. RBC düzeyi sepsis olmayan hastalarda ortalama  $4,29 \times 10^6 \mu L$ , sepsis olan hastalarda  $4,72 \times 10^6 \mu L$  olarak görüldü. Sepsis görülme durumuna göre HCT, HGB ve RBC aritmetik ortalaması  $p < 0,05$  düzeyinde farklı bulunmuş olup, BLR analizinde HGB anlamlı bulunmuştur. HGB düzeyi arttıkça sepsis sıklığının arttığı görülmüştür (Tablo 15-17).

MCV, MCHC, PLT, PCT, MPV ile sepsis arasında ilişki görülmemiştir (Tablo 15).

RDW düzeyi sepsis olmayan hastalarda ortalama 17,08 fl, sepsis olan hastalarda 17,73 fl olarak görüldü. T testine göre sınırlı anlamlı olduğu görülüp BLR analizinde anlamsız bulunmuştur (Tablo 15).

**Tablo 16.** Sepsis görülme durumuna göre doğum haftası ve kilosu ortalamalarının dağılımı

SEPSİS	Sayı	Doğum ağırlığı	
		Doğum haftası	(gr)
		X (SS)	X (SS)
YOK	78	38,6 (0,81)	3276,1 (471,32)
VAR	22	38,1 (0,93)	3141,8 (782,17)
Toplam	100	t=2,40 p=0,018	Z=1,0, p=0,314

t: t testi, Z: Mann-Whitney U testi

Sepsis görülen bebeklerin doğum haftası ortalaması görülmeyenlere göre 0,5 hafta daha kısa olup bu durum istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Yine sepsis görülen bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması görülmeyenlere göre 134 gram daha düşükken bu durum istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (Tablo 16).

**Tablo 17.** Sepsis olma durumunu etkileyen faktörlerin çok değişkenli binary lojistik regresyon ile analizi

Değişkenler	B	P	O.R.	%95 G.A.	
				Alt sınır	Üst sınır
KKG	-,068	,001	,934	,897	,973
PCT	,969	,022	2,634	1,153	6,020
HGB	,506	,003	1,658	1,190	2,311
APGAR-1	-1,395	,001	,248	,108	,569
Sabit	7,035	,146	1135,752		

Variable(s) entered on step 1: KKG: Kord Kan Glukozu, PCT: Prokalsitonin, HGB: Hemogloblin, APGAR-1: 1. dakika APGAR skoru  
Hosmer and Lemeshow Test: SD:8, X<sup>2</sup>=6,37, p=0,606

Veri analizi SPSS, T testi, Mann Whitney U kullanılarak yapıldı. Sepsis olmaya etki edebileceği düşünülen bağımsız değişkenlerden aritmetik ortalaması p<0,1 düzeyinde önemli bulunanlar çok değişkenli binary lojistik regresyon (BLR) ile incelendiğinde; Kan şekeri ve APGAR 1. dakika skoru değerleri azaldıkça, yine prokalsitonin ve HGB değerleri arttıkça bebeklerin sepsis olma riski artmaktadır. Tek değişkenli analiz olan t-testine göre p<0,05 düzeyinde sepsis için önemli bulunan gebelik haftası, kord kan gazı ph'ı, RBC, HCT ve APGAR 5. dakika skoru değişkenleri BLR

analizinde önemli bulunmamıştır. Yine, t-testine göre sepsis için prokalsitonin  $p=0,07$  düzeyinde önemsiz bulunurken, BLR analizinde istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Özellikle sepsis olma riski açısından prokalsitonin ile APGAR 1. Dakika skoru, kordon kan glukozu ve hemoglobine göre daha önemli bulunmuştur (Tablo 17).

APGAR 1. dakika skoru ile APGAR 5. dakikaskoru arasında beklendiği gibi doğrusal yönde çok güçlü ( $r=0,92$ ) bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,01$ ). APGAR 1. ve APGAR 5. dakika skoru skorları ile  $HCO_3$  ve BE arasında doğrusal yönde zayıf bir ilişki varken,  $PO_2$  ve laktat arasında zıt yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur. APGAR1. dakika skoru ile diğer biyokimsal parametreler arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,5$ ) (Tablo 18).

APGAR 1. dakika ve APGAR 5. dakika skoru skorları ile HCT arasında doğrusal yönde zayıf bir ilişki varken ( $P>0,05$ ), APGAR 5. dakika skoru ile RBC arasında doğrusal yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). APGAR 1. dakika ve 5 skorları ile diğer kan hücreleri parametreleri arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,5$ ) (Tablo 19).

**Tablo 18.** APGAR skoru ile seçilmiş biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon

	APGAR1	APGAR5	PH	PCO2	PO2	HCO3	BE	LAC	KŞ	PROCA	DEMİR	DBK	T BİL	D BİL	FERRİTİN	ALT	AST
2.APGAR5	<b>,920**</b>	1,000															
PH	-,034	,008	1,000														
PCO2	,176	,176	<b>-,647**</b>	1,000													
PO2	<b>-,283**</b>	<b>-,294**</b>	<b>,274**</b>	<b>-,542**</b>	1,000												
HCO3	<b>,278**</b>	<b>,290**</b>	,074	<b>,571**</b>	<b>-,451**</b>	1,000											
BE	<b>,231*</b>	<b>,269**</b>	<b>,468**</b>	,190	<b>-,211*</b>	<b>,848**</b>	1,000										
LAC	<b>-,268**</b>	<b>-,289**</b>	<b>-,333**</b>	<b>,207*</b>	-,081	-,102	<b>-,269**</b>	1,000									
KKG	-,113	-,108	,032	-,064	,136	-,073	-,073	<b>,215*</b>	1,000								
PROCA	-,078	-,113	-,150	-,065	,083	<b>-,244*</b>	<b>-,290**</b>	,174	,044	1,000							
T BİL	-,116	-,169	<b>-,276**</b>	,183	,172	-,046	-,178	,170	-,021	,157	,061	-,061	1,000				
D BİL	-,080	-,137	<b>-,244*</b>	<b>,200*</b>	-,091	,007	-,153	<b>,399**</b>	,015	<b>,207*</b>	,124	,014	,129	1,000			
ALT	-,024	-,089	-,124	,106	-,082	-,020	-,121	<b>,229*</b>	,008	,096	-,067	-,026	,179	,056	<b>,273*</b>	1,000	
AST	-,050	-,138	-,108	,091	,020	-,068	-,153	,196	-,034	,242*	-,045	,024	<b>,317**</b>	,126	,157	<b>,491**</b>	1,000
CRP	,121	-,010	,057	,044	-,148	<b>,211*</b>	<b>,221*</b>	-,100	,072	-,098	,028	,027	-,103	<b>-,227*</b>	,119	,080	,009

\* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

APGAR5: APGAR 5. Dakika skoru, Ph: Power of Hydrogen, PCO<sub>2</sub>: Parsiyel Karbondioksit Basıncı, PO<sub>2</sub>: Parsiyel Oksijen Basıncı, HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat, BE: Baz Eksiği, Lac: Laktat, KKG: Kordon Kan Glukozu, PROCA: Prokalsitonin, Tbil: Total Bilirubin, Dbil: Direk Bilirubin, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, CRP: C Reaktif Protein

**Tablo 19.** APGAR skoru ile kan hücreleri arasındaki korelasyon

	APGAR1	APGAR 5	ANNE YAŞ	HF	NEU S	LYMS	WBC	NEU	LYM	RBC	HGB	HCT	MCV	MCHC	MCH	RDW	PLT	PCT
2.APGAR5	<b>,920**</b>	1,000																
ANNEYAŞ	,078	,114	1,000															
HF	,036	-,018	<b>-,235*</b>	1,000														
NEU S	-,004	-,039	<b>-,227*</b>	<b>,283**</b>	1,000													
LYM S	-,029	-,014	-,193	,146	<b>,247*</b>	1,000												
WBC	-,026	-,054	<b>-,226*</b>	<b>,285**</b>	<b>,902**</b>	<b>,528**</b>	1,000											
NEU	-,006	-,041	-,172	,172	<b>,700**</b>	<b>-,339**</b>	<b>,460**</b>	1,000										
LYM	-,015	,023	,179	-,186	<b>-,738**</b>	<b>,312**</b>	<b>-,540**</b>	<b>-,900**</b>	1,000									
RBC	-,185	<b>-,226*</b>	-,033	-,102	<b>,206*</b>	,121	<b>,228*</b>	,111	-,088	1,000								
HGB	-,138	-,188	-,045	-,054	<b>,259**</b>	,182	<b>,278**</b>	,144	-,092	<b>,886**</b>	1,000							
HCT	<b>-,226*</b>	<b>-,265**</b>	-,037	-,072	<b>,213*</b>	,136	<b>,228*</b>	,118	-,060	<b>,848**</b>	<b>,886**</b>	1,000						
MCV	,016	,034	,046	-,034	-,079	-,029	-,079	-,081	,045	<b>-,514**</b>	<b>-,242*</b>	-,139	1,000					
MCHC	,004	-,032	,015	,116	,092	,071	,121	-,002	-,071	,004	<b>,218*</b>	-,072	-,179	1,000				
MCH	,053	,046	,025	-,018	-,044	-,010	-,034	-,035	,041	<b>-,404**</b>	-,019	-,114	<b>,704**</b>	<b>,371**</b>	1,000			
RDW	-,177	-,134	,016	,021	,098	,063	,119	,057	-,109	,093	,189	,149	,146	,119	,099	1,000		
PLT	,007	,023	-,184	,116	,063	<b>,205*</b>	,127	-,017	-,002	<b>-,217*</b>	-,170	-,161	,140	-,083	,042	-,089	1,000	
PCT	,020	,055	-,033	,010	,052	,138	,111	-,023	,012	<b>-,259*</b>	<b>-,229*</b>	<b>-,207*</b>	,166	-,109	,068	-,068	<b>,852**</b>	1,000
MPV	-,122	-,114	,123	-,176	,014	-,009	,002	-,019	,030	,188	,112	,138	-,033	-,138	-,115	-,004	<b>-,373**</b>	-,075

\* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). Anne Yaş: Anne Yaşı HF: Gestasyonel Hafta, Neu S: Nötrofil Sayısı, Lym S: Lenfosit sayısı, WBC: White Blood Cells, Neu: Nötrofil yüzdesi, Lym: Lenfosit yüzdesi, RBC: Red Blood Cells, HGB: Hemoglobin, HCT: Hemotokrit, MCV: Mean Corpuscular Volum, MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin, RDW: Red Cell Distribution Width, PLT: Platelet Sayısı, PCT: Platelet Crit, MPV: Mean Platelet Volume,

**Tablo 20.** BLR analizinde sepsis olması üzerine etkili bulunan değişkenlerin birbiri arasındaki ilişki

	APGAR 1	KŞ	PROCA	HGB
APGAR 1	1,000	-,113	-,075	-,138
KKG	-,113	1,000	,044	-,025
PCT	-,075	,044	1,000	,142
HGB	-,138	-,025	,142	1,000

\* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). APGAR 1: 1. Dakika APGAR Skoru, KKG: Kordon Kan Glukozu, PCT: Prokalsitonin, HGB: Hemoglobin

BLR analizine göre bebeklerin sepsis olması üzerine etkili bulunan APGAR 1. dakika skoru, kordon kan glukozu, prokalsitonin ve hemoglobin değerleri arasında korelasyon analizinde istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 20).

Doğum şekli ve cinsiyetle sepsis sıklığı arasında ile anlamlı ilişki görülmedi. Gestasyonel haftanın düşük olmasının sepsisle ilişkili olduğu ancak BLR analizine göre anlamsız olduğu görüldü.



## TARTIŞMA

Neonatal sepsis mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. NS tanısı koymak ve belirgin klinik semptomlardan önce erken tedaviye başlamak için bazı biyobelirteçler tespit edilebilir. İdeal bir biyobelirteç kısa yarılanma ömrüne ve yüksek hassasiyete, özgüllüğe ve maliyet etkinliğine sahip olmalıdır. Ancak sepsis tanısı için bu özelliklere sahip tek bir biyobelirteç henüz tanımlanmamıştır. Kordon kanından yapılacak sepsisin erken tanısı ve tedavisi, sepsise bağlı morbidite ve mortaliteyi daha fazla önleyebilir [7]. Brown ve arkadaşlarının [70] yaptığı çalışmaya göre kordondan temin edilen daha küçük hacimli kan numunesi venöz kana göre özellikle kan kültüründe daha efektif sonuç vermektedir.

Bu çalışmada erkek bebeklerin %28'inde, kız bebeklerin %16'sında ve toplamda bebeklerin %22'sinde sepsis görülmüş olup bu durum cinsiyete göre istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Term erkek bebeklerin sepsis insidansı, term kız bebeklerin sepsis insidansından 2 kat fazladır [120,121]. Ng ve arkadaşları [122] kanıtlanmış sepsis grubunda E/K:1.13; klinik sepsis grubunda E/K:1.07; kontrol grubunda E/K:1 bulunmuşken, Du ve arkadaşları [123] sepsis grubunda E/K:1.6; kontrol grubunda E/K: 1.9 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda E/K oranı 1, 1-1, 5 arasında değişkenlik göstermektedir [124-126]. Yaptığımız çalışmada klinik sepsis grubunda E/K: 1,75 olarak görülmüş olup çalışmamız literatür bilgileriyle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Erkek bebeklerde sepsis daha sık görülmesine rağmen çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Stoll ve arkadaşlarının [127] yaptıkları çalışmalara göre gestasyonel haftası küçük olan yenidoğanlarda özellikle prematürelere sepsisin daha sık görüldüğü saptandığını görmüşlerdir. Bizim çalışmamızda 38 hafta altındaki yenidoğanlarda sepsisin daha sık olduğu görülmüştür. Gestasyonel haftanın düşük olmasının sepsisle ilişkili olduğu ancak BLR analizine göre istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmüştür.

Enfeksiyon açısından kord kanının kullanımı oldukça sınırlıdır. Greer ve arkadaşlarının [128] yaptıkları çalışmalara göre kordondan alınan kan numunelerinin yenidoğanlardan doğum sonrasında alınan kanlara göre WBC, HGB ve PLT'in daha düşük olduğu bunun da fizyolojik paternle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Diğer parametrelerin kandaki düzeyle benzer düzeyde olduğu özellikle riskli olan hastalarda kordon kanından AFR ve kan kültürü değerlendirmesinin yenidoğanları travmatize etmeden, minimal kan kaybı daha olumlu netice vereceği düşünülmektedir. Buna rağmen kan kültüründe kontaminasyonun daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak asfiksi, mekonyum ile boyanma ve koryoamniyonit gibi durumlar kordon kanını etkilediğine yönelik veriler çok sayıda çalışmada mevcuttur [129,130]. Sigara içme, anemi, diyabet, preeklampsi ve doğum şekli gibi maternal durumlar yenidoğanların sağlık durumunu etkilemekle birlikte kordon kanına yansdığı görülmektedir [131-135]. Bireyin hemogramı yaş, cinsiyet, ırk ve coğrafyaya göre değişir. Aynı şey göbek kordonu hemogramında da geçerli olabilir. Bu sebeplerle çalışmamızda risk faktörü olmadan aldığımız neticeler, anne ve yenidoğanlara özgü sebeplerden dolayı farklı yada negatif neticeler verebilir. Daha büyük çalışma grupları, preterm, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar, anneden ek

hastalık olanlar, annede enfeksiyon olan grupların dahil edilmesi kesin sonuçların elde edilmesinde faydalı olacaktır.

Polin ve arkadaşlarının [136] yaptığı çalışmada kordon kanından alınan kan ve kültür numunelerinde kontaminasyon riskinin daha düşük olduğu, daha doğru değerlendirme sağlanabileceği bulunmuştur.

Rotshenker-Olshinka ve arkadaşlarının [137] yaptığı çalışmada da kordon kanındaki hematolojik parametrelerin yenidoğan periferik kanıyla uyumlu olduğu görüldüğünü bildirmiştir.

Kordon kanı yenidoğanları daha az travmatize etmesi, erken tanı ve tedavi şansını artırması ve yenidoğandan alınan kanıyla uyumlu olması nedeniyle çalışmamızda numune temin yöntemi olarak seçilmiştir. Yapılan çalışmalarda sıklıkla kök hücre, asfiksi gibi sebeplerden dolayı kordon kanının değerlendirilmesi mevcut olduğundan, bizim çalışmamızda kordon kanı sepsis ile primer ilişkili parametreler ve özellikle APGAR gibi klinik durum ile ilgili bilgi veren bir takım demografik veriler ile birlikte değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda daha sınırlı düzeyde kullanılan bir faktör olarak, kordon kan gazındaki pH, BE, laktat gibi parametrelerin sepsis ile ilişkisi değerlendirildi. Sabol ve arkadaşlarının [138] 2015 yılında yaptığı çalışmaya göre pH 7.0 olan hastalarda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış sıklığı ve solunum sıkıntısında artış görüldüğü bildirilmiştir. Malin ve arkadaşlarının [61] 2010'da yaptıkları çalışmada ve Neonatoloji derneğinin verilerine göre kordon kan gazında pH ve BE düzeyleri ile mortalite arasında ilişki olduğu görülmüştür. Aynı çalışmaya göre kordon kanındaki arteriyel kanın venöz kana göre asfiksi açısından değerlendirmede daha anlamlı olduğu, mortalite ve morbiditede anlamlı olduğu, ayrıca perinatal asfiksi ve serebral palsy ile ilişkili olduğu görülmüştür. Tuuli ve arkadaşlarının [139] yaptığı çalışmaya göre fetal laktatın hipokside daha erken arttığını ve normoksi restore edildikten sonra düşük pH'dan daha uzun süre devam ettiğini gösterilmektedir. Umbilikal kord arteri laktatının, neonatal morbiditenin pH açısından daha ayırt edici bir ölçüsü olduğunu bulunmuştur. Ayrıca çalışmaya göre laktatın yenidoğan morbiditesini öngörmek için pH'dan daha duyarlı ve spesifik bir belirteç olduğu görülmüştür.

Kordon kanından venöz kan, arteriyel kana göre daha kolay temin edilir. Swanson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre venöz kanda pH ve BE değerlendirilmesi arteriyel kandaki yapılacak değerlendirme kadar etkin bulunmuştur [140].

Valero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre kordon kan gazında, pulsasyon sona erdikten sonra alınması ile doğumdan hemen sonra alınması arasında pH, PO<sub>2</sub>, glukoz, HCO<sub>3</sub> ve BE önemli düşüş görülmüştür. Laktat düzeyinde artış tespit edilmiştir [141].

Yayınlanmış bir meta-analizde, doğumda düşük kord pH ile tanımlandığı gibi, serebral palsy de dahil olmak üzere yenidoğan ve çocuklukta mortalite ve morbiditenin sıklıkla fetal asidozla ilişkilendirildiği gösterilmiştir [142-143].

Erken doğum, makat doğum ve düşük gestasyonel hafta bebekleri yüksek riskli doğumlar olarak kabul edilir ve doğum asfiksisi için bilinen risk faktörleridir [144-148]. Bu faktörler dışlandıktan sonra kan gazı parametreleri sepsis ile ilişkilendirildi. Laktat, anaerobik metabolizmanın doğrudan bir nihai ürünüdür ve

kısa süreli yenidoğan morbiditesini öngörür [149]. Laktat konsantrasyonu fetal metabolik asidozun bir belirteci olarak kullanılmıştır. Yenidoğan morbiditesini tanımlamak için değerlidir [149,150]. Laktat düzeyi başka çalışmalarda sepsise bağlı multiorgan disfonksiyonuna bağlı doku perfüzyonunun bozulması, anaerobik yolun aktive olmasına sebep olmasından dolayı sepsisle ilişkilendirilmesine rağmen bizim çalışmamızda sepsis ile laktat arasında ilişki görülmedi.

Baz açığı umbilikal arter asidemisinin solunum veya metabolik olup olmadığının ayırt edilmesinde yardımcı olur [85,95,151,152]. Baz eksikliği laktik asit birikimi ile doğrusal bir ilişkiye sahiptir [85]. Sepsiste kompanzasyon mekanizmasının bozulmasına bağlı olarak BE ile sepsisin arasında ilişki olacağı düşünülmüştür. Ancak çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Annenin özgeçmişinde plasental yetmezlik, koryoamniyonit ya da yenidoğanda kordon dolanması gibi asfiksi sebeplerinin pH düzeyini etkilediği bilinmektedir. Sepsiste doku perfüzyonunun bozulmasına bağlı serbest radikallerin ve yan ürünlerin artmasına bağlı olarak pH düşüklüğünün mediatör olabileceği düşünülmüştür. Fetal hayattaki klinik durumunun ve postnatal prognozun yorumlanmasında en yararlı değerler pH ve baz eksikliğidir [85,89,90]. Ph ve morbidite zıt yönde ilişkilidir [89,95]. Bu çalışmada pH'ın düşük olması sepsis sıklığını arttırdığı görülmüş olup BLR analizine göre anlamsız olduğu anlaşılmıştır. Kan gazındaki diğer parametrelerle sepsis arasında ilişki görülmemiştir.

Yapılan çalışmalarda düşük PO<sub>2</sub> düzeyi yenidoğan morbiditesi veya mortalitesi için bağımsız bir risk faktörü olmadığı düşünülmektedir [85,95]. Sepsiste gelişen asidozun kompanze edilememesi beklendiğinden dolayı PO<sub>2</sub> ile sepsis arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Ancak çalışmamızda sepsis ile PO<sub>2</sub> arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

APGAR klinik durumla ilişkili olmasına rağmen hematolojik parametreler ve sepsisle ilişkili bulunan PCT ve diğer parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiştir. APGAR'ın çok sayıda çalışmada canlandırma ihtiyacı, asfiksi, mortalite ve morbidite üzerine etkisi kanıtlanmış olup, APGAR skorunun 5'in üzerinde olduğu vakalarda sepsisle ilişkisi olabileceği düşünülerek aralarındaki ilişki değerlendirilmiştir.

APGAR, klinik durum belirteci olmasına rağmen sepsis ile ilişkisine dair çalışmalar sınırlı olup, Silverman ve arkadaşlarının [88] yaptığı çalışmaya göre kordon kan gazı parametreleri ile APGAR 1. dakika skoru arasında hafif ilişki olduğu görülmüş olup, arter ve venöz kan değerlendirmeleri arasında belirgin fark görülmüştür.

Sepsis görülme durumuna göre APGAR 1. ve 5. dakika düzeyi farklı bulunmuş olup, BLR analizinde APGAR 1. dakika düzeyi anlamlı bulunmuştur. APGAR 1. dakika düzeyi azaldıkça sepsis sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamıza asfiksi ve düşük APGAR skoru dahil edilmediğinden sonuçlar daha anlamlı gelmektedir. APGAR skoru canlandırma ihtiyacı ve ilk dakikalarda klinik durum hakkında bilgi veren bir veri olarak sınırlandırılmamalıdır. Risk faktörü olmayan hastalarda, orta düzeyde düşük APGAR skoru sepsis açısından fikir vermemelidir.

Çalışmamızda APGAR klinik değerlendirmeyle sınırlı tutulmadan, objektif olması için kordon kan gazıyla karşılaştırılmıştır. Ayrıca sepsisle ilişkili bulunan hematolojik parametreler ve akut faz reaktanları ile

değerlendirilmiştir. APGAR 1. ve 5. dakika skorları ile HCT arasında doğrusal yönde zayıf bir ilişki varken, APGAR 5. dakika skoru ile RBC arasında doğrusal yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur. APGAR 1. ve 5. dakika skorları ile diğer kan parametreleri arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmamıştır. Bu bulgu, sepsisle ilişkili bulunan hematolojik değerler ve APGAR arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır.

De Grauw ve arkadaşlarının [153] yaptığı çalışmaya göre özellikle SGA bebeklerde düşük 1. dakika APGAR skoru ile HCT arasında ilişki olduğu görülmüştür. Çalışmaya göre sebebin yenidoğanın hipoksiden korunmak olduğu söylenmiştir. Okoye ve arkadaşlarının [154] yaptığı çalışmaya göre özellikle hipertansif anne bebeklerinde normotansif anne bebeklerine göre kronik asfiksiyi kompanze etmek için hemotokrit daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca polisitemisi olmayan yenidoğanlarda 1. ve 5. dakika APGAR skoru ile ilişki olduğu görüldüğü, polisitemisi olmayanlarda ilişki görülmediği ifade edilmiştir.

APGAR 1. ve 5. dakika skoru arasında beklendiği gibi doğrusal yönde çok güçlü bir ilişki bulunmuştur. APGAR 1. ve 5. dakika skorları ile HCO<sub>3</sub> ve BE arasında doğrusal yönde zayıf bir ilişki varken, PO<sub>2</sub> ve laktat arasında zıt yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur.

CRP ile ilgili olarak Benitz ve arkadaşlarının [155] yaptığı çalışmaya göre doğumdaki değer dışında, iki normal CRP saptamasının (doğumdan 8-24 saat sonra ve 24 saat sonra) yenidoğan sepsisi için negatif öngörü oranının %99.7 olduğunu göstermiştir. Çalışmaya göre CRP düzeyinin kontrol kan tetkiklerinde düşme eğiliminde olması ve normal düzeyde seyretmesi bakteriyel sepsisin olmadığını ve antimikrobiyal ajanların kesilebilmesi yönünde fikir vereceği ifade edilmiştir.

Meena ve arkadaşlarının [156] 2015'te yaptığı kordon kanından CRP değerlendirmesinde anlamlı sonuç saptanmamıştır. Sabghavi ve arkadaşlarının [157] yaptığı çalışmada kordon kanındaki hematolojik parametrelerin düzeyinin CRP ile ilişkili olduğu görülmüş. Trombosit ile CRP'nin ilişkisiz olduğu görüldü.

Mithal ve arkadaşlarının [158] 2017 yılında yaptığı çalışmaya göre, kordon kanında EOS erken tanı ve tespiti için riskli olan hastalarda AFR kontrolü yapılması, özellikle serum amiloid A, CRP ve haptogloblin düzeylerinin sepsis olan hastalarda anlamlı olduğu görülmüştür.

Kitano ve arkadaşlarının [159] 2019'da kordon kanı üzerinde yaptığı çalışmaya göre özellikle koryoamniyonit olan anne bebeklerinde prokalsitonin düzeyi ile CRP düzeyi arasında ilişki mevcuttur. Bu çalışmada CRP seviyesinin kordon kanındaki düzeyinin sepsisinin veya bakteriyeminin bir göstergesi olmadığı gösterilmiştir.

Altunhan ve arkadaşlarının [160] 2011'de doğumda ve 24. saatte CRP düzeyini ölçerek yaptıkları çalışmada CRP düzeyi ile ilgili sıklıkla sepsisle ve takip süreciyle ilişkili olduğuna dair sonuçlar bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda CRP ile sepsis arasında ilişki saptanmamıştır.

Lopez Sastre ve arkadaşları [161] serum PCT konsantrasyonunun, vertikal geçişli sepsisinin saptanması için tanı değeri gösterdiği ve doğumdan 12 saat sonra daha doğru değerlendirildiği sonucuna varmışlardır. Yaşamın ilk 48 saatinden sonraki her değerlendirme zaman noktası için spesifik kesme değerleri gerektiği kanaatine varılmıştır.

Joram ve arkadaşlarının [162] 2005'te yaptığı çalışmaya göre göbek kordon kanında ölçülen PCT, yüksek pozitif ve negatif prediktif değerleri olan antenatal enfeksiyonun hassas ve spesifik bir belirteci gibi görünmektedir. CRP'den daha güvenilir gibi görünmektedir.

Liu ve arkadaşlarının [163] yenidoğan enfeksiyonlarında CRP, PCT ve beyaz küre sayısını karşılaştırdıkları çalışmada göbek kordon kanındaki PCT ölçümü, enfekte olmuş yenidoğanların erken tespiti için faydalı olmalı ve iyi negatif prediktif değeri, gereksiz şekilde tedavi edilen hasta sayısında bir azalmaya neden olmaktadır. PCT düzeyinin özgüllüğü, CRP ve beyaz küre sayısına göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Kordek ve arkadaşlarının [164] 2008'de yaptıkları çalışmaya göre prokalsitonin ve CRP'nin kordon kanında değerlendirilmesi erken neonatal sepsis için anlamlı bir tanı yöntemi olarak görülmüştür. Su ve arkadaşları [165] 2014'te yaptıkları çalışmaya göre kordon kanındaki prokalsitonin düzeyi ve maternal IL-6 düzeyinin erken neonatal sepsis ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Altunhan ve arkadaşlarının [160] 2011'de doğumda ve 24. saatte prokalsitonin düzeyini ölçerek yaptıkları çalışmada PCT ve CRP ile sepsis arasında anlamlı olarak fark görülmedi. 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü.

Prokalsitonin düzeyi yükseldikçe sepsis riskinin arttığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda sıklıkla özellikle vertikal geçişli bakteriyel sepsislerde klinik anlamlı olmasına rağmen, bizim çalışmamızda koryoamniyonit, konjenital enfeksiyon ve EMR öyküsü olmayan hastalarda kordondan bakılan PCT düzeyinin anlamlı bulunması oldukça önemli olup, riskli ve risk olmayan vakalarda yapılacak değerlendirme oldukça hayat kurtarıcı olacaktır.

Çok sayıda çalışmada EOS ve LOS tanısında biyomarkerların birbiri ile ilişkileri de değerlendirilmiştir. Çelik ve arkadaşları [166] NS'de CRP ve IL-6 tanısal değerini araştırdı. IL-6 daha duyarlı bulunmuştur.

Abdollahi ve arkadaşları [167] EOS tanısında PCT, IL-6 ve CRP'nin tanısal değerini araştırdı ve eş zamanlı ölçümlerin daha duyarlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. PCT ve IL-6 kombinasyonunun daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Çetinkaya ve arkadaşları [168] akut faz reaktanı ve inflamatuvar sürece önemli katkıda bulunan CRP, PCT ve Serum Amiloid A'nın (SAA) duyarlılıklarını karşılaştırdı. SAA daha duyarlı bulunmuştur.

Rozyckı ve arkadaşlarının [169] 1987'de yaptıkları çalışmaya göre lökosit sayımı tek başına anlamlı olmamakla birlikte klinik gereklilik halinde tekrarlanan kontrollerde yükselme eğilimindeyse EOS düşünülebilir. Ancak spesifik değildir. Eşlik eden pozitif kan kültürü veya akut faz reaktanı pozitifliği varsa anlamlı kabul edilir.

Manusha ve arkadaşlarının [170] 2002'de yaptığı çalışmada tam kan sayımı, diferansiyel lökosit sayımı, lökosit sayısı, toplam nötrofil sayısı, immatur nötrofil sayısı, bant nötrofil sayısı ve trombosit sayısı değerlendirildi. İmmatur/total nötrofil sayısı (I/T) ve immatur/matur nötrofil sayısı (I/M) oranları hesaplandı. CRP, kan kültürü ve antibiyotik duyarlılığı yapıldı. Üçten fazla hematolojik parametrenin pozitif bulunmasının duyarlılığı arttırdığı görülmüştür.

Çalışmalarda beyaz küre ile sepsis ilişkisi değerlendirilmiştir. Özellikle koryoamniyonit vakalarında en iyi sepsis tayinin kordon kanıyla yapılabileceğini görmüşlerdir. [171-172]

Greenberg ile Jackson ve arkadaşlarının [172] yaptığı çalışmaya göre sepsis tanısında en spesifik belirteç İ/T oranı olarak bulunmuştur.

Yao ve arkadaşlarının [173] yaptığı çalışmada neonatal sepsis için tanısında CRP düzeyi, nötrofil yüzdesi ve MPV'den daha önemli olduğunu görmüşlerdir. Nötrofil yüzdesi ve MPV'nin, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %40.5 ve %88.4'tür. Bu ölçümler, yenidoğan sepsisinin erken teşhisi için umut verdiği ifade edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda beyaz küre ve nötrofil düzeyi özellikle nötrofili ile sepsis arasında ilişki bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda WBC ve nötrofil sayısı ile sepsis arasında ilişki görülmemiştir.

Periferik kan yayması özellikle İ/T oranı EMA kriterlerine göre sepsis kriterlerinden kabul edilir. Ancak analizi hem uygun laboratuvar koşullarını hem de kişisel deneyimi gerektirir [174,175]. Bu yüzden sepsis tanısında güvenilirliği düşüktür. Bu sebeple çalışmada periferik yayma dahil edilmemiştir.

Çok sayıda çalışmada kordon kanındaki hematolojik değerler ile yenidoğanda periferik kanda alınan hematolojik değerler ile yakın düzeyde görülmüştür. Sınırlı sayıda çalışma ile sepsis ile hematolojik parametreler özellikle HGB, HCT ve RBC ile sepsis arasında ilişki saptanmasından dolayı çalışmamızda özellikle bu parametrelerde değerlendirilmiştir.

Greer ve arkadaşlarının [128] yaptığı çalışmaya göre kordon kanındaki hemoglobin değerinin periferik kandan alınan numuneye göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Marks ve arkadaşlarının [176] 1954'te yaptığı çalışmaya göre postmaturite ve kordonun geç klemplenmesi kordon kanında hemoglobin düzeyini arttıran diğer faktörler olarak görülmüştür. Bizim hastalarımız 37-40+3 hafta doğmuş olup Neonatoloji derneğinin önerdiği gibi ilk 30 saniyede klempleme yapıp kordon kesilmiştir [7].

Leikin ve arkadaşlarının [59] 1997'de yaptığı çalışmaya göre koryoamniyonitli annelerin bebeklerinde hipoksi ve enflamasyona bağlı olarak eritropoetinin arttığı düşünülmüştür.

Sepsis görülme durumuna göre HCT, HGB ve RBC aritmetik ortalaması farklı bulunmuş olup, BLR analizinde HGB anlamlı bulunmuştur. HGB düzeyi arttıkça sepsis sıklığının arttığı görülmüştür. Asfiksi ve özellikle intrauterin enfeksiyona bağlı olarak gelişen kronik hipoksiden dolayı eritropoetin salınımına bağlı eritropoezin arttığı düşünülmektedir. Bu sebeple kronik hipoksinin olmadığı düşünülen ve kan gazı ve APGAR ile kanıtlanan hastalarda HGB, HCT ve RBC düzeyinin sepsis olan hastalarda yüksek olması, kordon kanında yapılacak sepsis tanısında oldukça önemlidir. Ayrıca hematolojik parametrelerin yüksek olduğu hastaların annelerinde enfeksiyon olmamasının yanı sıra DCC (Geç Kordon Klemplenmesi) mevcut değildir. Seçilen hastaların annelerinde sigara ve kronik akciğer hastalığı olmaması da çalışmanın neticesini güçlendirmektedir. Sonuç olarak HGB, HCT ve RBC sadece anneye ait faktörlerde değil yenidoğanda enfeksiyona sekonder olarak da yükselmektedir. Erken sepsis tanısında kordonda yapılacak değerlendirme sepsis tanısını hızlandırmakla birlikte uzun dönemdeki komplikasyonları azaltacaktır.

Ayrıca çalışmada RDW düzeyi T testine göre sınırlı anlamlı olduğu görülüp BLR analizinde anlamsız bulunmuştur. Çalışmada HGB, HCT gibi belirteçler ilişkili olmasına rağmen, hematopoezin artmasına bağlı artan RDW düzeyi sepsis ile ilişkisiz bulunmuştur. Beklenen bir sonuç değildir.

Enflamasyonda doku faktörü olarak bilinen bir diğer önemli faktör koagülopatiyi indükler ve trombosit sayısının azalmasına neden olur. Bu nedenle, çok sayıda çalışma, kırmızı hücre dağılım genişliğinin (RDW) trombosit oranı (RPR) inflamasyon ve enfeksiyonda önemli bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Karabulut ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmaya göre RPR oranının CRP ve PCT'ye göre duyarlılığının ve özgüllüğünün daha yüksek olduğu belirlenmiştir [58].

Birçok çalışmada, WBC, mutlak nötrofil sayısı, I / T oranı, MPV, RDW, PDW ve NS tanısında tam kan sayımının nötrofil, lenfosit sayısı parametrelerinin rolünü araştırılmıştır. Hornik ve arkadaşları [177] düşük WBC sayımı, düşük ANC ve yüksek I/T oranının daha yüksek enfeksiyon riski ile ilişkili olduğunu ve bu belirteçlerin yüksek özgüllüğe ancak düşük duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada, NS tanısında nütropenin prediktivitesinin nötrofiliye göre daha yüksek olduğu bulundu [49]. MPV'nin erken başlangıçlı NS'de tanı aracı olarak kullanımını araştırmak için Chaaban ve arkadaşları [178] MPV'nin sepsis grubunda daha yüksek olduğunu ve MPV'nin duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla %97.1 ve %100 olduğunu göstermiştir. Catal ve arkadaşları [64] NS tanısında MPV'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla %97.8 ve %78.7 olduğunu gözlemlemiştir. Yao ve arkadaşları [179] NS tanısında MPV'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla %40.5 ve %88.4 olduğunu gösterdi. Zhang ve arkadaşları [180] NS tanısında RDW, PDW, NLCR, PCT ve CRP'nin kullanımını araştırdılar ve PCT'nin en yüksek duyarlılığa (%91.7) ve PDW'nin en yüksek özgüllüğe (%84.7) sahip olduğunu buldular. Mevcut çalışma ayrıca, RDW, PDW ve NLCR birlikte ele alınırsa, tam kan sayımının test edilen üç parametresinin kombinasyonunun, bakteriyemi tahmini için tek tek her bir belirteçten daha yüksek bir teşhis gücüne sahip olduğunu ortaya koymuştur. PCT'nin diğer belirteçlere göre daha fazla duyarlılığı olduğu, ancak RDW, PDW ve NLCR'nin kombinasyonunun, prokalsitonine benzer yüksek bir teşhis performansı sergilediği görüldü. RDW, PDW ve NLCR'nin bakteriyemide belirteç olarak kullanılabilmesi önerilmektedir. Ahmad ve arkadaşlarının [181] yaptığı çalışmada trombositopeninin mortaliteyi arttırdığı, PDW ve MPV'nin etkilemediği görülmüştür.

NS ve trombositopeni arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma vardır. Benjamin ve arkadaşları fungal sepsisin, koagülaz negatif stafilokokların neden olduğu sepsise kıyasla daha yüksek derecede trombositopeni ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [182]. Ververidis ve arkadaşları trombositopeninin nekrotizan enterokolitte (NEC) yaygın olan laboratuvar bulgusu olduğunu öne sürmüşlerdir [183]. Başka bir çalışmada trombositopeninin gram negatif sepsis ile ilişkili görüldüğü bildirilmiştir [184]. Çok sayıda çalışma NS ve trombositopeni arasındaki ilişkiye odaklanmış olsa da, NS ve trombositopeni arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır [185,186]. Sepsiste artmış trombosit üretimi ve/veya artmış trombosit yıkımı sonucu MPV değerlerinin arttığı gösterilmiştir [185]. Patrick ve arkadaşları sepsis olan hastalarda MPV'nin sepsis olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir [186]. O'Connor ve arkadaşları sepsis olan yenidoğanların sepsisi olmayanlara göre daha yüksek MPV'ye

sahip olduğunu göstermiştir [187]. Takiplerde enfeksiyon için uygun tedavi ile MPV'de hızlı bir azalma ile sonuçlanmıştır. Kültür pozitif sepsisi olan ve doğum ağırlığı 1.500 g'dan az olan hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada Guida ve arkadaşları sepsis ataklarının %54'ünün trombositopeni ile ilişkili olduğunu ve %61'inin MPV'de yükselme ile ilişkili olduğunu görmüştür [185]. Aydın ve arkadaşları NS'li hastaların, NS olmayanlara göre önemli ölçüde daha düşük trombosit sayısına sahip oldukları gözlenmiştir. Sepsis tanısında MPV'nin duyarlılığını ve özgüllüğünü sırasıyla %42 ve %95 olarak hesaplamışlardır [188]. Çekmez ve arkadaşları erken doğmuş bebeklerde MPV ile diğer hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmıştır [189]. Yazarlar, yaşamın ilk saatlerinde yüksek MPV'nin, aşırı preterm bebeklerde NEC, bronkopulmoner displazi ve intraventriküler kanama gelişimi için bir risk faktörünün varlığını yansıtabileceği sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte, verileri bizim çalışmamızda olduğu gibi daha yüksek MPV değerlerinin sepsis gelişimi ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda değerlendirilen MPV, MCV, PCT (Platelet Crit) ve diğer hematoloji parametrelerle sepsis ilişki görülmemiştir.

Kan şekeri anormalliklerin sepsis konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bizde çalışmamızda glukozun özellikle kordon kanındaki düzeyi ile sepsis arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Ahmad ve arkadaşlarının [181] 2011 de yaptığı çalışmaya göre 40 mg/dl'dan düşük ve 200 mg/dl daha yüksek olan kan şekerinin mortalite ile ilişkili olduğu görülmüş. Ayrıca hipoglisemik hastalarda mortalite oranı %32 olarak bulunmuştur. İslam ve arkadaşlarının [190] 2016'da yaptığı çalışmaya göre metabolik ihtiyacın artması ve sepsisin bizatihi kan şekerini düşürdüğü görülmüştür. Wintergerst ve arkadaşları [191] hiperglisemi, hipoglisemi ve glukoz düzeyindeki değişikliklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süresini ve mortaliteyi arttırdığı görülmüştür. Hipoglisemik hastalarda mortalite oranının %42,8 normoglisemik olanlarda %10,8 olduğu görülmüştür. Ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ahmad ve Khalid [181] yaptıkları çalışmada hipoglisemik hastalardaki mortalite oranını %32 olarak bulmuştur.

Sepsis sıklığının kan şekeri azaldıkça arttığı hem T testi hemde BLR analizine göre saptanmıştır. Çalışmada neonatoloji derneğine göre ilk 1 saatte 40 mg/dl altındaki değerler hipoglisemi kabul edildiğinden, kordon kanında 40 mg/dl üzerinde olan değerler çalışılmıştır. Hastaların hiçbirinde hipoglisemiye sebep olacak bir hastalık saptanmamıştır. Bu sebeple yapılan çalışmada glukoz düzeyi ile sepsis arasında ilişki saptanması klinik olarak anlamlıdır. Sepsise bağlı olarak glukoz düzeyinin azalması mortalite ve morbiditeyi arttırmakla birlikte bize glukoz düzeyi ile sepsisin ilişkilendirilmesinin önemini sunmaktadır. Bakteriyemiye bağlı artan mediatörler, artan enerji ihtiyacı, yenidoğanda depo enerji kaynağının olmaması glukoz düzeyini etkilen primer faktörler olup, bu sürecin aslından doğum anında belirlenecek düzeyde olması kordon kanında yapılacak değerlendirmenin ne kadar acil ve önemli olduğunu önümüze sunmaktadır.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer parametre bilirubin düzeyi olup Raimondi ve arkadaşlarının [192] yaptığı çalışmaya göre özellikle LOS gelişen hastalarda erken dönemde sık bilirubin yüksekliği görülmüştü. Total bilirubin Sınırdan anlamlı olan sonuç, BLR testinde anlamsız olarak yorumlandı. Çok sayıda çalışmada immatür hemoglobinlerin yıkımına ve natal hayata uyum sürecinde yıkıma bağlı olarak



doğal bir süreç olarak yükselen bilirubin düzeyinin sınırdan anlamlı olması, özellikle çalışmada HGB, HCT ve RBC düzeyinin anlamlı bulunmasından dolayı beklenen bir sonuçtur.

Sepsis tanısında altın standart olan an kültürü ile ilgili olarak, Volante ve arkadaşlarının [193] 2004'te yaptığı çalışmada kord kan kültürünün tanı için altın standart olduğu ancak 48-72 saatte neticelenmediği, sadece %43'ünde üreme olduğu görülüyor.

Murphy ve arkadaşlarının [194] 2012'de yaptığı çalışmaya göre doğumda antibiyotiklere başlanan bebeklerde 8-12 saat arasında ayrılan 2 normal WBC taraması ve 24 saatlik bir negatif kan kültürü ile birlikte, ilk 24 saatlik kapsama alanından sonra antibiyotiklerin güvenli bir şekilde kesilmesine izin verdiği görülmüştür. Çalışma kohortunda, yenidoğanların neredeyse yarısı (%49) erken antibiyotik kesilme kriterlerini karşılayacaktır.

Çalışmamızda kordondan alınan kan numunesinden kan kültürü gönderilememiş olup, şüpheli sepsis vakalarından kan ve idrar kültürü gönderilmiştir. Ancak EMA kriterlerine göre klinik sepsis olarak kabul edilen hastaların kan kültürlerinde üreme olmadı. Bir hastanın idrar kültüründe üreme olmuş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Hastalarımızın maternal enfeksiyon, maternal ek hastalık olmaması, kan gazında asfiksi bulgularının olmaması, düşük APGAR skoru olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi hematolojik parametrelerin daha doğru değerlendirilmesi açısından çalışmamızın güvenilirliğini arttırmaktadır. Ancak hasta grubumuzun sayısının az olması, preterm hastalarda hematolojik parametrelerin matur hastalardan fizyolojik olarak farklı olması, plasental yetmezlik, sigara yada enfeksiyon gibi durumlara bağlı olarak uzun süreli hipoksiye maruziyeti olan yenidoğanlarda hemoglobin ve hemotokrit düzeylerinin yüksek olması, çalışmamızın daha farklı evrenlerde tekrarlanması ihtiyacını doğurmaktadır. Özyürek ve arkadaşlarının [195] yaptığı çalışmaya göre sağlıklı, term AGA ve SGA yenidoğanlar arasında hemogram parametrelerinde farklılıklar olduğu görülmüştür. SGA bebeklerde AGA bebeklere kıyasla MCV, MCH, MCHC, metamiyelosit sayıları, lenfosit sayıları ve I:T oranı farklı bulunmuştur. Çalışmamızda bu yönde fark saptanmamıştır. Ancak ayrıca değerlendirilmesi de gereklidir.

Çalışmamızda erken ve hayat kurtarıcı bir arayışla yola çıkılmış olup, kordondan yaptığımız değerlendirmede sepsis ile HGB, HCT ve RBC, APGAR skoru, PCT düzeyi arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu sayede yenidoğanın yaşamının ilk 2 saatinde tanı koymayı kolaylaştıracak netice elde edilmiştir. APGAR sadece intrauterin hayatla özellikle asfiksi ve canlandırma ihtiyacı ile ilgili değil ayrıca sepsis ile ilgili olarak da görülen klinik skorlama metodu olarak kullanılmıştır. APGAR ve hematolojik değerler arasındaki ilişki bu bulgumuzu desteklemiştir.

Kord kan gazında sıklıkla asfiksi ile ilişkilendirilen Ph, HCO<sub>3</sub> ve BE gibi parametrelerin APGAR ile ilişkili olduğu görülmüştür. Dolaylı olarak sepsisle de ilişkilendirilmişlerdir. Ülkemizde hemen her hastanede hatta sağlık ocağında tam kan sayımı ve kan gazı değerlendirmesi mümkün olduğu için bu çalışmanın önemi daha net anlaşılmaktadır. Bu sayede gözden kaçması olası olan hastalarda da daha erken tanı konulabilecektir.

Kordon kanında prokalsitonin değerlendirmesi en spesifik olandır. Özellikle riskli hastalarda kordon kanında prokalsitonin belirteç olarak kullanılması hızlı tanı ve tedaviyi sağlayacaktır.

Yenidoğan sepsis tanısında kordon kanı üzerinde yapılacak değerlendirme özellikle sepsis açısından riskli olan hastalarda daha erken tanı konmasını kolaylaştıracaktır. Küçük bir maliyetle kordon kanından alınacak hematolojik değerlendirme ile yükseklik tespit edilen hastalarda ileri tetkik planlamasının yapılması hem daha hızlı tanı konmasını sağlayacak hem de tedavi sürecinde ve yoğun bakımda yatış sürecindeki uzun süreci kısaltarak maliyeti azaltacaktır. Bu sayede öncelikle mortalite ve morbiditeyi azaltmakla birlikte gereksiz uzun süreli, geniş spektrumlu antibiyoterapiye bağlı gelişengastrointestinal ve mukozal kolonizasyonlar, NEK, invaziv mantar enfeksiyonları sıklığı, antibiyotik direnci ve atopi, astım gibi olumsuz yan etkileri azaltacaktır. Gereksiz antibiyoterapiye bağlı uzun hastane yatışları, anne ve yenidoğanların ten tene temas süresini kısaltması gibi psikolojik ve sosyal travmaları azaltıp, yenidoğanların hepimizin umduğu gibi güvenli bir şekilde büyümesini sağlayacaktır.



## SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Yenidoğan sepsisi her iki cinsiyette görülen bir hastalıktır. Anlamlı fark görülmemiştir.
- 2- Takip edilen hastaların %22'sinde klinik sepsis saptandı.
- 3- Sepsis olan yenidoğanlarda gestasyonel hafta 38 haftadan küçük olan yenidoğanlarda sepsis daha sık görülmüştür (p:0,018).
- 4- Kordon kan gazında Ph düzeyi düştükçe daha sık sepsis görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p:0,018).
- 5- Kan gazındaki parametreler ile APGAR arasında ilişki görülmüştür. APGAR 1. dakika skoru ile HCO<sub>3</sub> ve BE arasında doğrusal laktat ve PO<sub>2</sub> arasında zıt yönlü ilişki görülmüştür.
- 6- APGAR 1. dakika skoru ile HCT ve RBC düzeyi arasında ilişki saptanmıştır.
- 7- 1. dakika APGAR skoru ile 5. dakika APGAR skoru arasında ilişki bulunmuş olup, 10. dakika APGAR skoru ilişkisiz bulunmuştur.
- 8- APGAR skoru ile sepsis arasında ilişki saptanmıştır. APGAR skoru azaldıkça sepsis sıklığında artış görülmüştür (p<0,001).
- 9- HGB, HCT ve RBC ile sepsis arasında ilişki tespit edilmiştir. HGB yükseldikçe sepsis sıklığında da artma olduğu görülmüştür. (HGB; p:0,002, HCT; p:0.004, RBC; p:0,034)
- 10- Akut faz reaktanlarından WBC, CRP ile sepsis arasında ilişki görülmemiş olup PCT düzeyi arttıkça sepsis sıklığında da artış görülmüştür. (WBC; p:0,0550, CRP; p:0,630, PCT; p:0,070(BLR analizine göre anlamlı))
- 11- Kordon kanında glukoz düzeyi ile sepsis arasında BLR analizine göre ilişki bulunmuştur. Glukoz azaldıkça sepsis sıklığında artış görülmüştür (p:0,067).

Çalışmamızda yenidoğan sepsisinde ideal belirteç bulmak ve erken tanıyı sağlamak hedeflenmiş olup kordon kanında sepsis ile HBG, HCT, RBC, PCT düzeyi ve APGAR skoru arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu yöntemle yaşamının ilk 2 saatinde özellikle erken neonatal sepsis tanısının konmasını kolaylaştıracak sonuç elde edilmiştir. Hematolojik parametreler ve APGAR arasındaki istatistiksel ilişki bu tespitimizi desteklemiştir.

Kord kan gazında çok sayıda çalışmada asfiksi ile ilişkilendirilen pH, sepsis ile ilişkilendirilmiştir. HCO<sub>3</sub> ve BE gibi parametrelerin APGAR ile ilişkili olduğu görülmüştür. Dolaylı olarak sepsisle de ilişkilendirilmişlerdir. Ancak hasta popülasyonunun küçüklüğü, prematüre, SGA yenidoğanların dahil edilmemesi, annede ek hastalık ve enfeksiyon olanların dahil edilmemesi, asfiksi ve majör malformasyon olan hastaların dahil edilmemesi nedeniyle çalışmamız sınırlanmaktadır. Farklı hasta gruplarında çalışmamızın tekrarlanması ile verilerimizin kullanım ağırlığının genişleyeceği umulmaktadır. Sepsis ile

hematolojik parametreler ve APGAR arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Kordon kanında hematolojik panelde yükseklik tespit edilen hastalarda sepsis açısından tetkik ve tedavinin planlanması düşünülmelidir. Ayrıca riskli hastalarda kordon kanında prokalsitonin düzeyinin değerlendirilmesi sepsisin erken tanısını ve tedavisini mümkün kılacak, sosyal problemleri, mortalite ve morbiditeyi azalmasını sağlayacaktır. Ayrıca komplikasyonlar azalacaktır.



## Özet

Sepsis, yenidoğan mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek olan, multisistemik tutulum yapan bir hastalıktır. Kesin tanısı kan kültüründe bakteri üretilmesi ile konmaktadır. Yenidoğan sepsisinde tanı koymayı sağlayacak spesifik bulgu ve belirtecin olmaması, duyarlılığı yüksek olan belirteçlerin maliyetinin fazla olması nedeniyle, düşük maliyetli, her hastanede değerlendirilebilecek belirteçleri kordon kanında değerlendirerek erken tanı ve tedaviyi sağlamak amacıyla çalışmamız yapılmıştır. Kan tetkiklerinin, klinik bulgu ve APGAR ile korelasyonu değerlendirilmiştir.

Çalışmamız Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde doğan yenidoğanlarda prospektif olarak Ağustos 2018 ve Ağustos 2019 tarihlerinde yürütülmüştür. Çalışmaya 100 yenidoğan dahil edildi. 31 yenidoğana yatış yapıldı. 22'sinde sepsis saptandı. Annede koryoamniyot olan, erken membran rüptürü öyküsü olan, canlandırma ihtiyacı, fetal distress, asfiksi, majör anomalisi, intrakraniyal kanaması olan yenidoğanlar dahil edilmedi.

Veri analizi SPSS, Mann Whitney U, T testi kullanılarak yapılmıştır. T testine göre sepsisle ilişkili görülen APGAR 5. dakika skoru, gebelik haftası, RBC, kordon kan gazı pH'ı ve hemotokrit değerleri BLR analizinde önemli bulunmamıştır. Sepsis olma riski açısından prokalsitonin ile APGAR 1. dakika skoru, glukoz ve hemoglobine göre daha önemli bulunmuştur. APGAR 1. ve 5. dakika skoru arasında çok güçlü bir ilişki görülmüştür. APGAR 1. ve 5. dakika skorları ile HCO<sub>3</sub> ve BE arasında doğrusal yönde, PO<sub>2</sub> ve laktat arasında zıt yönde ilişki görülmüştür. APGAR 1. ve 5. dakika skorları ile Hemotokrit arasında, APGAR 5. dakika skoru ile RBC arasında ilişki görülmüştür. Yenidoğan sepsisi, APGAR skoru ve hematolojik parametrelerin birbiri ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza göre herhangi bir risk faktörü olmayan yenidoğanlarda dahil olmak üzere özellikle riskli yenidoğanlarda kordon kanındaki hemoglobin, glukoz ve prokalsitonin ve APGAR düzeyinin ilişkilendirilmesinin sepsisin erken tanısında anlamlı olduğu görülmüştür. Kordon kanında bakılan hematolojik parametrelerde yükseklik saptanan hastalarda sepsis açısından ileri tetkik planlanması önerilir. Ayrıca sepsis açısından riskli olan hastalarda kordon kanından yapılacak prokalsitonin sonucu ile erken tanı ve tedavinin başlanmasını sağlayacaktır. Daha büyük çalışma gruplarında, yüksek riskli hastalarda, asfiksi öyküsü olanlarda, prematürelde, annede ek hastalık olan yenidoğanlarda yapılacak çalışmaların bu parametreleri netleştirmeye faydası olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, kordon kanı, sepsis, APGAR, hemoglobin, C reaktif protein, prokalsitonin

## Abstract

Sepsis is a multisystemic disease with high neonatal mortality and morbidity. The exact diagnosis is made by producing bacteria in the blood culture. Due to the absence of specific findings and markers to enable diagnosis in neonatal sepsis and the high cost of markers with high sensitivity, our study was carried out in order to provide early diagnosis and treatment by evaluating low-cost markers in cord blood that can be evaluated in any hospital. The correlation of blood tests with clinical findings and APGAR was evaluated.

Our study was carried out prospectively between August 2018 and August 2019 in newborns born in Bozok University Research and Application Hospital. 100 newborns were included in the study. 31 newborns were hospitalized. Sepsis was detected in 22 of them. Newborns with a chorioamnion in the mother, a history of early membrane rupture, need of resuscitation, fetal distress, asphyxia, major anomaly and intracranial bleeding were not included.

Data analysis was done using SPSS, Mann Whitney U, T test. According to T test values that are related to sepsis such as APGAR 5th minute score, week in maternity, RBC, cord blood gas pH and hemotocrit were considered insignificant in BLR analysis. In terms of the risk of sepsis, APGAR 1st minute score and procalcitonin were found to be more important than glucose and hemoglobin. A very strong relationship was observed between the APGAR 1st and 5th minute scores. The APGAR 1st and 5th minute scores were correlated linearly between HCO<sub>3</sub> and BE; and opposite between PO<sub>2</sub> and lactate. A relationship between APGAR 1st and 5th minute scores and Hemotocrit and between APGAR 5th minute score and RBC was identified. Neonatal sepsis, APGAR score and hematological parameters were found to be interrelated.

According to our study, the association of hemoglobin, glucose, procalcitonin and APGAR levels in cord blood in newborns without any risk factors was found to be significant in the early diagnosis of sepsis. In patients with high hematological parameter values in cord blood, an advanced examination plan is recommended in terms of sepsis. In addition, in patients at risk for sepsis, procalcitonin results driven from cord blood will enable early diagnosis and treatment to be initiated. Studies in larger groups, on high-risk patients, those with a history of asphyxia, prematures and neonatals with additional disease in the mother will help further clarify these parameters.

Keywords: Newborn, cord blood, sepsis, APGAR, hemoglobin, C reactive protein, procalcitonin

## KAYNAKLAR

1. Turkish Neonatal S, Nosocomial Infections Study G. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr* 2010;52(1):50-57.
2. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare- associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *J Paediatr Child Health* 2010;46(6):337-342.
3. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol* 2015;42(1):1-16.
4. Suman FR, Raj RS, RiyatheRSini P. et al. Biological Reference Interval for Hematological Profile of Umbilical Cord Blood: A Study Conducted at A Tertiary Care Centre in South Journal of Clinical and Diagnostic Research. *J Clin Diagn Res*, 2015;9(10):7.
5. Nair A, Bharuka A, Rayani BK. The Reliability of Surgical Apgar Score in Predicting Immediate and Late Postoperative Morbidity and Mortality: A Narrative Review. *Rambam Maimonides Med J* 2018; 29;9(1).
6. Medeiros TKS, Dobre M, da Silva DMB, et al. Intrapartum Fetal Heart Rate: A Possible Predictor of Neonatal Acidemia and APGAR Score. *Front Physiol* 2018;9:1489.
7. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH, Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018.
8. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, et al. Management of Neonates Born at  $\geq 35$  0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 2018;142:(6).
9. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, et al. Neonatal sepsis workups in infants  $\geq 2000$  grams at birth: A population-based study. *Pediatrics* 2000;106(2 Pt 1):256.
10. Alexander JM, McIntire DM, Leveno KJ. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. *Obstet Gynecol* 1999;94(2):274.
11. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: *Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th ed, Remington JS, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2016. p.217.

12. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, et al. Neonatal Cause-Of-Death Estimates for the Early and Late Neonatal Periods for 194 Countries: 2000-2013 DOI:10.2471/BLT.14.139790 Bull World Health Organ 2015;93(1):19-28.
13. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. JAMA,2008;299(17):2056-65.
14. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS. et al. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. Pediatrics, 2005;116(3):595-602.
15. Van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Maciolek MA, et al. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. Neonatology 2010;97(1):22-8.
16. Puopolo KM, Eichenwald EC. No change in the incidence of ampicillin-resistant, neonatal, early-onset sepsis over 18 years. Pediatrics 2010;125(5):e1031-8.
17. Bauserman MS, Laughon MM, Hornik CP, et al. Group B Streptococcus and Escherichia coli infections in the intensive care nursery in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. Pediatr Infect Dis J 2013; 32:208.
18. Bailit JL, Gregory KD, Reddy UM, et al. Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age. Am J Obstet Gynecol 201(6) DOI: 10.1016/j.ajog.2009.10.043
19. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. Pediatr Infect Dis J 2011;30(11):937-41.
20. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics 2011;127(5):817-26.
21. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. Pediatr Infect Dis J, 2009;28(12):1052-6.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B Streptococcus 2000. <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs00.pdf>.
23. Centers for Disease Control and Prevention. 2015. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B Streptococcus, 2015. [www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs15.pdf](http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs15.pdf)
24. Wu JH, Chen CY, Tsao PN, et al. Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan. Pediatr Neonatol 2009;50(3):88-95.



25. Kuhn P, Dheu C, Bolender C, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24(5):479-87.
26. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127(5):817-826.
27. Gottlieb SL, Newbern EC, Griffin PM, et al. Multistate outbreak of Listeriosis linked to turkey deli meat and subsequent changes in US regulatory policy. *Clin Infect Dis Clin Infect Dis* 2006;42(1):29-36.
28. Okike I, Lamont R, Heath P. Do We Really Need to Worry About Listeria in Newborn Infants? *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(4): 405-6.
29. Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, et al. Community-acquired Staphylococcus aureus infections in term and near-term previously healthy neonates. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46(2):136-8.
30. Gordon A, Isaacs D. Late onset neonatal Gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand: 1992-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(1):25-9.
31. Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE, et al. Risk factors for invasive, early-onset Escherichia coli infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use. *Pediatrics* 2006;118(2):570-6.
32. Stoll BJ, Shame AL Infections of the neonatal infant R Kliegman, B Stanton, J St Geme, N Schor (Eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th edn.), Elsevier, Philadelphia (2015), pp. 909-925.
33. Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC, (Eds). Immunology and infections. In: Fanaroff and Martin's *Neonatal-Perinatal Medicine*, 9th edition. United States: Elsevier Mosby; 2011.pp.538-806.
34. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010;37:421–38. doi: 10.1016/j.clp.2009.12.001.
35. Miller LC, Isa S, LoPreste G, Schaller JG, Dinarello CA. Neonatal interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor: cord blood levels and cellular production. *J Pediatr* 1990;117:961–5. doi: 10.1016/S0022-3476(05)80145-3.
36. Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:879–87. doi: 10.1097/00006454-200009000-00014.
37. Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, Brodsky NL, Bhandari V. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. *J Perinat Med* 2003;31:60–8. doi: 10.1515/JPM.2003.009.
38. Probability of Neonatal Early-Onset Infection. Available from: <http://newbornsepsiscalculator.org/>.

39. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol* 2015;42(1):29-45.
40. Toy C, Rodman E. Medications. In: *Guidelines for acute care of the neonate*, 27, Fernandes CJ, Pammi M, Katakam L (Eds), *Guidelines for acute care of the neonate*, Houston, TX 2019. p.249.
41. 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.
42. Kalathia MB, Shingala PA, Parmar PN et al. Study of Umbilical Cord Blood Culture in Diagnosis of Early-onset Sepsis Among Newborns with High-risk Factors *J Clin Neonatol* 2013 Oct-Dec; 2(4): 169–172.
43. Polin RA Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. [Last accessed on 2013 May 10]; *Pediatrics* 2012;129:1006–15.
44. Pryles CV, Steg LN, Nair S et al. A controlled study of the influence on the newborn of prolonged premature rupture of the amniotic membranes and/or infection in the mother. *Pediatrics* 1963;31:608–22.
45. Tyler CW, Jr, Albers WH. Obstetric factors related to bacteremia in the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:970–6.
46. Polin JI, Knox I, Baumgart S et al. Use of umbilical cord blood culture for detection of neonatal bacteremia. *Obstet Gynecol* 1981;57:233–7.
47. Herson VC, Block C, McLaughlin JC et al. Placental blood sampling: An aid to the diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol* 1998;18:135–7.
48. Hansen A, Forbes P, Buck R. Potential substitution of cord blood for infant blood in neonatal sepsis evaluation. *Biol Neonate* 2005;88:12–8.
49. Ferrieri P, Wallen L. Neonatal bacterial sepsis. In: Gleason C, Devaskar S eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. 9 ed, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012:538-551.
50. Nizet V, Klein J. Bacterial Sepsis and Meningitis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8 ed, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016:217-271.
51. Polin RA and committee on newborn Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis *Pediatrics* 2012;129(5):1006-1015.
52. Schelonka RL, Yoder BA, Hall RB, et al. Differentiation of segmented and band neutrophils during the early newborn period. *J Pediatr* 1995;127(2):298–300pmid:7636659.

53. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939–959.
54. Schmutz N, Henry E, Jopling J et al. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol* 2008;28(4):275-281.
55. Rozycki HJ, Stahl GE, Baumgart S. Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:440–2. doi: 10.1097/00006454-198705000-00004.
56. Christensen RD, Rothstein G, Hill HR, Hall RT. Fatal early onset group B streptococcal sepsis with normal leukocyte counts. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:242–5. doi: 10.1097/00006454-198505000-00006.
57. Adewumi A, Titilope A, Akinsegun A, et al. Cord blood full blood count parameters in Lagos, Nigeria Published: 13/03/2014 *Pan African Medical Journal* 2014; 17:192 doi:10.11604/pamj.2014.17.192.3680
58. Karabulut B, Arcagok BC. New Diagnostic Possibilities for Early Onset Neonatal Sepsis: Red Cell Distribution Width to Platelet Ratio Sep 2019 *Fetal Pediatr Pathol* 2019:1-10. DOI:10.1080/15513815.2019.1661051
59. Leikin E, Garry D, Visintainer P, et al. Correlation of neonatal nucleated red blood cell counts in preterm infants with histologic chorioamnionitis *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):426.e1-9.
60. Manzoni P. Hematologic Aspects of Early and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Clin Perinatol* 2015;42(3):587-595.
61. Tzialla C, Borghesi A, Pozzi M, et al. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. *Clin Chim Acta* 2015;451(Pt A):71-77.
62. Manzoni P, Mostert M, Galletto P, et al. Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis? *Pediatr Int* 2009;51(2):206–210pmid:19405917.
63. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, et al. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003;111(6 pt 1):1411–1415pmid:12777561.
64. Catal F, Tayman C, Tonbul A. Mean Platelet Volume (MPV) may Simply Predict the Severity of Sepsis in Preterm Infants 2014;60(7):1193-200.
65. Sridevi B, Saraswathy S, Mytreysi B et al. Is MPV a Predictive Marker for Neonatal Sepsis? A Pilot Study *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2018;40(7 )548-552.
66. Canpolat FE, Yurdakok M, Armangil D et al. Mean Platelet Volume in Neonatal Respiratory Distress Syndrome *Pediatr Int* 2009;51:(2),314-6.

67. Öncel MY, Özdemir R, Yurttutan S, et al. Mean Platelet Volume in Neonatal Sepsis *J Clin Lab Anal* 2012;26:(6),493-6.
68. Çekmez F, Tanju IA, Canpolat FE, et al. Mean Platelet Volume in Very Preterm Infants: A Predictor of Morbidities? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:(1);134-7.
69. Tzialla C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. *Clin Chim Acta* 2015;451(Pt A):71-77.
70. Brown DR, Kutler D, Rai B. Bacterial concentration and blood volume required for a positive blood culture. *J Perinatol* 1995;15:157-9.
71. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol* 2015;42(1):155-165.
72. Delanghe JR, Speckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta* 2015;451(Pt A):46-64.
73. Ibarra JO, Pablo Trevino Valdez PT, Mendez EV et al. Evaluation of the Light- Cycler® SeptiFast Test in Newborns With Suspicion of Nosocomial Sepsis. *Iran J Pediatr* 2015; 25(1):e253).
74. Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis, *Pathology* 40:141148,2008.
75. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia 2016. p.217. Bacterial meningitis in the neonate: UPTODATE
76. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664–72.
77. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998;351:1211–2.
78. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997;86:209–12.
79. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Goia C, Schimmel MS. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F283–6.

80. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):302.
81. Chiesa C, Pellegrini G et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003;49: 60–8.
82. Joram N, Boscher C, Denizot S et al. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F65–6.
83. Nageotte MP. Intrapartum fetal surveillance. In: Creasy & Resnik's *Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice*, 7th ed, Creasy, Resnik, Iams, Lockwood, Moore, Greene (Eds), Saunders, Philadelphia 2013. p.488.
84. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. The newborn infant. In: *Williams Obstetrics*, 23rd ed, McGraw-Hill, New York 2010. p.590.
85. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and American Academy of Pediatrics (AAP). Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, Second Edition. ACOG; Washington, DC 2014. Reaffirmed 2020.
86. Page FO, Martin JN, Palmer SM, et al. Correlation of neonatal acid-base status with Apgar scores and fetal heart rate tracings. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1306.
87. Sykes GS, Molloy PM, Johnson P, et al. Do Apgar scores indicate asphyxia? *Lancet* 1982; 1:494.
88. Silverman F, Suidan J, Wasserman J, et al. The Apgar score: is it enough? *Obstet Gynecol* 1985; 66:331.
89. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c1471.
90. Georgieva A, Moulden M, Redman CW. Umbilical cord gases in relation to the neonatal condition: the EveREst plot. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 168:155.
91. Ross MG, Gala R. Use of umbilical artery base excess: algorithm for the timing of hypoxic injury. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1.
92. Gregg AR, Weiner CP. "Normal" umbilical arterial and venous acid-base and blood gas values. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:24.

93. Blechner JN. Maternal-fetal acid-base physiology. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:3.
94. Low JA. The role of blood gas and acid-base assessment in the diagnosis of intrapartum fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1235.
95. Andres RL, Saade G, Gilstrap LC, et al. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:867.
96. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1391.
97. Wiberg N, Källén K, Olofsson P. Base deficit estimation in umbilical cord blood is influenced by gestational age, choice of fetal fluid compartment, and algorithm for calculation. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1651.
98. Ross MG. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn cerebral palsy: medical legal implications. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220:348.
99. Low JA. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30:276.
100. Chauhan SP, Hendrix NW, Magann EF, et al. Neonatal organ dysfunction among newborns at gestational age 34 weeks and umbilical arterial pH<7.00. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17:261.
101. Morgan JL, Casey BM, Bloom SL, et al. Metabolic Acidemia in Live Births at 35 Weeks of Gestation or Greater. *Obstet Gynecol* 2015; 126:279.
102. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1319.
103. Cantu J, Szychowski JM, Li X, et al. Predicting fetal acidemia using umbilical venous cord gas parameters. *Obstet Gynecol* 2014; 124:926.
104. American Academy of Pediatrics. Tables of antibacterial drug dosages. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.914.
105. Rao SC, Srinivasjois R, Moon K. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12:CD005091.

106. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, et al. Management of Neonates Born at  $\geq 35$  0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 2018; 142.
107. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics* 2011; 127:817.
108. Maayan-Metzger A, Barzilai A, Keller N, et al. Are the "good old" antibiotics still appropriate for early-onset neonatal sepsis? A 10 year survey. *Isr Med Assoc J* 2009; 11:138.
109. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, et al. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics* 2006;117:67.
110. Bryan CS, John JF Jr, Pai MS, et al. Gentamicin vs cefotaxime for therapy of neonatal sepsis. Relationship to drug resistance. *Am J Dis Child* 1985; 139:1086.
111. Gulian JM, Dalmasso C, Gonard V. Interaction of beta-lactam antibiotics on bilirubin-albumin complex: comparison by three methods, total bilirubin, unbound bilirubin and erythrocyte-bound bilirubin. *Chemotherapy* 1990; 36:91.
112. Martin E, Fanconi S, Kälin P, et al. Ceftriaxone--bilirubin-albumin interactions in the neonate: an in vivo study. *Eur J Pediatr* 1993; 152:530.
113. Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and near-term previously healthy neonates. *Pediatrics* 2006; 118:874.
114. Edwards, MS, Baker, CJ. Sepsis in the Newborn. In: *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 11th ed, Gershon, AA, Hotez, PJ, Katz, SL (Eds), Mosby, Philadelphia 2004, p. 545.
115. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: *Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington JS, et al (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2010. p.222.
116. Polin RA, Watterberg K, Benitz W, et al. The conundrum of early-onset sepsis. *Pediatrics* 2014; 133:1122.
117. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(3):CD001239.
118. Carr R, Modi N, Dore C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD003066.

119. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* Yenidogan\_Enfeksiyonlari.indd21 2015(3):CD004205.
120. Ovalı F, Dağoğlu T, Ovalı F (eds). *Bakteriyel Enfeksiyonlar. Neonatoloji (2. Baskı)*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:(1)2765–810.
121. Schrag SJ, Zywickı S, Farley MM, et al. Group B Streptococcal Disease in the Era of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342 (1):15-20.
122. Ng PC, Li K, Wong RP, Chui KM, Wong E, Fok TF. Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infant. *Pediatr Res*, 2002;51(3):296-303.
123. Du J, Li L, Dou Y, Li P, Chen R, Liu H. Diagnostic utility of neutrophil CD64 as a marker for early-onset sepsis in preterm neonates. *PLoS One* 2014; 9(7):e102647.
124. Perk Y. *Yenidoğan Sepsisinde Antibiyotik Direncinin Altı (2002–2007) Yıllık Cerrahpařa Tıp Fakóltesi Deneyimi*. Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpařa Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2010.
125. Alpay F. *Yenidoğan Sepsisinin Tanı ve İzleminde Töllner Skorlamasının CRP ve Lökosit Sayısı ile Karşılaştırılması*. Uzmanlık Tezi, Afyon karahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2011.
126. Devociođlu CM. *Yenidoğan sepsisinde IL6, IL8, TNF- $\alpha$  ve CRP'nin Tanı ve Prognozdeki Önemi*. Uzmanlık Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2008
127. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127(5):817-826.
128. Greer R, Mohammed FB, Safarulla A, et al. Can Placental Venous Blood be a Reliable Source for Initial Laboratory Studies for Patients Admitted to Neonatal Intensive Care Unit (NICU)? *Pediatrics* May 2018;142(1):137.
129. Tungalag L, Gerelmaa Z. Nucleated red blood cell counts in asphyxiated newborns. *Open Science Journal of Clinical Medicine* 2014;2(1):33-38.
130. Lee JC, Ahern TP, Chaves FP, et al. Utility of haematologic and volume, conductivity and scatter parameters from umbilical cord blood in predicting chorioamnionitis. *Int J Lab Haematol* 2010;32(3):351-59.



131. Green DW, Mimouni F. Nucleated erythrocytes in healthy infants and in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 2001;116(1):129-31.
132. Yeruchimovich M, Dollberg S, Green D, et al. Nucleated red blood cells in infants of smoking mothers. *Obstet Gynecol* 1999;93(3):403-06.
133. Roya F D, Atefeh G, Maryam A et al. Comparison of nucleated red blood cells in the umbilical cord of term neonates in healthy women and women with preeclampsia. *Iran J Reprod Med* 2013;11(1);25-30.
134. McCarthy JM, Capullari T, Thompson, Z, et al. Umbilical cord nucleated red blood cell counts: normal values and the effect of labor. *Journal of Perinatology* 2006;26(2):89-92.
135. Dapper DV and. Didia BC. Haemorheological parameters of umbilical cord blood of Nigerian newborns: correleations with maternal parameters. *West Afr J Med* 2006;25(3):226-30.
136. Polin JJ, Knox I, Baumgart S, et al. Use of umbilical cord blood culture for detection of neonatal bacteremia. *Obstet Gynecol* 1981;57(2):233-7.
137. Rotshenker-Olshinka K, Shinwell ES. Comparison of hematologic indices and markers of infection in umbilical cord and neonatal blood. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(6):625-8
138. Sabol BA, Caughey AB. Acidemia in neonates with a 5-minute Apgar score of 7 or greater – What are the outcomes? Presented as a poster at the 35th Society of Maternal-Fetal Medicine Annual Meeting, San Diego, CA, *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):486.e1-6.
139. Tuuli MG, Stout MJ, Macones GA et al. Umbilical Cord Venous Lactate for Predicting Arterial Lactic Acidemia and Neonatal Morbidity at Term *Obstet Gynecol* 2016;127:(4),674-80.
140. Swanson K, Whelan AR, Grobman WA et al. Can venous cord gas values predict fetal acidemia? *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(3):364.e1-364.e5.
141. Valero J, Desantes D, Perales-Puchalt A et al. Effect of Delayed Umbilical Cord Clamping on Blood Gas Analysis *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162:(1),21-3.
142. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c1471.
143. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 467–71.
144. Victory R, Penava D, da Silva O, et al. Umbilical cord pH and base excess values in relation to neonatal morbidity for infants delivered preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 803–7.

145. Milsom I, Ladfors L, Thiringer K, et al. Influence of maternal, obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at term in a Swedish urban population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 909–17.
146. McCowan L, Horgan RP. Risk factors for small for gestational age infants. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 779–93.
147. Ye J, Zhang L, Chen Y, Fang F, Luo Z, Zhang J. Searching for the definition of macrosomia through an outcome-based approach. *PLoS ONE* 2014; 9: e100192.
148. Jonsson M, Agren J, Norden-Lindeberg S, Ohlin A, Hanson U. Neonatal encephalopathy and the association to asphyxia in labor. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 667.e1–8.
149. Tuuli MG, Stout MJ, Shanks A, et al. Umbilical cord arterial lactate compared with pH for predicting neonatal morbidity at term. *Obstet Gynecol* 2014; 124:756.
150. Revathy Natesan S. Routine measurements of cord arterial blood lactate levels in infants delivering at term and prediction of neonatal outcome. *Med J Malaysia* 2016; 71:131.
151. Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1081.
152. Casey BM, Goldaber KG, McIntire DD, et al. Outcomes among term infants when two-hour postnatal pH is compared with pH at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:447.
153. De Grauw TJ, Budde H, Samsom JF, et al. Hematocrit in relation to Apgar scores in SGA infants. *J Perinat Med* 1991;19(4):305-11.
154. Okoye HC, Nwogoh B, Odetunde OI. Correlation of hematocrit and Apgar scores in newborns of women with hypertensive disorders in pregnancy. *J Neonatal Perinatal Med* 2017;10(4):387-392.
155. Benitz WE, Han MY, Madan A, et al. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998;102(4). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/4/e41pmid:9755278](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/4/e41pmid:9755278)
156. Meena J, Charles MV, Ali A, et al. Utility of cord blood culture in early onset neonatal sepsis. *Australas Med J* 2015;8(8):263-7.
157. Sanghavi A, Desai S, Nanavati R, et al. Correlation of haematological parameters and C reactive protein between cord blood and first postnatal blood sample in preterm neonates: A prospective observational study *J Paediatr Child Health*. doi.org/10.1111/jpc.14776.

158. Mithal L, Palac H, Yogev R, et al. Cord Blood Acute Phase Reactants Predict Early Onset Neonatal Sepsis in Preterm Infants doi: 10.1371/journal.pone.0168677 PLoS One. 2017;12(1):e0168677.
159. Kitano T, Takagi K, Arai I, et al. Elevated C reactive protein in umbilical cord blood: Neonatal case review. *Pediatr Int*. 2019;61(6):583-586.
160. Altunhan H, Annagür A, Örs R, et al. Prob calcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis 2011;15(12):e854-8.
161. Llorente E, Prieto B, L. Cardo, et al. Umbilical cord blood serum procalcitonin by Time-Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE) technology: reference values of a potential marker of vertically transmitted neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(11):1531-5.
162. López Sastre JB1, Solís DP, Serradilla VR, et al. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. Grupo de Hospitales Castrillo. *BMC Pediatr* 2007;7:9. DOI: 10.1186/1471-2431-7-9.
163. Liu S, Hou Y, Cui H. Clinical values of the early detection of serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells for neonates with infectious diseases. *Pak J Med Sci* 2016;32(6):1326-1329.
164. Kordek A. Hałasa M. Podraza W. Early detection of an early onset infection in the neonate based on measurements of procalcitonin and C-reactive protein concentrations in cord blood *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(8):1143-8.
165. Su H1, Chang SS2, Han CM1 et al..Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis-a systemic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2014;34(4):268-74.
166. Çelik İ, Erdeve Ö. Neonaatal sepsiste tanısal yaklaşım. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013;56:200-207.
167. Abdollahi A, Shoar S, Nayyeri F. Diagnostic Value of Simultaneous Measurement of Procalcitonin, Interleukin-6 and hs-CRP in Prediction of Early-Onset Neonatal Sepsis *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1):e2012028
168. Çetinkaya M, Köksal N, Çelebi S, et al. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol* 2009;29(3):225-31
169. Rozycki HJ, Stahl GE, Baumgart S. Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:440-445.

170. Manucha V, Rusia U, Sikka M, et al. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis *J Paediatr Child Health* 2002;38(5):459-64.
171. Newman TB, Puopolo KM, Wi S et al. Interpreting Complete Blood Counts Soon After Birth in Newborns at Risk for Sepsis *Pediatrics* 2010;126(5):903-9.
172. Lee JC, Ahern TP, Chaves FP et al. Utility of hematologic and volume, conductivity, and scatterparameters from umbilical cord blood in predictingchorioamnionitis *Int. Jnl. Lab. Hem* 2010,32, 351–359.
173. Yao Y, Tu Y, Lu Q Values of C-reactive Protein, Percentage of Neutrophils and Mean Platelet Volume in Early Diagnosis of Neonatal Sepsis *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2015;17(5):425-9.
174. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the Newborn. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby, 2004: 545–561
175. Schelonka RL, Yoder BA, Hall RB, et al. Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborn term infants. *J Pediatr* 1994;125(4):603–606pmid:7931882
176. Marks J, Gairdneir D, Roscoe JD. Blood formation in infancy. From the Department of Pathology, University of Cambridge, and the Cambridge Maternity Hospital (RECEIVED FOR PUBLICATION JULY 27, 1954) .
177. Hornik CP., Benjamin DK., Becker KC., et al. Use of the Complete Blood Cell Count in Late-Onset Neonatal Sepsis *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(8):803-7
178. Chaaban H, Shin M, Sirya E, et al. Inter-alpha inhibitor protein level in neonates predicts necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2010;157:757–61.
179. Yao Y, Tu Y, Lu Q. Values of C-reactive protein, percentage of neutrophils and mean platelet volume in early diagnosis of neonatal sepsis *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015;17(5):425-9.
180. Zhang HB, Chen J, Lan QF, et al. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Exp Ther Med* 2016;12(4):2215-2219.
181. Ahmad S, Khalid R. Blood glucose levels in neonatal sepsis and probable sepsis and its association with mortality. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012;22(1):15-8.
182. Benjamin Jr DK, Ross K, McKinney Jr RE, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000;106:712–8.

183. Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, Eaton S, Pierro A. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001;36:799–803.
184. Scheifele DW, Olsen EM, Pendray MR. Endotoxemia and thrombocytopenia during neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Clin Pathol* 1985;83:227–9.
185. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: Is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003;111:1411–5.
186. Patrick CH, Lazarchick J. The effect of bacteremia on automated platelet measurements in neonates. *Am J Clin Pathol*. 1990;93:391–4.12.Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: Causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:359–64.
187. O'Connor TA, Ringer KM, Gaddis ML. Mean platelet volume during coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. *Am J Clin Pathol* 1993;99:69–71.
188. Aydın B, Dilli D, Siyahroğlu A et al. Mean Platelet Volume and Uric Acid Levels in Neonatal Sepsis *Indian J Pediatr* 2014;81:(12),1342-6.
189. Cekmez F, Tanju IA, Canpolat FE, Aydinoz S, Aydemir G, Karademir F, et al. Mean platelet volume in very preterm infants: A predictor of morbidities? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:134–7.
190. Islam Z, Aklima J, Yesmin F, et al. Evaluation of hypoglycemic status and causative factors in neonatal sepsis *Int J Comtemp Pediatr* 2017;4(6):1927-1933.
191. Wintergest AK, Buckingham B, Gandrud L, et al. Association of Hypoglycemia, Hyperglycemia and Glucose Variability With Morbidity and Death in the PICU *Pediatrics* 2006;118(1):173-179
192. Raimondi F, Borrelli AC, Ferrara T, et al. Bilirubin exposure is associated with neonatal sepsis in the eight days preceding symptoms: a retrospective study *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(17):2078-2080.
193. Volante E, Moretti S, Pisani F, et al. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J. Matern Fetal Neonatal Medicine* 2004;16:52.
194. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(1):16-9.
195. Özyürek E, Çetintaş S, Ceylan T, et al. Complete blood count parameters for healthy, small for gestational age, full term newborns. *Clinical& Laboratory Haematology* 2006;28(2):97-104.

YENİDOĞAN HASTA TAKİP FORMU

Tarih: ..... / ..... / 2018

Adı Soyadı:

Protokol No:

Cinsiyet:

Yaş:

Telefon:

Adres:

Gestasyonel hafta:

NSVY- C/S:

Doğum kilosu:

APGAR:

Annede ek hastalık:

Annede ilaç öyküsü:

Perinatal asfiksi öyküsü:

EMR:

Koryoamniyonit öyküsü:

Canlandırma ihtiyacı:

Hastane yatış süresi:

Erken sepsis-Geç sepsis:

Oksijen ihtiyacı:

Ventilatör ihtiyacı:

Mortalite: