

T.C.
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**YENİDOĞAN SEPSİSİNDE SERUM
HEPSİDİN DÜZEYİNİN C REAKTİF
PROTEİN VE İNTERLÖKİN 6
DÜZEYLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. ŞÜKRAN ASLAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

YRD. DOÇ. DR. E. ESİN YALINBAŞ

KÜTAHYA-2018

TEŞEKKÜR

DPÜ Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca sürekli desteklerini gördüğüm, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, tez danışmanım, hocam Yrd. Doç. Dr. E. Esin YALINBAŞ'a; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman desteğini gördüğüm hocam Yrd. Doç. Dr. Saime ERGEN DİBEKLİOğLU'na en içten saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık dönemim boyunca sağladıkları destek ve dostluk için birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma; iyi ve kötü günümde daima yanımda olup, destek olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Őukran ASLAN
Kütahya 2018

ÖZET

Yenidoğan Sepsisinde Serum Hepsidin Düzeyinin C Reaktif Protein Ve İnterlökin 6 Düzeyleriyle Karşılaştırılması

Çalışmamızda, sepsis tanısı almış prematüre ve term yenidoğanlarla, sağlıklı prematüre ve term yenidoğanlarda hepsidinin serum seviyesinin belirlenmesi, hepsidinin, C reaktif protein ve İnterlökin 6 ile korelasyonunun saptanması amaçlanmıştır. Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı DPÜ Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Şubat 2017- Eylül 2017 tarihleri arasında doğan yenidoğanlarda yapıldı. Çalışmaya 11 sepsis tanılı term, 19 sepsis tanılı prematüre yenidoğan, 11 sağlıklı term ve 19 sağlıklı prematüre yenidoğan dahil edildi. 37. gestasyonel haftadan önce doğan yenidoğanlar prematüre, 38-42. gestasyonel hafta arasında doğan yenidoğanlar term yenidoğan grubunu oluşturdu. Çalışma gruplarına konjenital anomalisi, perinatal asfiksisi, intrakraniyal kanaması olan ve kan transfüzyonu alan bebekler dahil edilmedi. Çalışmada term yenidoğan grubu ile prematüre yenidoğan gruplarının gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli ve örnekleme günleri gibi demografik verilerinin yanı sıra CRP, IL-6, hepsidin, beyaz küre sayısı, Htc, hemoglobin, trombosit, MCV değerlerine ve kan kültürü sonuçlarına da bakıldı. Elde edilen verilerin analizinde, SPSS 23.0 programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyini belirlemek için, %95 güven aralığında ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi. Çalışmaya toplam 60 yenidoğan alındı. Hepsidin değerinin term sepsis tanılı yenidoğan grubunda ortalama $926,34\pm303,00$ ng/mL, term sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama $401,23\pm92,07$ ng/mL değerinde olduğu görüldü. Hepsidin değerinin prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunda ortalama $1223,22\pm370,39$ ng/mL, prematüre sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama $415,12\pm107,99$ ng/mL değerinde olduğu görüldü. Bununla birlikte term sepsis tanılı yenidoğan grubunun hepsidin düzeyi ile beyaz küre sayısı, hemoglobin, Hct, trombosit sayısı, IL-6 ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı ilişkiler tespit edildi ($p<0,05$). Prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunun ise hepsidin düzeyi ile doğum ağırlığı, beyaz küre sayısı, Hct, trombosit sayısı, IL-6 ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı ilişkiler tespit edildi ($p<0,05$). İnflamasyon sırasında salınımının IL-6 aracılı olduğu bilinen hepsidinin serum seviyesinin IL-6 ve sepsis tanısında sıklıkla kullandığımız CRP ile pozitif korelasyonu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, sepsis, hepsidin, C reaktif protein, interlökin 6

ABSTRACT

Comparison of Serum Hepsidin Level with C Reactive Protein and Interleukin 6 Levels in Newborn Sepsis

In our study, it was aimed to determine the serum level of whole blood, prematurity, C reactive protein and Interleukin 6 in healthy premature and term newborns with sepsis-diagnosed premature and term newborns. This study was carried out in the newborns born between February 2017 and September 2017 at the Ministry of Health DPU Evliya Çelebi Training and Research Hospital. The study included 11 newborns with sepsis, 19 premature newborns with sepsis, 11 healthy term newborns and 19 healthy premature newborns. Newborns born before the 37th gestational week are premature, 38-42. the newborns born through the gestational weeks constituted the term newborn group. The study groups did not include congenital anomalies, perinatal asphyxia, infratrable hemorrhagic infants and blood transfusions. Serum CRP, IL-6, heptidine, white blood cell count, Htc, hemoglobin, thrombocyte counts, gestational age, gestational age and gestational age MCV values and blood culture results of term newborn group and premature newborn group were also evaluated. In the analysis of the obtained data, SPSS 23 program was used. To determine the statistical significance level, 95% confidence interval and $p < 0.05$ were considered significant. A total of 60 newborns were taken to study. The mean value of hepcidin was found to be 926.34 ± 303.00 ng/mL in the newborn group with term sepsis and it was found to be $401,23 \pm 92,07$ ng/mL in the term healthy newborn group. The mean value of hepcidin was found to be $1223,22 \pm 370,39$ ng/mL in the newborn group with premature sepsis and it was found to be $415,12 \pm 107,99$ ng/mL in the premature healthy newborn group. In addition, there were statistically significant correlations between hematocrit levels, hemoglobin, Hct, platelets, IL-6 and CRP levels in all newborns with term sepsis ($p < 0,05$). There were statistically significant correlations between hepcidin level and birth weight, white blood cell count, Hct, platelets, IL-6 and CRP in the neonate group with prematurity sepsis ($p < 0.05$). There was a positive correlation between serum levels of hepcidin which is known that its secretion is IL-6 mediated during inflammation and CRP which we frequently use in IL-6 and sepsis diagnosis.

Keywords: Newborn, sepsis, hepcidin, C reactive protein, interleukin 6

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMA VE SİMGELER	vi
TABLolar VE GRAFİKLER LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
1.GİRİŞ- AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. YENİDOĞAN SEPSİSİ.....	3
2.1.1. TANIM	3
2.1.1.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis.....	3
2.1.1.2. Geç Başlangıçlı Neonatal sepsis	4
2.1.1.3. Çok Geç Başlangıçlı Neonatal sepsis	4
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ	5
2.1.3. PATOGENEZ.....	7
2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ	8
2.1.4.1 Maternal Risk faktörleri.....	8
2.1.4.2 Neonatal Risk Faktörleri.....	10
2.1.5. YENİDOĞANIN İMMUNİTESİ.....	11
2.1.5.1. İmmunglobulinler	11
2.1.5.2. Kompleman sistemi	12
2.1.5.3 Nötrofiller	12
2.1.5.4. Doğal Öldürücü Hücreler	13
2.1.5.5. Sitokinler ve Enflamatuvar Mediatörler	13
2.1.5.6. Fibronektin.....	14

2.2.6. KLİNİK BULGULAR.....	15
2.2.7. TANI.....	16
2.2.7.1. Laboratuvar İncelemeleri.....	17
2.2.7.1.1. Tanı Koydurucu Mikrobiyolojik Tetkikler	17
2.2.7.1.2. Nonspesifik Tanı ve Tarama Testleri	18
2.2.7.1.3. Hepsidin	26
2.2.8 AYIRICI TANI.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1 Olgular ve Çalışma planı.....	30
3.1.1 Term Kontrol Grubu.....	30
3.1.2 Prematüre Kontrol Grubu	30
3.1.3 Prematüre Sepsis Tanılı Grup	30
3.1.4 Term Sepsis Tanılı Grup.....	30
3.2 Örnekler.....	31
3.3 Biyokimyasal ve Hematolojik İncelemeler	31
3.4 İstatistiksel İncelemeler.....	31
4. BULGULAR	32
4.1. Olgu bilgileri.....	32
4.2. Hematolojik, Biyokimyasal Parametreler ve Hepsidin Sonuçları	35
4.3. Hepsidin Düzeylerinin Demografik Parametreler ile Biyokimya Değerleri Arasındaki İlişkileri	41
4.3.1. Term Sağlıklı ve Term Sepsis Tanılı Yenidoğanlarda Hepsidin Düzeylerinin Demografik Parametreler ile Biyokimya Değerleri Arasındaki İlişkileri	41
4.3.2. Prematüre Sağlıklı ve Prematüre Sepsis Tanılı Yenidoğanlarda Hepsidin Düzeylerinin Demografik Parametreler ile Biyokimya Değerleri Arasındaki İlişkileri	54
5.TARTIŞMA.....	68
6.SONUÇ.....	74
7.KAYNAKLAR	76

KISALTMA VE SİMGELER

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- BOS:** Beyin omurilik sıvısı
- BPD:** Bronkopulmoner displazi
- BPI:** Bakterisidal geçirgenlik artırıcı protein
- CRP:** C-reaktif protein
- CMV:** Cytomegalovirus
- ÇGBNS:** Çok Geç başlangıçlı neonatal sepsis
- EBNS:** Erken başlangıçlı neonatal sepsis
- E. Coli:** Escherichia coli
- EMR:** Erken membran rüptürü
- ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı
- GBS:** Grup B streptokok
- GBNS:** Geç başlangıçlı neonatal sepsis
- G-CSF:** Granülosit koloni stimulan faktör
- GM-CSF:** Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör
- H.İnfluenza:** Haemophilus influenza
- HSV:** Herpes simplex virus
- IgA:** İmmunglobulin A
- IgM:** İmmunglobulin M
- IgG:** İmmunglobulin G
- kDA:** Kilodalton
- ICAM-1:** İntersellüler adezyon molekülü 1
- IL-1:** Interlökin-1
- IL-1 β :** Interlökin-1 beta
- IL-3:** Interlökin-3
- IL-6:** Interlökin-6

IL-8: Interlökin-8
IL-11: Interlökin-11
IL-15: Interlökin-15
IL-18: Interlökin-18
JAK: Janus kinaz
KoNS: Koagülaz negatif stafilokoklar
LEAP: Liver-expressed antimicrobial peptide
L.Monocytogenes: Listeria monocytogenes
LP: Lomber ponksiyon
LPS: Lipopolisakkarid
MCV: Ortalama eritrosit hacmi
NEK: Nekrotizan enterokolit
NK: Natural killer
NOSEP: Nozokomiyal sepsis tahmini skorlama yöntemi
PAF: Trombosit aktive edici faktörler
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PCT: Procalcitonin
SAA: Serum amiloid A
S.Aureus: Staphylococcus aureus
S.Epidermidis: Staphylococcus epidermidis
S.Viridans: Streptococcus viridans
S.Pneumonia: Streptococcus pneumonia
SMAD: Sons of mothers against decapentaplegic
STAT3: Signal transdüksiyon ve transkripsiyon aktivatörü
TGF- β : Tumor growth factor-beta
TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa
VZV: Varicella Zoster Virus

TABLolar ve GRAFİKLER LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Yenidoğan Sepsisinin Sınıflaması ve Özellikleri	5
Tablo 2. Yaşa Göre Immüoglobülin Normal Değerleri	12
Tablo 3. Töllner Sepsis Skorum Sistemi.....	17
Tablo 4. Gestasyon Haftalarına Göre Yenidoğanlarda Nötrofil Sayısı.....	20
Tablo 5. Yenidoğan Sepsisi Tanısal Testler (kültür bağımlı)	24
Tablo 6. Yenidoğan Sepsisi Tanısal Testler (kültür bağımsız)	24
Tablo 7. NOSEP skorum sistemi ve değerlendirilmesi.....	26
Tablo 8. Çalışmada Yer Alan Term Yenidoğanlarda Ait Demografik Verileri ve Örneklem Günleri.....	33
Tablo 9. Çalışmada Yer Alan Prematüre Yenidoğanlara Ait Demografik Verileri ve Örneklem Günleri.....	35
Tablo 10. Çalışmadaki Term Sağlıklı ve Term Sepsis Tanılı Grupların CRP, IL-6 ve Hepsidin Verileri.....	36
Tablo 11. Çalışmadaki Prematüre Sağlıklı ve Prematüre Sepsis Tanılı Grupların CRP, IL-6 ve Hepsidin Verileri.....	37
Tablo 12. Çalışmadaki Term Sağlıklı ve Term Sepsis Tanılı Grupların Biyokimya ve Kültür Verileri.....	38
Tablo 13. Çalışmadaki Prematüre Sağlıklı ve Prematüre Sepsis Tanılı Grupların Biyokimya ve Kan Kültürü Verileri.....	40
Tablo 14. Term Sağlıklı ve Term Sepsis Tanılı Yenidoğan Gruplarında Hepsidin Düzeylerinin Demografik Parametreler ile Arasındaki Kolerasyon.....	42
Tablo 15. Prematüre Sağlıklı ve Prematüre Sepsis Tanılı Yenidoğanlarda Hepsidin Düzeylerinin Demografik Parametreler ile Biyokimya Değerleri Arasındaki İlişkileri.....	55
Grafik 1. Term Sepsis Tanılı Yenidoğan Grubunda Üreyen Bakteriler.....	40
Grafik 2. Prematüre Sepsis Tanılı Yenidoğan Grubunda Üreyen Bakteriler.....	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. İnflamasyonda Akut Faz Yanıtı.....	27
Şekil 2. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Gestasyonel Yaş İle Korelasyonu.....	43
Şekil 3. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Doğum Ağırlığı İle Korelasyonu.....	43
Şekil 4. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Cinsiyet İle Korelasyonu.....	44
Şekil 5. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Örnekleme Zamanı İle Korelasyonu.....	44
Şekil 6. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Beyaz Küre Sayısı İle Korelasyonu.....	45
Şekil 7. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hemoglobın İle Korelasyonu.....	45
Şekil 8. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hct İle Korelasyonu.....	46
Şekil 9. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin MCV İle Korelasyonu.....	46
Şekil 10. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin CRP İle Korelasyonu.....	47
Şekil 11. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin IL-6 İle Korelasyonu.....	47
Şekil 12. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Trombosit İle Korelasyonu.....	48
Şekil 13. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Gestasyonel Yaş İle Korelasyonu.....	49
Şekil 14. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Doğum Ağırlığı İle Korelasyonu.....	49
Şekil 15. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Cinsiyet İle Korelasyonu.....	50

Şekil 16. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Örnekleme Zamanı İle Korelasyonu	50
Şekil 17. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Beyaz Küre Sayısı İle Korelasyonu	51
Şekil 18. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hemoglobın İle Korelasyonu.....	51
Şekil 19. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hct İle Korelasyonu.....	52
Şekil 20. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin MCV İle Korelasyonu.. ..	52
Şekil 21. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin CRP İle Korelasyonu.....	53
Şekil 22. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin IL-6 İle Korelasyonu.....	53
Şekil 23. Term Sepsis Tanılı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Trombosit Sayısı İle Korelasyonu.....	54
Şekil 24. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Gestasyonel Yaş İle Korelasyonu.....	56
Şekil 25. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Doğum Ağırlığı İle Korelasyonu.....	56
Şekil 26. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Cinsiyet İle Korelasyonu.....	57
Şekil 27. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Örnekleme Zamanı İle Korelasyonu.....	57
Şekil 28. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Beyaz Küre Sayısı İle Korelasyonu.....	58
Şekil 29. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin hemoglobın İle Korelasyonu.....	58
Şekil 30. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hct İle Korelasyonu.....	59
Şekil 31. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin MCV İle Korelasyonu.....	59

Şekil 32. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Trombosit Sayısı İle Korelasyonu.....	60
Şekil 33. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin CRP İle Korelasyonu.....	60
Şekil 34. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin IL-6 İle Korelasyonu.....	61
Şekil 35. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Gestasyonel Yaş İle Korelasyonu.....	62
Şekil 36. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Doğum Ağırlığı İle Korelasyonu.....	62
Şekil 37. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Cinsiyet İle Korelasyonu.....	63
Şekil 38. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Örnekleme Zamanı İle Korelasyonu.....	63
Şekil 39. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Beyaz Küre İle Korelasyonu.....	64
Şekil 40. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hemogloblin İle Korelasyonu.....	64
Şekil 41. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hct İle Korelasyonu.....	65
Şekil 42. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin MCV İle Korelasyonu.....	65
Şekil 43. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Trombosit Sayısı İle Korelasyonu.....	66
Şekil 44. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin CRP ile Korelasyonu.....	66
Şekil 45. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin IL-6 ile Korelasyonu.....	67

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik işaret ve bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur (1). Yenidoğan sepsisi bulguların ortaya çıkış zamanına göre üçe ayrılmaktadır. Erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS) yaşamın ilk 3 gününde, geç başlangıçlı neonatal sepsis (GBNS) yaşamın 4-30. günlerinde gelişir (2,3). Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis (ÇGBNS) 30. günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişir (3). Gelişmiş ülkelerde daha düşük olmak üzere yenidoğan sepsisi insidansı 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmektedir (4). EBNS 2500 gram üstünde 1000 canlı doğumda 0,57 iken 401-1500 gram arasında 1000 canlı doğumda 10,96 olarak bildirilmiştir (5). GBNS insidansı ise 501-750 gram arasında %51,2, 1500 gram altı yenidoğanlarda %15-25 arasında saptanırken, 2500 gram üzerinde %1,6 olarak bildirilmiştir (6). Mortalite oranı son yıllarda %30-40'lardan %5-10'lara inmiştir (7). Yenidoğanda sepsis tanısını düşündüren bulguların yenidoğan döneminde enfeksiyon dışı nedenlere de bağlı olabilmesi ve sepsise ait özgül bulguların olmaması tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle yenidoğan sepsisi için klinik ve laboratuvara dayalı tanımlar önerilmiştir (1).

Bu tanımlar;

Şüpheli sepsis: Bir yenidoğanda risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun ya da olmasın) ya da izlemde sepsis düşündüren klinik bulgu görülmesidir.

Klinik sepsis: Etkenin gösterilemediği, ancak klinik ve laboratuvar bulgularıyla sepsisin tanı dışı bırakılamamasıdır.

Kanıtlanmış sepsis: Etkenin kültürle saptandığı sepsistir.

Yenidoğan sepsisinde sistemik bulgular arasında, apne, inleme, takipne, burun kanadı solunumu, çekilme, siyanoz, emmeme, taşikardi ya da bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolun zamanında uzama, beslenme intoleransı, kusma, distansiyon, ishal, sarılık, hepatomegali, nekrotizan enterokolit (NEK), peteşi, purpura, püstül, apse, omfalit, kutis marmaratus, sklerema, huzursuzluk, hipoaktivite, uykuya eğilim, hipotoni, konvülziyon ve ısı düzensizliği görülmektedir (8).

Yenidoğan sepsisi tanısında kan kültüründe etkenin gösterilmesi altın standarttır. Bununla birlikte yenidoğan sepsisinde bakteriyeminin kısa süreli

olabilmesi, kan kültürü için alınan örneğin yetersiz olması, kan alınmadan önce hastaya antibiyotik başlanmış olması kan kültürünün yanlış negatif sonuç vermesine neden olabilmektedir (9). Bu nedenle yardımcı tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (9). Yardımcı tanı yöntemleri olarak çeşitli hematolojik parametreler (total beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, immatür nötrofil / total nötrofil oranı) ve akut faz reaktanları kullanılmaktadır (10). Akut faz reaktanları olarak C reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), serum amiloid A (SAA), lipopolisakkarit bağlayıcı protein ve mannoz bağlayıcı lektin sayılabilir (10). Yenidoğan sepsisi sırasında akut faz reaktanlarından önce yükseldiği gösterilmiş olan sitokin ve kemokinler bulunmaktadır. Bunlar arasında interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin -10 (IL-10), Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), solubl interlökin-2 (IL-2) reseptörü sayılabilir (10).

Hepsidin; 25 aminoasitten oluşan, 2-3 kDa molekül ağırlıklı, katyonik, antibakteriyel ve antifungal aktivitesi bulunan, demir metabolizmasının regülasyonunda anahtar rol oynayan bir peptiddir (11). Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenir (12). Hepsidin inflamasyona yanıtta da önemli bir rol oynamaktadır (13). Hepsidin antimikrobiyal etkisini, mikroorganizma membranında hasar oluşturarak ve inflamasyonda serum demirini düşürüp, mikroorganizmalara uygunsuz bir çevre oluşturarak gösterdiği düşünülmektedir (14). İnflamasyon sırasında salınan sitokinler (özellikle IL-6), Janus kinaz-Signal transdüksiyon ve transkripsiyon aktivatörü 3 (JAK-STAT3) yoluyla hepsidin transkripsiyonunu düzenler (15). İnflamasyon sırasında IL-6 salınarak, reseptörüne bağlanır ve IL-6 ligand-reseptör ilişkisi, JAK aktivasyonuna yol açar. Daha sonra da STAT proteinlerinin fosforilasyonu ile Hepsidin antimikrobiyal peptid (HAMP) geninde transkripsiyon gerçekleşir ve hepsidin ekspresyonu indüklenir (16). Hipoferrinemi oluşturulan farelerde yapılan bir çalışmada IL-1- β 'nin da hepsidin sentezini uyardığı gösterilmiştir (17). İnflamasyon sırasında salınımının arttığı bilinen hepsidinin yenidoğan sepsisi ile ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada; sepsis tanısı almış prematüre ve term yenidoğanlarda inflamasyon ve enfeksiyonun belirteci olarak serum hepsidin düzeyini belirlemeyi, diğer akut faz reaktanlarından IL-6 ve CRP ile hepsidin arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YENİDOĞAN SEPSİSİ

2.1.1. TANIM

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik işaret ve bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur (1). Tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen yenidoğan sepsisi, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (18,19,20). Yenidoğanda sepsis tanısını düşündüren bulguların yenidoğan döneminde enfeksiyon dışı nedenlere de bağlı olabilmesi ve sepsise ait özgül bulguların olmaması tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle yenidoğan sepsisi için klinik ve laboratuvara dayalı tanımlar önerilmiştir.

Bu tanımlar;

Şüpheli sepsis: Bir yenidoğanda risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun ya da olmasın) ya da izlemde sepsis düşündüren klinik bulgu görülmesidir.

Klinik sepsis: Etkenin gösterilemediği, ancak klinik ve laboratuvar bulgularıyla sepsisin tanı dışı bırakılamamasıdır.

Kanıtlanmış sepsis: Etkenin kültürle saptandığı sepsistir.

Annenin antibiyotik kullanması, bebeğe kan kültürü alınmadan önce antibiyotik başlanmış olması, kültür için alınan kanın yeterli miktarda olmaması, bakteri yoğunluğunun düşük olması, yenidoğanlarda özellikle enfeksiyonun erken evrelerinde bakteriyeminin geçici ve kısa süreli olabilmesi, yenidoğan sepsislerinde etken mikroorganizmanın kan kültürü ile saptanmasını engelleyebilmekte ve sepsisin her hastada kültürle kanıtlanmasını olanaksız hale getirmektedir (1)

Klasik olarak bulguların ortaya çıkış zamanına göre sepsis üçe ayrılmaktadır. EBNS yaşamın ilk 3 gününde, GBNS yaşamın 4-30. günlerinde gelişir (2,3). ÇGBNS 30. günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişir (3).

2.1.1.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Sıklıkla anneden bebeğe vertikal geçen bakterilerle, postnatal ilk 72 saatte meydana gelir. EBNS'in başlangıç zamanı olarak ilk 7 günlük süreyi kabul eden kaynaklar da bulunmaktadır (20). Yenidoğan bebekler mikroorganizmayı intrapartum süreçte annenin genital bölgesinden alır. EBNS fulminan seyrederek ve multisistemik tutulum olur. Hastalar hızla septik şoka ilerler. GBNS'ye göre daha

yüksek mortaliteye sahiptir. EBNS'ye en sık neden olan patojenler *grup B streptokok (GBS)* ve *Escherichia coli (E.coli)*'dir (19,20). Daha az sıklıkla *Listeria monocytogenes (L.monocytogenes)*, diğer gram negatif enterik basiller ve stafilokoklar etkindir. Term yenidoğanlarda *GBS* (%73), prematüre yenidoğanlarda ise *E.coli* (%81) daha sıktır (5). Son yıllarda uygulanan *GBS*'ye yönelik intrapartum antibiyotik profilaksisi *GBS*'nin neden olduğu EBNS insidansını azaltırken *E.coli*'nin neden olduğu EBNS insidansını arttırmıştır (20). Ülkemizde de EBNS etkeni olarak en sık *S.epidermidis* ve *Klebsiella* suşlarının görüldüğü, *GBS*'nin ön sıralarda yer almadığı bildirilmiştir (21).

2.1.1.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Genellikle postnatal 72. saatten sonra görülür. Etken doğum sırasında maternal genital bölgeden alınabileceği gibi sıklıkla doğumdan sonra insanlarla temas ya da kontamine eşyalarla da alınır. Bu yüzden horizontal geçiş GBNS'de daha önemlidir. GBNS'de gelişmiş ülkelerde başta *Staphylococcus epidermidis (S.epidermidis)* olmak üzere *Koagülaz negatif stafilokoklar (KoNS)* %53,2-77,9 oranında en sık görülen etken iken, *E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* türleri gibi gram negatif basillerin ön planda olduğu ülke ve klinikler de mevcuttur, *Staphylococcus aureus (S.aureus)* ve *Candida* türleri diğer etkenler arasındadır (6,20). Nozokomiyal sepsis, GBNS grubu içinde yer alır. Ortalama başlangıç zamanı postnatal 2.-3. haftalardır (8). Nozokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörleri prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, invaziv girişimler, vasküler kateter veya ventriküler şant takılması, lipit emülsiyonlarıyla parenteral beslenme, endotrakeal entübasyon, geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı ve hastanede kalış süresinin uzamasıdır (8).

2.1.1.3. Çok Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Yenidoğan bebeklerde ilk bir aydan sonra görülür ve genellikle etken olarak *Candida* türleri ve *KoNS* görülmektedir (1,20). İnvaziv girişimler ve intravenöz lipid solüsyonlarının verilmesi gibi hazırlayıcı etkenler de söz konusudur. Genellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki çok düşük doğum ağırlıklı prematüre yenidoğanlarda görülür (1). Tablo 1'de yenidoğan sepsisinin sınıflaması ve özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Yenidoğan Sepsisinin Sınıflaması ve Özellikleri (1)

	EBNS	GBNS	ÇGBNS
Risk faktörleri	Sıklıkla var	Genellikle yok	Değişken
Geçiş yolu	Vertikal, genellikle anne genital kanalından	Vertikal veya postnatal çevreden	Çevreden
Klinik özellikler	Fulminan seyirli, Çoklu organ tutulumlu	Sinsi ya da akut Fokal enfeksiyon Meningit sık	Sinsi
Mortalite	% 5-20	% 5	Düşük
Etkenler	Grup B streptokok Escherchia coli Viridans streptokoklar Enterokoklar Koag. negatif stafilokok Staphylococcus aureus Haemophilus influenzae Listeria monocytogenes Klebsiella	Koag. negatif stafilokok Staphylococcus aureus Candida Escherichia coli Enterokoklar Klebsiella Pseudomonas Grup B streptokok Listeria monocytogenes	Koag. negatif stafilokok Staphylococcus aureus Candida Escherichia coli Klebsiella Pseudomonas

EBNS: Erken başlangıçlı neonatal sepsis, GBNS: Geç başlangıçlı neonatal sepsis, ÇGBNS: Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre yılda 130 milyon çocuk doğmakta ve yaklaşık dört milyonu kaybedilmektedir. Bu ölümlerin %36'sı enfeksiyon kaynaklıdır ve sosyoekonomik yönden geri kalmış ülkelerde bu oran daha da yükselmektedir (22). En son epidemiyolojik verilere göre tüm dünyada yılda 1.4 milyondan fazla neonatal ölüm invaziv enfeksiyonlara bağlıdır. Sepsis nedenli ölümlerin çoğu tanıda gecikmeden ve uygun antibiyotik tedavisinin hızlıca başlanmamasından kaynaklanmaktadır (22). Buna karşın zamanında uygulanan antimikrobiyal tedaviye rağmen neonatal sepsiste vakaların %39'u ölümle veya major sekelle sonuçlanmaktadır. Sepsis nedenli ölümlerin çoğunun tanıda gecikmeden ve bunun sonucunda uygun antibiyotik tedavisinin ertelenmesinden

kaynaklandığı vurgulanmaktadır (23). Gelişmiş ülkelerde daha düşük olmak üzere yenidoğan sepsisi insidansı 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmektedir (4). EBNS 2500 gram üstünde 1000 canlı doğumda 0,57 iken 401-1500 gram arasında 1000 canlı doğumda 10,96 olarak bildirilmiştir (5). GBNS insidansı ise 501-750 gram arasında %51,2, 1500 gram altı bebeklerde %15-25 arasında saptanırken 2500 gram üzerinde %1,6 olarak bildirilmiştir (6). Ülkemizde ise GBNS insidansı %6,4-14,1, mortalite %8,6 olarak bildirilmiştir (24,25). Mortalite oranı son yıllarda %30-40'lardan %5-10'lara inmiştir (7). Ancak halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Anne ve bebek izlemine, tedaviye erken başlanması gibi nedenlerle ölüm oranı, ülkeden ülkeye değişmektedir. Yenidoğan sepsisinde etken bakteriyel, viral ve fungal olabilir. Erken başlangıçlı neonatal sepsis ile ilişkili en sık etkenler *GBS* ve *E.Coli*'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2006-2009 yılları arasında olan yaklaşık 400000 canlı doğumdan 389'unda EBNS tespit edilmiş olup bunların % 43'ünde etken olarak *GBS*, %29'unda *E.coli* bulunmuştur. *GBS* enfeksiyonu saptanan olguların çoğunluğu term yenidoğanlarda oluşmaktayken (%73), *E.coli* enfeksiyonu saptanan olguların çoğunu prematüre yenidoğanlar oluşturmaktaydı (%81). Doğum ağırlığı azaldıkça *E.coli* enfeksiyonunun arttığı görülmüştür. Mortalite hızı genel olarak %16 olarak bulunmuş olup, gestasyonel yaş ile ters orantılı olarak artmaktadır. Mortalite hızı 22-24. gestasyonel haftada %54, 25-28. gestasyonel haftada %30, 29-33. gestasyonel haftada %12, 37. gestasyonel haftadan sonra doğanlarda ise %3 olarak saptanmıştır (5,26). *GBS*, EBNS etkeni olarak, ülkeler arasında farklı sıklıkta görülmektedir. ABD'de gebelerin %15-40'ında vajina, rektum ya da rektum-vajina *GBS* kolonizasyonu bildirilmiştir (24). Ülkemizde ise bu sıklık yapılan çalışmalarda %2-7 olarak bulunmuştur (27). Ülkemizde de EBNS etkeni olarak en sık *S. epidermidis* ve *Klebsiella* suşlarının görüldüğü, *GBS*'nin ön sıralarda yer almadığı bildirilmiştir (21). Gelişmekte olan ülkelerde EBNS'de en fazla izole edilen patojenin *Klebsiella* türleri olduğu, *S.aureus* ve *E.coli*'nin bunu izlediği, *GBS*'lerin oranının daha düşük olduğu ve EBNS'de gram negatif bakterilerin gram pozitif bakterilere oranının 2:1 olduğu bildirilmiştir (28). Gelişmekte olan ülkelerde EBNS'de gram negatif bakterilerin ön planda olması, bunların büyük kısmının doğum sırasında annenin vajinal florasından kazanılmasından çok, doğumda ve doğum sonrasında hijyenik olmayan uygulamalar

nedeniyle hastane veya toplumdan kazanılmış olabileceğini düşündürmektedir (29). Daha az sıklıkla EBNS'de etken olarak *L.monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* ve *E.coli* dışındaki gram negatif enterik basiller ve *Candida* türlerine de rastlanabilmektedir (5,26). GBNS'de etken olarak sıklıkla *KoNS* görülmektedir, daha az sıklıkla *GBS*, *E coli*, diğer gram negatif aeroblar veya *L.monocytogenes* de etken olarak saptanabilir, son yıllarda neonatal *L.monocytogenes* enfeksiyonu azalmıştır (30-34). *S.aureus* ise daha çok katater kaynaklı GBNS'de saptanmaktadır (35). Yenidoğanların %7-13'ü neonatal sepsis açısından değerlendirilmektedir ve bunlardan sadece %3-8'inde kültürle kanıtlanmış sepsis gösterilebilmektedir (29). *KoNS*, GBNS'nin en sık görülen etkenidir. *S.aureus* ve *Enterokoklar* GBNS'nin başlıca etkenlerindedir (6,20). *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Enterobakter* türleri gibi gram negatif bakteriler, *GBS*'ler, *L.monocytogenes*, *Candida* ve *Aspergillus* GBNS'ye neden olabilir. Ülkemizde de GBNS'de en sık izole edilen patojen *KoNS*'lardır. GBNS'nin azaltılmasının başlıca yolu nozokomiyal enfeksiyonların kontrolü ve önlenmesi olarak bildirilmektedir (27).

2.1.3 PATOGENEZ

EBNS'ye neden olan mikroorganizma, perinatal dönemde tranplasental veya daha yaygın olarak membran rüptürü sonrası vajinal yoldan uterusu ulaşır (36,37). EBNS'ye neden olan mikroorganizmalar, doğum eylemi sırasında amniyotik zarların yırtılmasını takip eden süreçte, bazen de doğumdan önce, sağlam ya da yırtılmış zarlardan geçerek amniyon sıvısının, zarların, plasenta ve/veya desiduanın enfeksiyonuna neden olabilir, bu durum koryoamniyonit olarak adlandırılır (38-42). Koryoamniyonit neonatal sepsis için major risk faktörüdür ve koryoamniyonit varlığında sepsis in utero başlayabilir. Koryoamniyonitin klinik tanısı için esas kriter maternal ateştir. Epidural anestezi alan kadınlarda ateş ortak bir bulgu olmasına rağmen (%15-20), epidural anesteziden sonra febril olan kadınlarda histolojik olarak kanıtlanan akut koryoamniyonit (%70,6) çok sıktır. Klinik koryoamniyonit insidansı gestasyonel yaşla ters orantılı olarak değişmektedir (43). National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network'te, prematüre bebek doğuran kadınların %14-28'nin, 22-28.gestasyonel haftalarda koryoamniyonitle uyumlu belirtiler sergilediği rapor edilmiştir (43). Prematüre yenidoğanlarda nötrofillerin azalmış fonksiyonu ve düşük immunglobulin konsantrasyonları invaziv

enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. İmmatür immuniteye sahip prematüre yenidoğanların hastanede yatış süresi ilerledikçe patojen mikroorganizmalarla karşılaşma olasılıkları artmaktadır. Hastane personeli, aile üyeleri, beslenme kaynakları ve kontamine ekipmanlarla temas, patojen maruziyeti için fırsat oluşturmaktadır. El kirliliği, neonatal *GBS* enfeksiyonlarının en yaygın kaynağıdır ve el hijyenine dikkat edilmelidir. Santral katater uygulaması GBNS için önemli bir risk faktörüdür (18). GBNS’de görülen santral sinir sistemi enfeksiyonları sıklıkla hematojen yayılım sonucu oluşur, daha nadir olarak açık nöral tüp defektlerinden ve fetal skalp monitörlerinden bulaş yoluyla da santral sinir sistemi enfeksiyonu oluşabilir (44). Yenidoğan sepsisinin etyopatogenezine yönelik yapılan çalışmalarda inflamasyon sırasında akut faz reaktanlarının arttığı ve bu artış öncesinde çeşitli kemokin ve sitokinlerin salındığı gösterilmiştir. Enfekte olan yenidoğanlarda yüksek IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α konsantrasyonları tespit edilmiştir. Artmış solubl IL-2 reseptörü bakteriyemiye tanımlamak için kullanılabilir (10). İnflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-15, IL-18), büyüme faktörleri (IL-3, koloni stimüle edici faktörler) ve bunların sekonder mediatörleri (nitrik oksit, tromboksan, lökotrienler, trombosit aktive edici faktörler (PAF), prostaglandinler, komplemanlar) koagülasyon ve kompleman kaskadını aktifleştirerek prostaglandinler, lökotrienler, proteazlar ve oksidanların üretilmesine sebep olmaktadır (45).

2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ

2.1.4.1. Maternal Risk faktörleri

Erken Membran Rüptürü

Erken membran rüptürü (EMR), fetal zarların doğumun başlamasından en az bir saat önce yırtılmasıyla fetus ve dış ortam arasındaki bariyerin ortadan kalkması olarak tanımlanabilir (46). Membranların açılmasından doğuma kadar geçen sürenin 24 saatten (hatta 18 saatten) daha uzun olması neonatal sepsis için risk oluşturur (19,20).

Koryoamniyonit

EBNS’ye neden olan mikroorganizmalar, doğum eylemi sırasında amniyotik zarların yırtılmasını takip eden süreçte, bazen de doğumdan önce, sağlam ya da yırtılmış zarlardan geçerek amniyon sıvısının, zarların, plasenta ve/veya desiduanın enfeksiyonuna neden olabilir, bu durum koryoamniyonit olarak adlandırılır (38-42).

Koryoamniyonit neonatal sepsis için major risk faktörüdür ve koryoamniyonit varlığında sepsis in utero başlayabilir. Koryoamniyonit ve erken membran rüptürü birlikteliği yenidoğan sepsisi riskini 4 kat artırmaktadır (20). Koryoamniyonitin klinik tanısı için esas kriter maternal ateştir. Klinik araştırmalarda koryoamniyonit tanısı, tipik olarak 38°C den yüksek maternal ateşin ve takip eden kriterlerden en az ikisinin varlığına dayanmaktadır: maternal lökositoz (>15000 hücre/mm³), maternal taşikardi (>100 atım/dakika), fetal taşikardi (>160 atım/dakika), uterin hassasiyet, ve/veya kötü kokulu amniyotik sıvı (43). Klinik koryoamniyonit insidansı gestasyonel yaşla ters orantılı olarak değişmektedir (43). National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network'te, prematüre bebek doğuran kadınların %14-28'nin, 22-28. gestasyonel haftalarda koryoamniyonitle uyumlu belirtiler sergilediği rapor edilmiştir (43). Koryoamniyonit için major risk faktörleri düşük parite, spontan doğum, uzamış doğum ve membran rüptürü, tekrarlayan vajinal muayene (özellikle membran rüptürüyle beraberse), mekonyum boyalı amniyon sıvısı, internal fetal veya uterin monitorizasyon, genital kanalda mikroorganizma (ör. *Mikoplazma hominis*) varlığını içerir (43). Term gebeliklerde, intakt membranı olan kadınların %1'inden daha azında amniyon sıvı kültüründe mikroorganizma saptanmasına karşın, doğumdan önce serklaj yerleştirilmesi veya amniyosentez gibi işlemlerle membran hasar görürse oran yükselebilmektedir (43). Prematüre doğum ve intakt membranı olan kadınlarda, amniyon boşluğunun mikrobiyal invazyon oranı %32, eğer preterm prematür membran rüptürü (PPROM) varsa bu oran %75'lere varabilmektedir (28). Prematüre doğum veya PPRM'u olan kadınların amniyon sıvısından elde edilen patojenlerin çoğu (ör. *Ureoplazma* veya *Mikoplazma* türleri) EBNS'ye sebep olmamaktadır. Bununla beraber *Ureoplazma* ve *Mikoplazmanın* her ikisi de doğum ağırlığı 1500 gramın altındaki bebeklerin kan kültürlerinde üretilebilmektedir. Bir patojen, örneğin *GBS*, amniyon sıvısından elde edildiğinde, neonatal sepsis atak hızı %20 kadar yüksek olabilmektedir. *GBS*'ye yönelik intrapartum antibiyotik profilaksisi *GBS*'nin neden olduğu EBNS insidansını %80 azaltmaktadır (18).

Annenin GBS İle Kolonizasyonu

Annenin *GBS* kolonizasyonu, yenidoğan sepsisi için risk faktörüdür (20). *GBS*, EBNS etkeni olarak, ülkeler arasında farklı sıklıkta görülmektedir. ABD'de gebelerin %15-40'ında vajina, rektum ya da rektum-vajina *GBS* kolonizasyonu bildirilmiştir (24). Ülkemizde ise bu sıklık yapılan çalışmalarda %2-7 olarak bulunmuştur (27).

Maternal Ateş

Sepsis riski maternal ateş 37,5°C üzerinde olduğunda 4 kat artarken 38°C üzerine çıktığında 10 kat artmaktadır (47). Doğumdan önce veya doğumdan sonraki 24 saat içinde annede ateş olması sıklıkla erken başlangıçlı neonatal sepsise neden olan *GBS* veya *E. coli* gibi patojenlere bağlı koryoamniyonit, bakteriyemi veya endometritin habercisi olabilir (48,49).

Annede İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Asemptomatik Bakteriüri

Annede idrar yolu enfeksiyonu neonatal sepsis riskini artırır (19,20). Asemptomatik bakteriüri ise prematüre doğum olasılığını artırarak yenidoğanda sepsis ve enfeksiyon riskini yükseltir (50).

Bunların dışında cinsel yolla bulaşan hastalıkların bulunması, gebelik öncesi var olan kronik hastalıklar, genital sistem anomalileri, malnutrisyon, annede preeklampsi, HELLP sendromu, hipertansiyon, polihidroamnios, çoğul gebelik maternal risk faktörleri arasındadır (20,51).

2.1.4.2 Neonatal Risk Faktörleri

Prematürite ve Düşük Doğum Ağırlığı

Prematürite ve düşük doğum ağırlığı sepsis riskini artıran ana faktördür (5,18). Prematürite ve düşük doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda sepsis riski term yenidoğanlara göre 3-10 kat artmıştır. Bu durum, kısmen transplasental olarak anneden bebeğe geçen IgG yapısındaki antikorların azlığı ve bebeğin immatür immun sistemi ile ilişkilidir. EBNS 2500 gram üstünde 1000 canlı doğumda 0,57 iken 401-1500 gram arasında 1000 canlı doğumda 10,96 olarak bildirilmiştir (5). GBNS insidansı ise 501-750 gram arasında %51,2, 1500 gram altı yenidoğanlarda %15-25 arasında saptanırken, 2500 gram üzerinde %1,6 olarak bildirilmiştir (6).

İntrapartum ve Postpartum Yapılan Girişim ve Uygulamalar

Hastanede uzun kalış süresi, yoğun bakımda bir hemşirenin baktığı bebek sayısının fazla olması, endotrakeal tüp, intravasküler kateter uygulaması, ventriküloperitoneal şant gibi araçların kullanılması, kontamine parenteral sıvılar, lipid emülsiyonları enfeksiyon riskini arttırır (8,19). Formül mamayla beslenme de enfeksiyonlara yatkınlık yaratabilir (20,52).

Cinsiyet

Term erkek yenidoğanların sepsis insidansı, term kız yenidoğanlardan dört kat daha fazla olarak bulunmuştur (52).

2.1.5. YENİDOĞANIN İMMUNİTESİ

Term ve prematüre yenidoğanlarda enfeksiyonda rol alan bir çok hücrenin fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Prematüre yenidoğanlarda immunglobulin düzeyleri de düşüktür. Bu yüzden *GBS*, *E.coli*, *Herpes simplex virus (HSV)*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Varicella Zoster Virus (VZV)*, *Enteroviruslar* ve *Candida* türleri enfeksiyona sebep olabilir (8).

2.1.5.1.İmmunglobulinler

İmmunglobulin G (IgG), plasentadan aktif olarak taşınır ve term bir yenidoğanda anneye oranla daha yüksek düzeylerde saptanabilir (20). Pasif olarak plasentadan geçiş gösteren spesifik IgG antikorlarının yeterli konsantrasyonda olması, antikor aracılı korunma sağlayarak bakteriyel enfeksiyonlara karşı yeterli korunma sağlar (*tetanoz*, *GBS* gibi kapsüllü bakteriler). Kord kanındaki IgG antikorlarının özgülüğü annenin daha önceki antijenik yüküne ve verdiği immunolojik yanıtı bağlıdır (8). Prematüre yenidoğanlarda, kord kanındaki IgG düzeyleri gestasyon yaşı ile doğru orantılıdır. IgG düzeyi 18-20. gestasyonel haftalarda 100 mg/dl'nin altında iken 30-32. gestasyonel haftalarda 400 mg/dl olarak ölçülmektedir. Maternal kaynaklı IgG düzeyleri doğum sonrası kısa sürede azalmaktadır (8). Düşük doğum ağırlığı olan ve prematüre yenidoğanlar belirgin hipogamaglobulinemiktir. Diğer immunglobulin tipleri ise plasentadan aktif olarak geçemez, ancak fetusun kendisi intrauterin enfeksiyonlara karşı IgA ve IgM sentezleyebilir (8). IgM sentezi 8. gestasyonel haftada, IgA sentezi 30. gestasyonel haftada başlarken, IgG sentezi daha geç başlamaktadır. Tablo 2'de immunglobulinlerin yaşa göre normal aralığı verilmiştir (20).

Tablo 2. Yaş'a Göre Immüoglobülin Normal Değerleri (20)

Yaş	Ig G (mg/dL)	Ig A (mg/dL)	Ig M (mg/dL)
Yenidoğan	600-1670	0-5	5-15
1-3 ay	218-610	20-53	11-51
4-6 ay	228-636	27-72	25-60
7-9 ay	292-816	27-73	12-124
10-18 ay	383-1070	27-169	28-113
2 yaş	423-1184	35-222	32-131
3 yaş	477-1334	40-251	28-113
4-5 yaş	540-1500	48-336	20-106
6-8 yaş	571-1700	52-535	28-112
14 yaş	570-1570	86-544	33-135
Yetişkin	635-1775	106-668	37-154

2.1.5.2. Kompleman Sistemi

E. coli başta olmak üzere bir çok mikroorganizmaya karşı bakterisidal aktivitenin sağlanmasında ve *GBS* gibi bazı bakterilerin antikor aracılı opsoninle fagosite edilmesinde kompleman sistemi rol almaktadır (8). Komplemanların transplasental geçişi yoktur (20). Fetus kendi komplemanlarını 8-14. gestasyonel haftadan itibaren sentezlemektedir (20). Term yenidoğanlarda klasik kompleman aktivitesi hafif derecede, alternatif kompleman aktivitesi ise orta derecede azalmıştır. Ancak kompleman komponentlerinin miktarı ve fonksiyonları değişiklik gösterebilmektedir. Prematüre yenidoğanlarda, term yenidoğanlara göre hem kompleman düzeyleri düşük hem de kompleman aktivitesi azalmıştır (20). Bu yetersizlik, kompleman aracılı kemotaktik aktivitenin ve antikor yokluğunda belli mikroorganizmaların opsonize edilme kapasitesinde azalmaya da yol açmaktadır (8).

2.1.5.3. Nötrofiller

Matür nötrofiller 14. gestasyonel haftadan önce fetal karcığır ve kemik iliğinde saptanamazlar (20). Nötrofillerin enfeksiyon alanına migrasyonu hem term hem de prematüre yenidoğanlarda doğumda anormaldir. Bununla birlikte neonatal nötrofillerin adezyon, agregasyon ve deformabilite yetenekleri de daha azdır. Bu nedenle enfeksiyona verilen yanıt gecikmektedir. Hücre adezyon moleküllerinin anormal ekspresyonu (beta 2 integrin ve selektinler) ile neonatal nötrofil hücre iskeletinin anormalliği kemotaksis aktivitesindeki azalmayı artırır. Oponizasyon, fagositoz ve nötrofil aracılı öldürme işlemi ise göreceli olarak normal seviyededir. Sağlıklı bir yenidoğanda çomak nötrofillerin oranı %15'in altında olup, bu değer

asfiksi ya da enfeksiyon gibi diğer stres faktörlerinin varlığında artmaktadır (8). Nötropeni, prematürelde ve intrauterin gelişme geriliği olan yenidoğanlarda daha sık görülür ve sepsis riskini ve hatta mortaliteyi artıran bir faktördür. Nötropenin sepsis tanısında iyi bir belirteç olduğu görülmektedir (20). Granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) fagositlerin çoğalmasında, farklılaşmasında, aktivasyonunda ve hayatta kalmasında rol oynayan önemli sitokinlerdir (20). Bu sitokinler myeloid öncü hücreleri aktive ederek kemik iliği nötrofil depo havuzunu artırır, bakterisidal aktiviteyi içerecek şekilde nötrofil fonksiyonlarını etkiler. Nötrofiller doğal immunitenin bir diğer parçasıdır. Nötrofil granülleri pek çok enzim içerir. Bu enzimlerden birisi, protein yapıdaki bakterisidal geçirgenlik artırıcı protein (BPI) olup gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan endotoksinlere bağlanır. Bu protein opsonizasyonu kolaylaştırır ve endotoksine karşı oluşan inflamatuvar yanıtı düzenler. Yenidoğanlarda BPI aktivitesi azalmıştır (8).

2.1.5.4. Doğal Öldürücü Hücreler

Doğal öldürücü (NK) hücreler, virüsle enfekte hücelere karşı sitolitik etki gösteren lenfosit alt gruplarıdır (20). NK hücreleri, hücre yüzeyi CD16 reseptörleri vasıtasıyla IgG kaplı hücelere bağlanmayla antikora bağımlı hücresel sitotoksosite ile hedef hücre öldürülmesine aracılık eder. Antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksosite ve NK hücreleri, gebeliğin erken dönemlerinde ortaya çıkar ve kord kanında erişkindekine benzer düzeyde bulunur. Ancak yenidoğanın NK hücreleri erişkinle karşılaştırıldığında azalmış sitotoksik aktivite ve antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksositeye sahiptir (8,20).

2.1.5.5. Sitokinler ve İnflamatuvar Mediatörler

Hastanın enfeksiyona verdiği yanıt ve klinik sonuç proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengeye bağlıdır. Nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi yenidoğanı ilgilendiren bir çok hastalık, inflamatuvar duruma karşı verilen sitokin yanıtından kaynaklanmaktadır. Yenidoğanda çalışmaları yapılmış mediatörler arasında TNF- α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, PAF ve lökotrienler bulunmaktadır. Düşük düzeydeki endotoksinle ilk olarak TNF- α salınır, 90. dakikada TNF- α piki oluşur, daha sonra diğer sitokinler ardışık olarak salınır (20). Enfeksiyonlara yanıt olarak çeşitli sayıdaki inflamatuvar

mediatörün salınımı, enfeksiyonların laboratuvar tetkikleri ile erken dönemde tanınmasına imkanı vermektedir. Bakteriyel sepsis, pnömoni ve NEK için potansiyel belirteçler TNF- α , IL-6 ve IL-8 dir. Doğal immunité daha önceden maruziyetin olmadığı enfeksiyöz bir ajana karşı spesifik olmayan hücresel ve humoral yanıtı kapsar. Patojenin vücut tarafından tanınması plazmadaki çözünebilir komponentlerde (mannoz bağlayan lektin gibi) ve monositler ile diğér hücrelerin üzerindeki reseptörlerde başlar. Toll-like reseptörler patojenin tanınmasında büyük önem taşır. İmmun yanıtı ilgilendiren çeşitli proteinlerde görülen genetik polimorfizm neonatal enfeksiyonların riskini ve ağırlığını artırabilmektedir (8,20).

2.1.5.6. Fibronektin

Fibronektinler hücre yüzeylerinde ve ekstrasellüler matrikste bulunan yüksek molekül ağırlıklı multifonksiyonel adeziv glikoproteinlerdir. Fibronektin, fagosit fonksiyonunun arttırıcısı olarak önemli bir rol oynamaktadır. Fibronektin in vitro lökosit fonksiyonunu düzenler. Plazma fibronektin ve fibronektinlerin proteolitik fragmanları nötrofil ve monositlerin kemotaksis, adezyon ve migrasyonunu arttırır. Buna ek olarak, fibronektin fagosit oluşumunu, oksijen radikalleri üretimini ile mantar ve bakterilerin öldürülmesini arttırır. Serum fibronektin konsantrasyonları yenidoğan döneminde gestasyonel yaş ile korele olarak azalır. Hasta yenidoğanlarda ölçülen fibronektin konsantrasyonları daha azdır. Yenidoğanlarda immün yanıtta fibronektinin rolü kesin olarak bilinmemekle birlikte, in vitro veriler fagosit fonksiyonunun bir düzenleyicisi olarak potansiyel bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır (20).

2.2.6. KLİNİK BULGULAR

Yenidoğan sepsisinin klinik belirtilerinin birçoğu özgün değildir ve enfeksiyonun eşlik etmediği başka klinik durumlarda da gözlenmektedir, bu nedenle yenidoğan sepsisinin klinik tanısı zordur (1). Klinik olarak ateş veya hipotermi, emmede azalma, huzursuzluk, letarji, uykuya eğilim, hipotoni, peteşi, purpura, kanama, inlemeli solunum, takipne, burun kanadı solunumu, retraksiyon, siyanoz, apne, sarılık, hepatomegali, kusma, abdominal distansiyon, beslenmede güçlük, ishal, konvulziyon, taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, solukluk, dolaşım bozukluğu görülebilmektedir (8). Sepsise menenjit eşlik ediyorsa, en sık huzursuzluk, uykuya eğilim, tonus artışı veya tonus kaybı, emmeme, konvülziyon, apne ve fontanel kabarıklığı gibi fizik muayene bulgularıyla karşılaşılır (8). Taşikardi, takipne, hipertermi ve lökositoz ile karakterize sistemik inflamatuvar yanıt en sık enfeksiyonla tetiklenmesine rağmen, doğumu takip eden erken dönemde; travmatik doğum, ağır perinatal asfiksi, doğumsal metabolik hastalıklar, cerrahi girişimler gibi inflamatuvar medyatör salınımına neden olan durumlarla da aktive olmaktadır. Bu gibi durumlar aynı zamanda proinflamatuvar yolağı takip ederek septik şokla sonuçlanmaktadır (53).

- Yenidoğan sepsisinde genel bulgular:

- İyi görünmeyen bebek

- Hipoaktivite, huzursuzluk

- Beslenme güçlüğü

- Dolaşım bozukluğu, ödem

- Isı düzensizliği (bebeklerin üçte ikisinde ateş ya da hipotermi)

- Yenidoğan sepsisinde sistemlere ait bulgular:

- Solunum sistemi: Apne, inlemeli solunum, burun kanadı solunumu, interkostal-subkostal retraksiyon, siyanoz, takipne

- Kardiyovasküler sistem: Taşikardi ya da bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolun zamanında uzama

- Gastrointestinal sistem: Beslenme intoleransı, kusma, distansiyon, ishal, sarılık, hepatomegali, NEK

- Hematolojik sistem: Peteşi, purpura, sarılık, kanama

- Cilt bulguları: Püstül, apse, omfalit, sklerema

-Santral sinir sistemi: Huzursuzluk, uykuya eğilim, tonus azalması, konvülziyon (8).

2.2.7. TANI

Yenidoğan sepsisi, özellikle prematüre yenidoğanlarda neonatal mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biridir. Yenidoğan sepsisi tanısında kan kültüründe etkenin gösterilmesi altın standarttır. Yenidoğan sepsisinde kan kültürünün duyarlılığı %50-80'dir (1). Eğer kültürde bir üreme varsa olguların %90'ında etken, kültür alındıktan sonraki ilk 48 saat içinde kültürde tespit edilebilir (1). Bununla birlikte yenidoğan sepsisinde bakteriyeminin kısa süreli olabilmesi, kan kültürü için alınan örneğin yetersiz olması, kan alınmadan önce hastaya antibiyotik başlanmış olması kan kültürünün yanlış negatif sonuç vermesine neden olabilmektedir (9). Kültür için uygun şartlar sağlandıktan sonra alınan, en az 0,5-1 ml kan yeterli olmaktadır. Düşük düzey bakteriyemi varlığında, 0,5 ml'den daha az alınan kan örnekleri ile hazırlanan kültür ortamında üreme olmayabilir (18,19). Bu nedenle pozitif kan kültürü tanı koydurur ancak negatif kan kültürü sepsisi ekarte ettirmez.

Bu yüzden yardımcı tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (9,18). Yardımcı tanı yöntemleri olarak çeşitli hematolojik parametreler (total beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, immatür nötrofil/total nötrofil oranı) ve akut faz reaktanları kullanılmaktadır (10). Akut faz reaktanları olarak C reaktif protein, PCT, serum amiloid A, lipopolisakkarit bağlayıcı protein ve mannoz bağlayıcı lektin sayılabilir (10). Yenidoğan sepsisi sırasında akut faz reaktanlarından önce yükseldiği gösterilmiş olan sitokin ve kemokinler bulunmaktadır. Bunlar arasında IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , solubl IL-2 reseptörü sayılabilir (10).

Tedavi edilmemiş veya uygun olmayan şekilde tedavi edilmiş vakalarda mortalite çok yüksek olduğundan, sepsis şüphesi olan tüm yenidoğanlara hekimler tarafından antibiyotik tedavisi başlanmakta bu da gereksiz intravenöz antibiyotik uygulanmasına yol açmaktadır. Sepsis olmayan vakaların erken tespit edilmesi antibiyotik alan hastaların sayısını azaltmakla beraber hastanede yatış sürelerini kısaltarak, tedavi masraflarını ve dirençli mikroorganizmaların gelişme potansiyelini azaltacağı düşünülmektedir (54).

Klinik bulguları sepsis düşündüren ancak kan kültüründe üreme olmayan bir bebekte, tedavi klinik sepsis tanısı kriterlerine göre yapılmalıdır (1).

Sepsis tanısında kullanılmak üzere bir takım klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte kullanıldığı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Tablo 3’de sepsis tanısında sıklıkla kullanılan "Töllner Skorlama Sistemi" verilmiştir (55).

Tablo 3. Töllner Sepsis Skorlama Sistemi (55)

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 bulgusu	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)

2.2.7.1. Laboratuvar incelemeleri

2.2.7.1.1. Tamı Koydurucu Mikrobiyolojik Tetkikler

Kan Kültürü

Yenidoğan sepsisi tanısında kan kültüründe etkenin gösterilmesi altın standarttır (20). Yenidoğan sepsisinde kan kültürünün duyarlılığı %50-80’dir (1). Eğer kültürde bir üreme varsa olguların %90’ında etken, kültür alındıktan sonraki ilk 48 saat içinde kültürde tespit edilebilir (1). Bununla birlikte yenidoğan sepsisinde bakteriyeminin kısa süreli olabilmesi, kan kültürü için alınan örneğin yetersiz olması, kan alınmadan önce hastaya antibiyotik başlanmış olması kan kültürünün yanlış negatif sonuç vermesine neden olabilmektedir (9). Kültür için uygun şartlar sağlandıktan sonra alınan, en az 0,5-1 ml kan yeterli olmaktadır. Düşük düzey bakteriyemi varlığında, 0,5 ml’den daha az alınan kan örnekleri ile hazırlanan kültür

ortamında üreme olmayabilir (19). Bu nedenle pozitif kan kültürü tanı koydurur ancak negatif kan kültürü sepsisi ekarte ettirmez.

BOS Kültürü ve BOS İncelemeleri

EBNS'li yenidoğanların %15'inde, GBNS'li yenidoğanların %57'sinde sepsise menenjit eşlik eder ancak bu vakaların yaklaşık olarak %30'unda kan kültüründe bakteri izole edilemez (20). Bu nedenle kan kültüründe üreme olup olmamasına bakılmaksızın erken, geç veya çok geç başlangıçlı neonatal sepsisten şüphelenilen her yenidoğan bebeğe lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır (20). Patojen BOS kültüründe izole edilebileceği gibi gram boyalı BOS yaymalarında etkenin gram negatif mi yoksa gram pozitif mi olduğu saptanabilir (20).

İdrar Kültürü

EBNS'de idrar kültüründe üreme olması üriner sistem enfeksiyonundan daha çok bir bakteriyemiye gösterir. Yaşamın ilk 3 gününde pozitif idrar kültürü oranı düşük olduğundan bu dönemde idrar kültürü alınması önerilmemektedir (20). Buna karşı GBNS'nin primer odağı üriner sistem olabileceğinden, GBNS düşünülen hastalarda üretral kateterizasyon veya suprapubik mesane aspirasyonu ile idrar kültürü alınması önerilmektedir (19,20).

Trakeal Aspirasyon Kültürleri

Yeni başlayan respiratuvar sistem enfeksiyonu düşünülen durumlarda anlamlı sonuç verebilir. Uzun süreli entübasyon uygulanan hastalarda kolonizasyon oluşması nedeniyle tanı koydurucu özelliği sınırlanmaktadır (19).

Gastrik Aspiratlar

Gastrik aspiratlardan çalışılan kültürlerin neonatal sepsis açısından uyumu iyi değildir. Bakterileri tanımlamak için gastrik aspiratların gram boyamasının da değeri sınırlıdır (20).

Vücut Yüzey Kültürleri

Aksilla, inguinal bölge ve dış kulak yolundan alınan vücut yüzey kültürlerinin pozitif tahmini değeri zayıftır (20).

2.2.7.1.2. Nonspesifik Tanı ve Tarama Testleri

Yenidoğan sepsisi tanısında kan kültüründe etkenin gösterilmesi altın standarttır. Bununla birlikte yenidoğan sepsisinde bakteriyeminin kısa süreli olabilmesi, kan kültürü için alınan örneğin yetersiz olması, kan alınmadan önce

hastaya antibiyotik başlanmış olması kan kültürünün yanlış negatif sonuç vermesine neden olabilmektedir (9). Bu nedenle yardımcı tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (9). Yardımcı tanı yöntemleri olarak çeşitli hematolojik parametreler (total beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, immatür nötrofil / total nötrofil oranı) ve akut faz reaktanları kullanılmaktadır (10). Akut faz reaktanları olarak C reaktif protein, PCT, serum amiloid A, lipopolisakkarit bağlayıcı protein ve mannoz bağlayıcı lektin sayılabilir (10). Yenidoğan sepsisi sırasında akut faz reaktanlarından önce yükseldiği gösterilmiş olan sitokin ve kemokinler bulunmaktadır. Bunlar arasında IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , solubl IL-2 reseptörü sayılabilir (19).

İdeal bir tarama testinden beklenen mevcut sepsisi atlamaması (yüksek sensitivite), sepsis olmadığında sepsisi ekarte ettirebilmesidir (yüksek negatif doğruluk). Ancak hiçbir tarama testi enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip değildir (20).

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 (19,20). Gestasyonel yaşa göre normal nötrofil sayıları tablo 4'de gösterilmiştir. Tam kan sayımında nötropeni ve İ/T oranı yenidoğan sepsisinde duyarlılığı yüksek göstergelerdendir (20). Özellikle total 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 (20). Bu nedenle sepsis düşünülen bir yenidoğanda beyaz küre sayısındaki artışın pozitif belirleyici değeri çok daha azdır. Total beyaz küre sayısının normal değerleri ilk 24 saat içinde 6.000-30.000/mm³, 24 saat sonrasında 5.000-20.000/mm³'dür (56). Beyaz küre sayısının yenidoğan döneminde normal dışı değerleri enfeksiyon dışı nedenlere (maternal hipertansiyon, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyon sendromu) de bağlı olabilmektedir (20). Sepsisin belirlenmesinde İ/T oranının 0,2 ya da daha büyük olması anormal beyaz küre sayıları ile beraber yenidoğan sepsis tanısında tek başına beyaz küre sayısına göre daha duyarlı bir göstergedir (19). İ/T oranının normal değeri, doğumda 0,16 iken bu oran 72. saatte 0,12'ye kadar düşmektedir (19,20). Bu oranın en önemli tarafı, negatif tahmini doğruluğunun yüksek olmasıdır. Yaşamın ilk

12 saatinde beyaz küre sayısının değişken olduğunu da belirtmek gerekir; bu nedenle, 24 saatlik seri ölçümler, tek bir değerlendirmeden daha bilgilendirici olabilir (19).

Tablo 4. Gestasyon Haftalarına Göre Yenidoğanlarda Nötrofil Sayısı (1)

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

Yenidoğan sepsisinde nötropeni, artmış nötrofil sayısından daha değerli bir göstergedir (20,23). Nötropeni çoğu yenidoğanda enfeksiyon nedenli olmakla birlikte, asfiktik doğum ve annenin gebelikte hipertansif olması gibi başka nedenlerle de ilişkili olabilir (20). Trombositopeni sepsisin özgül olmayan geç belirteçidir. Bakteriyel enfeksiyonu olan yenidoğanların %50'sinde trombosit sayısı 100.000/mm³'ün altındadır (1). Bakteriyel enfeksiyon sırasında trombosit yıkım hızının artması ve kemik iliğinden üretiminin baskılanması sonucu trombositopeni oluşur (20). Kesin ve hızlı olarak yenidoğan sepsisini tanımlayabilen bir laboratuvar testinin olması bu hastaların tedavisinde ve aynı şekilde sepsis şüpheli yenidoğanlarda enfeksiyonun dışlanmasıda çok değerli olabilir.

Akut Faz Reaktanları

Son 20 yıldır, akut faz reaktanları, kompleman sisteminin bileşenleri, kemokinler, sitokinler, adezyon molekülleri, hücre yüzey antijenleri ve bunların kombinasyonları yenidoğan sepsisinin erken tanısı için araştırılmaktadır (20). Yenidoğanlarda CRP, fibrinojen, seruloplazmin, fibronektin, prealbumin, haptoglobin, SAA, PCT, orsomukoid, lipopolisakkarid bağlayıcı protein, alfa 1-antitripsin, laktoferrin, TNF- α , interferon gama, G-CSF de aralarında olduğu çok sayıda akut faz reaktanı ile çalışmalar yapılmıştır (19,20).

Bir inflamatuvar olaydan sonra serum seviyeleri en erken artan akut faz reaktanları CRP, PCT ve SAA'dır (19). Çalışmaların çoğunda bu belirteçlerle yenidoğan sepsisi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (20).

C reaktif protein

C reaktif protein, yenidoğan sepsisinde en çok çalışılmış akut faz reaktanıdır (1,20). Enfeksiyon veya doku hasarına karşı hızlı yanıtın bir göstergesi olarak karaciğerde sentezlenen endojen peptitlerdir (20). Bu peptidler hepatositlerin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden serum düzeylerinin yükselmesi birkaç saat almaktadır (20). CRP, inflamatuvar uyarının başlamasından 4-6 saat sonra salınır ve 24-48. saatlerde en yüksek serum düzeyine ulaşır. Uygun antibiyoterapi sonrası serum seviyeleri hızla düşer ve 5-10 gün içinde normal düzeye iner (20,57). CRP'nin yenidoğan sepsisindeki negatif öngörüselle doğruluk değeri %99, pozitif öngörüselle doğruluk değeri %97.8, duyarlılığı %61.5, özgüllüğü ise %75'dir (58). Yenidoğanlarda serum CRP düzeyini yükselten ana etken enfeksiyon olmakla beraber, maternal ateş, EMR, zor doğum, vakumla doğum ve perinatal asfiksi gibi bazı faktörler de sistemik enfeksiyon olmaksızın CRP düzeyinde artışa neden olabilir. Bu nedenle CRP'nin erken sepsis için özgüllüğü düşüktür (1,20). CRP'nin normal düzeyi yenidoğan döneminde 1 mg/dl'nin altındadır (20). Seri ölçümlerde artmış CRP yenidoğanlarda enfeksiyonu belirlemede en faydalı yöntemdir (19). Seri CRP ölçümlerinin negatif tanı koydurucu değeri yüksek olduğundan CRP düzeyleri antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar verilmesinde de yardımcıdır (57). Yapılan bir çalışmada CRP ve IL-6'nın yenidoğan enfeksiyonlarında sensitivitesi karşılaştırılmış olup, sensitivite CRP için %60, IL-6 için %89 olarak bulunmuştur (59).

Prokalsitonin

Yenidoğan sepsisinde tarama testi olarak PCT'nin ölçümünün kullanılmasını öneren bazı çalışmalar mevcuttur (1,20,60). PCT, bakteri endotoksinleri ile temastan 4 saat sonra artmaya başlar, 6-8. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır ve en az 24 saat yüksek düzeyde kalır (7,20). Serum PCT düzeyi, CRP düzeyinden önce artmakla beraber, PCT'nin doğuma bağlı olarak fizyolojik olarak yükselmesi, perinatal asfiksi, intrakraniyal kanama ve hipokside de artabilmesi, EBNS için tanısal kullanımını sınırlamaktadır (1,20). PCT düzeyi bakteriyel enfeksiyonlarda 1000 ng/ml'ye kadar yükselebilmektedir (20). PCT düzeyi postnatal ilk 24 saatte 0,1-20 ng/ml aralığında olurken, postnatal 48-72. saatte 0,5 ng/ml'ye düşer (20).

Serum Amiloid A Proteini

Serum Amiloid A seviyesinde sepsisin başlamasından 8-24 saat sonra belirgin bir artış görülür (61). Vajinal doğumun SAA düzeyinde geçici bir artışa neden olması erken sepsis taramasında elde edilen SAA düzeyini önemsiz hale getirirken geç sepsis taramasında SAA düzeyinin CRP'den daha güçlü bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (61).

Sitokinler

İnflamatuvar cevabı düzenleyen protein, glikoprotein ve lipitlerden oluşur. Sepsisli yenidoğanlardan alınan serum örneklerinde IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , çözünebilir IL-2 reseptör, çözünebilir intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), çözünebilir TNF- α reseptör, E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti, GM-CSF ve G-CSF'nin de aralarında bulunduğu çok sayıdaki sitokin artmış bulunduğu gösterilmiştir (20).

İnterlökin-6

Monosit ve makrofaj başta olmak üzere birçok hücre IL-6 sentez yeteneğine sahiptir. İn vivo ve in vitro olarak IL-6, B hücrelerinin farklılaşmasını ve timus hücrelerinin aktivasyonunu sağlar (20). İmmünglobulin salgılayan plazma hücrelerinin farklılaşması için de IL-6'ya ihtiyaç vardır (20). IL-6 akut faz reaktanlarının üretimini artırır ve NK hücre aktivitesini artırır (20). IL-6 inflamasyona yanıt olarak term yenidoğanlarda yeterli miktarlarda salınırken, prematüre yenidoğanlarda salınımı yetersizdir (20). IL-6 düzeyi, bakteri yapılarıyla karşılaşma sonrasında hızla ve CRP'den önce yükselir, bu nedenle enfeksiyonun erken evresinde CRP'den daha yararlı bir belirteçtir (10,19,62). IL-6'nın duyarlılığını yükseltmek için CRP gibi daha geç yükselen ve daha özgün bir belirteç ile birlikte kullanılması gerektiği düşünülmektedir (10,19,62). Yenidoğan enfeksiyonunda özellikle yüksek negatif öngörüşel doğruluğu olduğu için IL-6 ölçümünün, sepsisin dışlanmasında yararlı olacağı düşünülmektedir (1,10). IL-6 düzeyi antibiyoterapiye hızlı yanıt verir, bu nedenle antibiyotik tedavisine başlama ve tedavinin sonlandırması kararında iyi bir yol göstericidir (20). Sepsisin tanısında IL-6 için çeşitli eşik değerleri önerilmiştir, bunlar 18-70 pg/mL arasındadır (10). PCT ve IL-6'nın birlikte kullanımı EBNS için yüksek tanısal doğruluğa sahiptir (10,20).

İnterlökin-8

Bir proinflamatuvar sitokin olan IL-8, nötrofil kemotaksisinde ve granülositlerin aktivasyonunda rol oynar (10). Yenidoğan enfeksiyonlarının tanısı için bir biyobelirteç olarak IL-8 kullanan 72 çalışmanın sistematik analizi, çok geniş bir eşik değeri aralığı (1-1000 pg/mL) göstermiştir (10). 221 pg/mL ortalama eşik değeri, %73'lük bir ortalama duyarlılığa ve %81'lik bir ortalama özgüllüğe sahip bulunmuştur (10). Bir çalışmada, sepsis olduğu düşünülen yenidoğanlarda IL-8'in idrarla atılımının artmış olduğu saptanmıştır (63).

Hücre Yüzey Antijenleri

Hücre yüzey antijenleri yenidoğan sepsisi tanısı için umut verici biyolojik belirteçlerdir (10). Akım sitometrik analiz yöntemiyle hücre yüzey antijenleri belirlenebilmektedir (10). Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında aktive lökositlerde CD11b, CD14, CD18 ve CD64 yüzey antijenlerinin salınımı artmaktadır (10,20). Yapılan çalışmalarda CD11b'nin EBNS'te eşik değeri 3 mg/dl, GBNS için 10,45 mg/dl olarak bulunmuştur (10). Nötrofil veya monosit CD11b/CD18'inin artması EBNS ve GBNS için yüksek duyarlılık ve özgüllüktedir (10). CD11b ile sistemik inflamasyonun şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (10). Prematüre ve term yenidoğanlarda bakteriyel enfeksiyona cevap olarak salınımında belirgin artış olan CD64'ün erken ve geç yenidoğan sepsisi tanısında değişen duyarlılık ve özgüllükte olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (10).

Bakteri Genomlarının Ölçümü

Yenidoğan sepsisinin hızlı tanısında bakteri genom ölçümleri kullanılabilir (20). Klinik olarak sepsis şüphesi olan yenidoğanlarda polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR) sepsis tanısı ve antibiyotik tedavisine cevabın değerlendirilmesinde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (20). Yenidoğan sepsisinde kullanılan tanısal testler tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5. Yenidoğan Sepsisi Tanısal Testler (Kültür Tabanlı) (19)

Kültür tabanlı	Parametre	Örnekleme için en ideal koşullar	Yenidoğan sepsisi için uygulanabilirlik
Kan	Kültür	Semptomların başlangıcından sonraki 2 farklı zamanda alınmalı ve miktarı 0.5-1 mL olmalı	Bakteriyemi için altın standart
BOS	Kültür	Klinik olarak elverişli olduğunda, en az 1 ml BOS	Antimikrobiyal tedavinin en uygun hale getirilmesi
İdrar	Kültür	Yaşamın 72. Saatinden sonra, en az 1 mL idrar olmalı	EBNS için uygun değil; GBNS için potansiyel faydalı
Trakeal aspirat	Kültür	Yeni respiratuvar sistem enfeksiyonu başlangıcı endişesi	Genellikle kolonizasyon

Tablo 6. Yenidoğan Sepsisi Tanısal Testler (Kültür Bağımsız) (19)

Kültür bağımsız	Parametre	Örnekleme için en ideal koşullar	Yenidoğan sepsisi için uygulanabilirlik
İmmün fonksiyon	MHC II ve TNF α	Araştırmayla ilgili	Koriyoamniyonit ve sepsiste azalma
Nötrofil endeksleri	Nötropeni Mutlak nötrofil sayısı immatür nötrofil sayısı / total nötrofil oranı	Yaşamın ilk 12 saatinden sonra, gestasyonel yaş, doğum biçimi, rakım, arter-ven kan örneği, ve postnatal yaş	Sepsis için nötropeni lökositozdan daha iyi gösterge
Nötrofil belirteçleri	CD64	Enfeksiyondan 24 saat sonra artış, inceleme için 50 μ L kan gerekir	Optimal duyarlılık 2.38-3.62 arasında, spesifite, sensitivite, negatif prediktif değer
Trombosit sayısı	Trombositopeni ve trombositoz	Genellikle enfeksiyon başladıktan 72 saat sonra	Mantar enfeksiyonu ile ilişkili trombositopeni
BOS hücre sayısı	BOS lökosit sayısı	Normal aralığı 10-20 hücre/mm ³	Öngörülemeyen kültürle kanıtlanmış menenjit
BOS biyokimyası	BOS protein ve glikoz konsantrasyonları	Term yenidoğanlarda <0.1g/dl, pretermelerde serum glikozunun %70-80'i	Mantar menenjitinde artış; bakteriyel menenjit için düşük glukoz
Akut faz reaktanı– CRP	CRP	CRP değeri enfeksiyondan 8-24 saat sonra değerlendirilmeli	İyi Negatif prediktif değer
Akut faz reaktanı– prokalsitonin	Prokalsitonin	Enfeksiyondan 2-12 saat sonra prokalsitonin değerlendirilmeli	CRP'den daha iyi duyarlılık ama daha az özgünlük
Sepsis panel skorları	Çoklu laboratuvar testleri	Doğumdan 24 saat sonra	Antimikrobiyal tedavinin kesilmesi için

Sepsis düşünölen bir yenidoğanda, tam kan sayımı, CRP, kan kültürü istenmeli, LP yapılmalı, solunum sıkıntısı varsa akciğer grafisi çekilmeli ve ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (1,19,20). EBNS için antibiyotik başlanan bir bebekte sepsis için risk faktörleri yok, kültürler negatif ve tarama test sonuçları negatif ise ve klinik olarak sepsis olasılığı düşük görülüyorsa (24 saate kadar semptomlar azalır veya semptomlar ve klinik seyir enfeksiyon dışı bir durum ile uyumlu bulunursa) 48 saat sonunda antibiyotik kesilebilir (1). Fakat yenidoğanın fokal hastalık bulgusu var, LP bulguları normal değil, belirti ve bulgular 24 saatten uzun sürüyor, klinik seyir sepsisle uyumlu veya kültürde üreme varsa antibiyotik tedavisi 7-10 güne, menenjit eşlik ediyorsa 21-28 güne tamamlanmalıdır (1,19,20). Annede GBS kolonizasyonu, koriyoamniyonit, EMR, prematüre doğum gibi nedenlerle EBNS olasılığı bulunan yenidoğanların doğumda sepsis açısından taranması yararlı olmadığından, klinik belirtileri olmayan yenidoğanlarda, ilk 12-24 saatte tam kan sayımı ve CRP ile tarama yapılmalı, sepsis yönünden özellikle ilk 48 saat boyunca izlenmelidir (57,64).

Nozokomiyal enfeksiyonlar için kabul edilmiş yeterli bir sınıflama bulunmamaktadır. İlk defa 2000 yılında Belçika'da nozokomiyal sepsisin erken tanısında yenidoğanlar için nozokomiyal sepsis tahmini skorlama yöntemi ("NOSEP" skorlaması) geliştirilmiştir (65). Toplam 0-24 puan üzerinden yapılan bu skorlamada ≥ 11 puan alan olgularda sepsis tanısı olasılığı belirgin olarak artmaktadır. NOSEP skorlamasında skor puanı ≥ 14 ise pozitif tahmini değerin %100 olduğu gösterilmiştir (65). NOSEP skorlaması tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. NOSEP Skorlama Sistemi ve Değerlendirilmesi (65)

Tanısalbulgular	Puan	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
	%	%	%	%	%
CRP >14mg/L	5 puan	79	54	55	79
Nötrofil sayısı >%50	3 puan	74	46	49	72
Trombosit sayısı <150000	5 puan	44	70	51	64
TPN süresi ≥14gün	6 puan	47	85	69	69
Vücut ısı (aksiler) >38.2C	5 puan	40	84	63	66
NOSEP-1 skoru değerlendirilmesi (0-24)					
≥8 hafif riskli		95	43	54	93
≥11 riskli		60	84	72	75
≥14 ciddi riskli		26	100	100	66

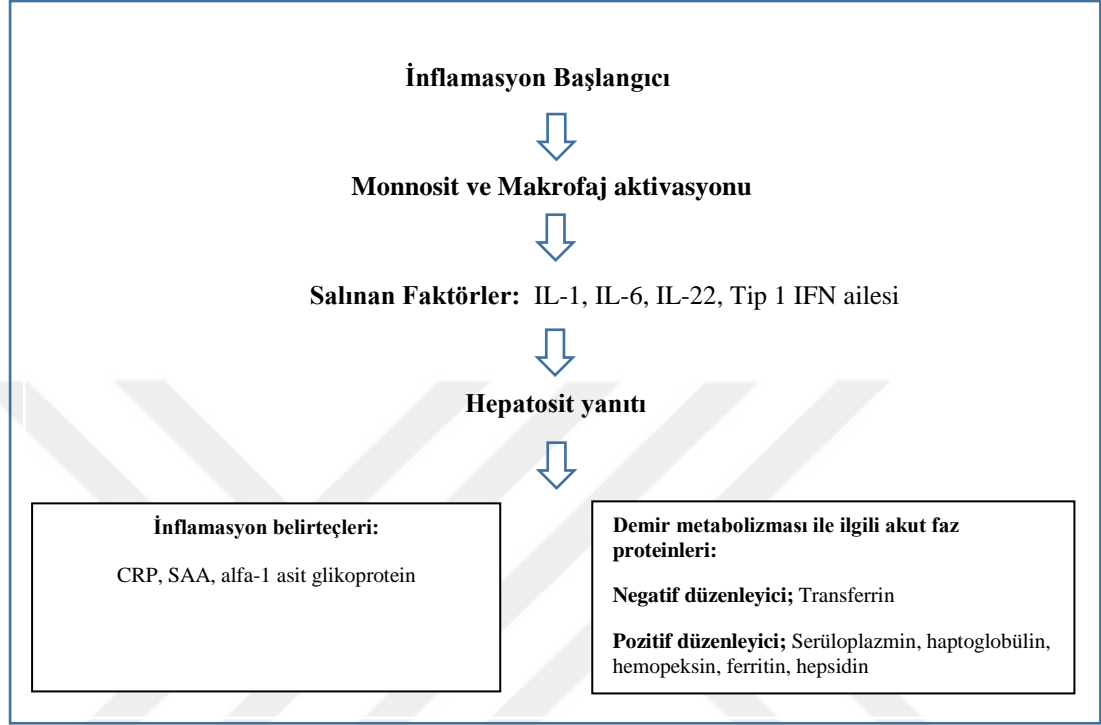
PPD: pozitif tahmini değer, NPD: negatif tahmini değer, CRP: C reaktif protein,
TPN: Total parenteral nutrisyon

2.2.7.1.3. Hepsidin

Son yıllarda keşfedilmiş peptid yapıda bir hormon olan hepsidin, ilk kez plazma ultrafiltratından elde edilmiştir. Önce ‘Liver-expressed antimicrobial peptide (LEAP-1) olarak adlandırılmıştır (71). Daha sonra karaciğer kaynaklı olması ve in vitro bakterisidal etkisinden dolayı adı hepsidin (hepatik bakterisidal protein) olarak değiştirilmiştir. Hepsidin sentezinin düzenlenmesinde etkili olan durumlar, inflamasyon, demir depoları, anemi ve hipoksidir (66).

Hepsidin demir metabolizmasının ana düzenleyicisidir (10,67-70). Aynı zamanda inflamatuvar yanıtta da rol oynayan ve miktarı inflamasyon sırasında artan bir akut faz reaktanıdır (10,70,71). Şekil 1’de inflamasyonda akut faz yanıtı gösterilmiştir (71). Hepsidin serumdaki referans aralığı prematüre yenidoğanlar için 33.0-71.3 ng/mL ve term yenidoğanlar için 55.3- 86.8 ng/mL iken kord kanında 55.3-86.8 ng/mL’dir. GBNS tanımlı yenidoğanlarda hepsidin seviyelerinde 4 kat artış

olduğu görülmüştür (71). Yenidoğan sepsisi tanısında 92.2 ng/mL hepsidin eşik değerinin duyarlılığı %76 özgüllüğü ise %100'dür (10).



Şekil 1: İnflamasyonda Akut Faz Yanıtı (71)

Hepsidin Yapısı

Hepsidin, ilk olarak 2001 yılında Park ve arkadaşları tarafından insan idrarında katyonik antimikrobiyaller araştırılırken bulunmuştur (11). Yine 2001 yılında Nicolas ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada demir metabolizması ile olan ilişkisi saptanmıştır (72).

Hepsidin 84 aminoasitlik preprohormon olarak sentezlenir. Bu 84 aminoasitten oluşan preprohormon eş zamanlı translasyon ile 60 aminoasitlik prohormon ve 25 aminoasitlik hepsidin formunu oluşturur (71). Kısaltılmış bir form olan 5'N terminal aminoasitten yoksun hepsidin 20 proteini antimikrobiyal etkinliğe sahiptir fakat demir regülasyonunda etkili değildir. Karaciğer hepsidin sentezinin ana bölgesidir, diğer organ ve hücrelere kıyasla hepatositlerde hepsidin antimikrobiyal peptit (HAMP) mRNA'sının daha yüksek konsantrasyonları gösterilmiştir. Çeşitli faktörler HAMP salınımını düzenlemektedir. Bunlar oksidatif

stres, antioksidan uyaranlar ve genetik faktörlerdir. Demir metabolizmasının ana düzenleyicisi hepsidin-ferroportin aksıdır. Bu aks enterositlerden demir absorpsiyonunu, ekstrasellüler alana demir sekestrasyonunu ve transplental demir taşınmasını düzenlemektedir (73-76). Büyük oranda karaciğerde üretilmekte olan hepsidin üriner sistemden atılır (66,67). İdrar ve serumda hepsidin düzeyi ELISA veya kitle spektrofotometresi ile ölçülebilmektedir (77-79). Hepsidin değerlerinin ölçümü, diurnal farklılık göstermektedir (79).

Hepsidin ve İnflamasyon

İnflamatuvar sitokinler özellikle IL-6, JAK-STAT3 (Janus kinaz-Signal transdüksiyon ve transkripsiyon aktivatörü 3) yoluyla hepsidin transkripsiyonunu düzenler. Hepsidin salınımının IL-6 aracılı olduğunu göstermek için yapılan bir çalışmada, genetiği değiştirilerek IL-6 salınımı bozulmuş farelerde *S.pneumonia* ve *İnfluenza A* enfeksiyonu sonrası hepsidin salınımının olmadığı gösterilmiştir (80). 2005 yılında yapılan bir çalışmada 10 sağlıklı gönüllüye lipopolisakkarid enjeksiyonu yapılarak oluşturulan insan endotoksemi modelinde, enjeksiyon sonrası 3 saatte IL-6 düzeylerinin, 6 saatte idrar hepsidin düzeylerinin arttığı bulunmuştur (81). Ayrıca *A grubu streptokoklar* veya *P. aeruginosa* ile oluşan akut faz reaksiyonunun IL-6 aracılı bir uyarılma ile monositlerde 20-80 kat fazla hepsidin salınımına yol açtığı gösterilmiştir (82,83). IL-1 ise hepsidin sentezini IL-6 aracılığıyla ve IL-6'dan bağımsız mekanizmalarla indükleyebilir. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-1'in hepsidin sentezini artırdığı bulunmuştur (84). Yapılan başka bir çalışmada ise IL1- β 'nin hepsidin salınımını uyardığı ve hipoferrinemi olan farelerde Sons of mothers against decapentaplegic 1/5/8 (SMAD1/5/8) yolunun uyarılması ile hepsidin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (17). Son yıllarda yapılan deneysel modellemelerde hepsidin promotörü üzerinde SMAD ve STAT3 transkripsiyon faktörleri arasında ilişki olduğu görülmüştür (85). Hepsidin promotörünün IL-6'ya yanıt vermesi için Bone morphogenic protein (BMP) sinyal aktivitesi gereklidir (85). İnflamasyon, demir/BMP sinyallerine en yüksek yanıtı verebilmek için hepsidin promotör duyarlılığını artırır (86). İnflamasyon sırasında düzeyi artan hepsidin, patojen mikroorganizmaların demir kullanımını azaltmaktadır (86). Deneysel çalışmalarda hepsidin ve hipoferrineminin immüniteye etkisi ortaya çıkarılmıştır. Birçok enfeksiyon sistemik inflamatuvar yanıt oluşturarak hipoferrinemi ve

hepsidin salınımını indükler. Hepatit B ve C virüsleri sistemik enflamatuvar yanıt oluşturmadıkları için hepsidini veya hipoferrinemi indüklememektedir (87). Hepsidin ve hipoferrininin koruyucu rolü genellikle az görülen *Vibrio Vulnificus* ve *Yersinia Enterocolitica* gibi siderofilik bakteriler için belirgindir, kalıtsal hemokromatozisi olan hastalarda hepsidin eksikliği nedeniyle bu enfeksiyonlar mortal seyredebilmektedir (88). Ayrıca deneysel hepsidin eksikliği oluşturulan farelerde *Vibrio Vulnificus* enfeksiyonlarında bakteriyeminin arttığı ve yaşam oranının azaldığı gösterilmiştir (89). İntrasellüler patojenler makrofajlarda bulunan hepsidin kaynaklı demir birikimi nedeni ile artmış patojeniteye sahip olabilirler. İnsan ve farelerde yapılmış olan iki çalışmada *Salmonella Typhi* veya *Salmonella Typhimurium*'un neden olduğu akut enfeksiyonun hepsidin salınımı ve hipoferrinemi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (90,91). IL-6'nın östrojen ilişkili reseptör aracılığı ile de hepsidin transkripsiyonunu düzenlediği yeni bir mekanizma tanımlanmıştır (86). Hepsidin aracılı ferroportin azalmasına ek olarak, Toll like reseptör (TLR) 2/6 ligandları ve TLR 4 ligandları tarafından indüklenen akut hipoferrinemide hepsidinden bağımsız olarak ferroportinin transkripsiyonu azalmaktadır (10,92,93).

İnsanda kronik böbrek yetmezliğine bağlı renal anemide, periton diyalizi hastalarında, selülit tanılı hastalarda, kronik hepatit C tanılı hastalarda hepsidin düzeyleri ölçülmüş olmasına karşın yenidoğan döneminde hepsidin sepsis ile ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (94-96).

2.2.8 AYIRICI TANI

Yenidoğan sepsisi ayırıcı tanısında; yenidoğanın geçici takipnesi, respiratuvar distres sendromu, mekonyum aspirasyonu, intrakraniyal hemoraji, hipoksik iskemik ensefalopati, prematüre apnesi, konjenital kalp hastalığı, metabolik hastalıklar, intestinal obstrüksiyon, gastrik perforasyon, nekrotizan enterokolit (NEK) gibi klinik tablolar göz önünde bulundurulmalıdır (97).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular ve Çalışma Planı

Bu çalışma kontrollü bir klinik araştırma olup olgular prospektif olarak toplanmıştır. Çalışma öncesi Dumlupınar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (18.01.2017 tarih ve 2017-03 sayılı karar). Çalışma T.C Sağlık Bakanlığı DPÜ Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Şubat 2017-Eylül 2017 tarihleri arasında doğan yenidoğanlarda yapıldı. Çalışmaya 11 sepsis tanılı term yenidoğan, 19 sepsis tanılı prematüre yenidoğan, 11 sağlıklı term yenidoğan ve 19 sağlıklı prematüre yenidoğan dahil edildi. 37. gestasyonel haftadan önce doğan yenidoğanlar prematüre, 38-42. gestasyonel hafta arasında doğan yenidoğanlar term yenidoğan grubunu oluşturdu. Çalışmaya alınan yenidoğanların ebeveynlerine aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Çalışma gruplarına konjenital anomalisi, perinatal asfiksisi, intrakraniyal kanaması olan ve kan transfüzyonu alan yenidoğanlar dahil edilmedi.

3.1.1. Term Kontrol Grubu: Çalışma kriterlerine uygun, fizyolojik yenidoğan sarılığı nedeniyle polikliniğe başvuran term yenidoğanlardan yenidoğan sarılığı tanısı için kan tetkikleri alınırken ailenin onamı alınarak, tam kan sayımı, CRP, IL-6 ve serum hepsidin düzeyi için de kan alındı.

3.1.2. Prematüre Kontrol Grubu: Çalışma kriterlerine uygun, fizyolojik yenidoğan sarılığı nedeniyle polikliniğe başvuran prematüre yenidoğanlardan yenidoğan sarılığı tanısı için kan tetkikleri alınırken ailenin onamı alınarak, tam kan sayımı, CRP, IL-6 ve serum hepsidin düzeyi için de kan alındı.

3.1.3. Prematüre Sepsis Tanılı Grup: Klinik ve laboratuvar verilere göre sepsis tanısı konulan prematüre yenidoğanlardan rutin tetkikleri için kan alınırken ailenin onamı alınarak, tam kan sayımı, CRP, IL-6 ve serum hepsidin düzeyi için de kan alındı.

3.1.4. Term Sepsis Tanılı Grup: Klinik ve laboratuvar verilere göre sepsis tanısı konulan term yenidoğanlardan rutin tetkikleri için kan alınırken ailenin onamı alınarak, tam kan sayımı, CRP, IL-6 ve serum hepsidin düzeyi için de kan alındı.

3.2. Örnekler

Çalışma kriterlerine uygun yenidoğanlardan tarama testi için kan alınırken; tam kan sayımı için; 1 cc venöz kan EDTA'lı tüpe alınarak 30 dk içinde çalıştırıldı, serum CRP, IL-6 ve hepsidin düzeyi için 2 cc venöz kan biyokimya tüpüne alınarak 4000/dk devirde +4 °C'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı, ayrılan serumlar, çalışılmaya kadar -20 °C de muhafaza edildi.

3.3. Hematolojik ve Biyokimyasal Ölçümler

Alınan venöz kan örneklerinde tam kan sayımı, CRP, IL-6, hepsidin düzeyleri çalışıldı. Tam kan sayımı Beckman Coulter LH 780 Gen-S otomatize hematoloji cihazı ile orjinal reaktifler kullanılarak yapıldı (Beckman Coulter. Miami, FL, USA). Serum hepsidin ve IL-6 düzeyleri ELİSA prensibine dayalı mikropate okuyucu ile ölçüldü (BMG Labtech Spectrostar Nano, GmbH, Ortenberg, Germany). Serum CRP düzeyleri turbidimetrik metoda dayalı Beckman Coulter AU680 cihazı ile ölçüldü (Beckman Coulter, Miami, FL, USA).

3.4. İstatistiksel İncelemeler

Elde edilen tüm veriler istatikselsel olarak değerlendirildi. İstatikselsel analiz için SPSS 23.0 for Windows programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Gruplarda karşılaştırmalar ki kare, student t-testi ve pearson korelasyon ile yapılmıştır. İstatikselsel anlamlılık düzeyini belirlemek için, %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olgu Bilgileri

Çalışmaya toplam 60 yenidoğan bebek alındı. Bebeklerin 31'i erkek, 29'u kız idi. Bunların 11'i term sağlıklı yenidoğan, 19'u prematüre sağlıklı yenidoğan, 11'i term sepsis tanılı yenidoğan ve 19'u prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubundaydılar.

Çalışmada yer alan term sağlıklı yenidoğan ve term sepsis tanılı yenidoğan bebeklere ait demografik verileri ve örnekleme günleri arasında ilişki yapılan ki-kare analizi ile incelenmiştir.

Term sağlıklı yenidoğan grubunda gestasyonel yaş 38-40 hafta aralığında değişirken, term sepsis tanılı yenidoğan grubunda gestasyonel yaşın 38-41 hafta aralığında olduğu saptandı.

Term sağlıklı yenidoğan grubu ve term sepsis tanılı yenidoğan grubunun doğum ağırlığının birbirlerine benzer değerlere sahip olduğu saptandı. Term sağlıklı yenidoğan grubu ile term sepsis tanılı yenidoğan grubu arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Term sağlıklı yenidoğan grubunda doğum ağırlığı 2110-3550 gram aralığında değişirken, term sepsis tanılı yenidoğan grubunda doğum ağırlığının 1530-4400 gram aralığında olduğu saptandı.

Term sağlıklı yenidoğan grubunun, 5'i kız, 6'sı erkek, term sepsis tanılı yenidoğan grubunun, 5'i kız, 6'sı erkek idi.

Term sağlıklı yenidoğan grubunun 6'sının doğum şekli C/S iken, term sepsis tanılı yenidoğan grubunun 8'inin doğum şeklinin C/S olduğu saptandı. Term sağlıklı yenidoğan grubu ile term sepsis tanılı yenidoğan grubu arasında doğum şekli açısından istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Term sağlıklı yenidoğan grubunda örnekleme günleri 1-21 gün aralığında değişirken, term sepsis tanılı yenidoğan grubunda örnekleme günlerinin 1-26 gün aralığında olduğu saptandı. Term sağlıklı yenidoğan grubu ile term sepsis tanılı yenidoğan grubu arasında örnekleme günleri açısından istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Bulguların ortaya çıkış zamanına göre değerlendirildiğinde; term sepsis tanımlı yenidoğan grubunu oluşturan 11 olgunun, 4'ünün EBNS, 7'sinin ise GBNS olduğu saptandı. (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışmada Yer Alan Term Bebeklere Ait Demografik Verileri ve Örnekleme Günleri

Çalışma Grubu		Term-sağlıklı (n: 11)	Term-sepsis (n: 11)	χ^2 ve p
Gestasyon Yaşı (Hafta)	Ort \pm Std	38,55 \pm 0,82	38,73 \pm 1,10	χ^2 :18,89 p:0,031
	Min-Max	38-40	38-41	
Doğum Ağırlığı(gr)	Ort \pm Std	3046,73 \pm 518,10	3227,27 \pm 723,19	χ^2 :11,54 p:0,744
	Min-Max	2110-3550	1530-4400	
Boy (cm)	Ort \pm Std	50,09 \pm 2,74	49,91 \pm 3,75	χ^2 :12,59 p:0,515
	Min-Max	43-54	42-56	
Baş Çevresi (cm)	Ort \pm Std	34,00 \pm 2,05	34,27 \pm 2,53	χ^2 :8,39 p:0,319
	Min-Max	31-36	30-38	
Cinsiyet	Kız	5 (%22,73)	5 (%22,73)	χ^2 :16,79 p:0,002
	Erkek	6(%27,27)	6(%27,27)	
Doğum Şekli	C/S	6(%27,27)	8(%36,36)	χ^2 :21,35 p:0,447
	SVY	5 (%8,33)	3(%13,64)	
Örnekleme Günleri	Ort \pm Std	3,55 \pm 5,99	8,36 \pm 8,74	χ^2 :10,75 p:0,077
	Min-Max	1-21	1-26	

Çalışmada yer alan prematüre sağlıklı yenidoğan ve prematüre sepsis tanımlı yenidoğan bebeklere ait demografik verileri ve örnekleme günleri arasında ilişki yapılan ki-kare analizi ile incelenmiştir. Prematüre sağlıklı yenidoğan grubunda gestasyonel yaş 25-36 hafta aralığında değişirken, prematüre sepsis tanımlı yenidoğan grubunda gestasyonel yaşın 27-36 hafta aralığında olduğu saptandı.

Prematüre sağlıklı yenidoğan grubu ve prematüre sepsis tanımlı yenidoğan grubunun doğum ağırlığının birbirlerine benzer değerlere sahip olduğu saptandı. Prematüre sağlıklı yenidoğan grubu ile prematüre sepsis tanımlı yenidoğan grubu arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05). Prematüre sağlıklı yenidoğan grubunda doğum ağırlığı 890-3210 gram

aralığında değişirken, prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunda doğum ağırlığının 725-2695 gram aralığında olduğu saptandı.

Prematüre sağlıklı yenidoğan grubunun 12'sinin kız, 7'sinin erkek olduğu, prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunun 7'sinin kız, 12'sinin erkek olduğu tespit edildi. Prematüre sağlıklı yenidoğan grubu ile prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Prematüre sağlıklı yenidoğan grubunun 17'sinin doğum şekli C/S iken, prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunun 17'sinin doğum şeklinin C/S olduğu saptandı. Prematüre sağlıklı yenidoğan grubu ile prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubu arasında doğum şekli açısından istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Prematüre sağlıklı yenidoğan grubunda örnekleme günleri 1-24 gün aralığında değişirken, prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunda örnekleme günlerinin 1-37 gün aralığında olduğu saptandı. Prematüre sağlıklı yenidoğan grubu ile prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubu arasında örnekleme günleri açısından istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Bulguların ortaya çıkış zamanına göre değerlendirildiğinde; Prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunu oluşturan 19 olgunun, 5'inin EBNS, 11'nin GBNS, 3'ünün ise ÇGBNS olduğu saptandı. (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmada Yer Alan Prematüre Bebeklere Ait Demografik Verileri ve Örnekleme Günleri

Çalışma Grubu		Prematüre sağlıklı (n: 19)	Prematüre sepsis (n: 19)	χ^2 ve p
Gestasyon Yaşı (Hafta)	Ort \pm Std	32,42 \pm 3,11	31,21 \pm 3,12	χ^2 :12,80 p:0,026
	Min-Max	25-36	27-36	
Doğum Ağırlığı(gr)	Ort \pm Std	2011,32 \pm 632,15	1458,68 \pm 627,06	χ^2 :10,17 p:0,788
	Min-Max	890-3210	725-2695	
Boy (cm)	Ort \pm Std	44,37 \pm 4,49	40,37 \pm 5,73	χ^2 :12,28 p:0,237
	Min-Max	36-50	31-51	
Baş Çevresi (cm)	Ort \pm Std	30,39 \pm 3,28	29,00 \pm 2,75	χ^2 :6,30 p:0,116
	Min-Max	25-36	25-33	
Cinsiyet	Kız	12 (%31,58)	7(%18,42)	χ^2 :15,39 p:0,001
	Erkek	7(%18,42)	12 (%31,58)	
Doğum Şekli	C/S	17(%44,74)	17(%28,33)	χ^2 :13,45 p:0,290
	Normal	2 (%5,26)	2 (%5,26)	
Örnekleme Günleri	Ort \pm Std	6,37 \pm 6,87	15,53 \pm 11,69	χ^2 :19,18 p:0,121
	Min-Max	1-24	1-37	

4.2. Hematolojik, Biyokimyasal Parametreler ve Hepsidin Sonuçları

Çalışmada yer alan term sağlıklı yenidoğan ve term sepsis tanılı yenidoğan gruplarının CRP, IL-6 ve hepsidin verileri bağımsız t testi ile analiz edilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 10'da gösterilmiştir. Buna göre hepsidin değeri term sepsis tanılı yenidoğan grubunda ortalama 926,34 \pm 303,00 ng/ml değerinde olurken, term sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama 401,23 \pm 92,07 ng/ml değerinde olduğu görüldü. Term sağlıklı yenidoğan ve term sepsis tanılı yenidoğan gruplarının hepsidin düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,05).

Term sağlıklı yenidoğan grubunun CRP değeri ortalaması 1,42 \pm 1,27 mg/dL olurken, term sepsis tanılı yenidoğan grubunun ortalaması 114,74 \pm 75,22 mg/dL olduğu tespit edildi. Term sağlıklı yenidoğan ve term sepsis tanılı yenidoğan

gruplarının CRP düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Term sağlıklı yenidoğan grubunun IL-6 değeri ortalaması $15,63\pm 11,56$ pg/ml olurken, term sepsis tanılı yenidoğan grubunun ortalaması $83,08\pm 43,94$ pg/ml olduğu tespit edildi. Term sağlıklı yenidoğan ve term sepsis tanılı yenidoğan gruplarının IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 10. Çalışmadaki Term Sağlıklı ve Term Sepsis Tanılı Grupların CRP, IL-6 ve Hepsidin verileri

Çalışma Grubu		Term-sağlıklı (n: 11)	Term-sepsis (n: 11)	T testi ve p
Hepsidin (ng/mL)	Ort \pm Std	401,23 \pm 92,07	926,34 \pm 303,00	t: 1,219 p: 0,001
	Min-Max	263,45-588,26	530,46-1356,56	
CRP (mg/dL)	Ort \pm Std	1,42 \pm 1,27	114,74 \pm 75,22	t: 1,874 p: 0,021
	Min-Max	0,2-3,8	42,1-293,6	
IL-6 (pg/mL)	Ort \pm Std	15,63 \pm 11,56	83,08 \pm 43,94	t: 1,175 p: 0,014
	Min-Max	0,005-34,69	56,25-178,85	

Çalışmada yer alan prematüre sağlıklı yenidoğan ve prematüre sepsis tanılı yenidoğan gruplarının CRP, IL-6 ve hepsidin verileri bağımsız t testi ile analiz edilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 11’de gösterilmiştir. Buna göre hepsidin değeri prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunda ortalama $1223,22\pm 370,39$ ng/mL değerinde olurken, prematüre sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama $415,12\pm 107,99$ ng/mL değerinde olduğu görüldü. Prematüre sağlıklı yenidoğan ve prematüre sepsis tanılı yenidoğan gruplarının hepsidin düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Prematüre sağlıklı yenidoğan grubunun CRP değeri ortalaması $0,46\pm 0,56$ mg/dL olurken, prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunun ortalaması $137,72\pm 77,54$ mg/dL olduğu tespit edildi. Prematüre sağlıklı yenidoğan ve prematüre sepsis tanılı yenidoğan grupların CRP düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Prematüre sağlıklı yenidoğan grubunun IL-6 değeri ortalaması $17,28\pm 11,99$ pg/mL olurken, prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunun ortalaması $82,38\pm 50,45$

pg/mL olduğu tespit edildi. Prematüre sağlıklı yenidoğan ve prematüre sepsis tanıli yenidoğan grupların IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 11. Çalışmadaki Prematüre Sağlıklı ve Prematüre Sepsis Tanılı Grupların CRP, IL-6 ve Hepsidin Verileri

Çalışma Grubu		Prematüre sağlıklı (n: 19)	Prematüre sepsis (n: 19)	T testi ve p
Hepsidin (ng/mL)	Ort ±Std	415,12±107,99	1223,22±370,39	t: 2,018 p: 0,002
	Min-Max	203,95-592,43	690,26-1802,31	
CRP (mg/dl)	Ort ±Std	0,46±0,56	137,72±77,54	t: 1,663 p: 0,011
	Min-Max	0,1-2	54,3-260,7	
IL-6 (pg/mL)	Ort ±Std	17,28±11,99	82,38±50,45	t: 1,753 p: 0,003
	Min-Max	2,74-48,71	23,59-187,1	

Çalışmada yer alan term sağlıklı yenidoğan ve term sepsis tanıli yenidoğan grupların hemoglobin, Hct, beyaz küre sayısı, MCV (mean corpuscular volum), trombosit sayısı ve kan kültürü verileri bağımsız t testi ile analiz edilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 12’de gösterilmiştir.

Hemoglobin değeri term sepsis tanıli yenidoğan grubunda ortalama 14,12±2,39 g/dl değerinde olurken, term sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama 17,40±2,26 g/dl değerinde olduğu görüldü. Term sağlıklı yenidoğan ve term sepsis tanıli yenidoğan gruplarının hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Term sağlıklı yenidoğan grubunun Hct değeri ortalaması %53,86±1 1,18 olurken, term sepsis tanıli yenidoğan grubunun ortalaması %40,89±6,67 olduğu tespit edildi. Term sağlıklı yenidoğan ve term sepsis tanıli yenidoğan grupların Hct düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Term sağlıklı yenidoğan grubunun beyaz küre sayısı ortalaması 14497,3±5484,5 μ l olurken, term sepsis tanıli yenidoğan grubunun beyaz küre sayısı ortalaması 16324,5±7277,4 μ l olduğu tespit edildi. Term sağlıklı yenidoğan ve term sepsis tanıli yenidoğan grupların beyaz küre sayıları arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Term sağlıklı yenidoğan grubunun MCV değeri ortalaması 107,64±5,31 fL olurken, term sepsis tanımlı yenidoğan grubunun ortalaması 99,42±3,66 fL olduğu tespit edildi. Term sağlıklı yenidoğan ve term sepsis tanımlı yenidoğan grupların MCV değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Term sağlıklı yenidoğan grubunun trombosit sayısı ortalaması 284909±109838/mm³ olurken, term sepsis tanımlı yenidoğan grubunun trombosit sayısı ortalaması 387818,2±151220,9/mm³ olduğu tespit edildi. Term sağlıklı yenidoğan ve term sepsis tanımlı yenidoğan grupların trombosit sayısı arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 12. Çalışmadaki Term Sağlıklı ve Term Sepsis Tanımlı Grupların Biyokimya ve Kan Kültür Verileri

Çalışma Grubu		Term-sağlıklı (n: 11)	Term-sepsis (n: 11)	T testi ve p
Hemoglobin (g/dL)	Ort ±Std	17,40±2,26	14,12±2,39	t: 2,159 p: 0,024
	Min-Max	13,6-20,5	11,9-18,6	
Hct (%)	Ort ±Std	53,86±11,18	40,89±6,67	t: -2,576 p: 0,012
	Min-Max	39,2-63,9	34,5-52,6	
Beyaz Küre (µl)	Ort ±Std	14497,3±5484,5	16324,5±7277,4	t: -2,301 p: 0,847
	Min-Max	5250-25260	900-24420	
MCV (fL)	Ort ±Std	107,64±5,31	99,42±3,66	t: 1,578 p: 0,452
	Min-Max	99,5-114,4	93,9-106,6	
Trombosit (/mm³)	Ort ±Std	284909±109838	387818,2±151220,9	t: -2,208 p: 0,046
	Min-Max	155000-572000	189000-616000	
Kültür	Üreme Var	-	4 (%6,67)	
	Üreme Yok	-	7(%11,67)	

Çalışmada yer alan prematüre sağlıklı yenidoğan ve prematüre sepsis tanımlı yenidoğan gruplarının hemoglobin, Hct, beyaz küre sayısı, MCV, trombosit sayısı ve kan kültürü verileri bağımsız t testi ile analiz edilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 13’de gösterilmiştir.

Hemoglobin değeri prematüre sepsis tanımlı yenidoğan grubunda ortalama 13,14±2,55 g/dL değerinde olurken, prematüre sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama

15,02±2,82 g/dL değerinde olduğu görüldü. Prematüre sağlıklı yenidoğan ve prematüre sepsis tanılı yenidoğan grupların hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Prematüre sağlıklı yenidoğan grubunun Hct değeri ortalaması %42,73±8,51 olurken, prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunun ortalaması %36,83±7,66 olduğu tespit edildi. Prematüre sağlıklı yenidoğan ve prematüre sepsis tanılı yenidoğan grupların Hct düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Prematüre sağlıklı yenidoğan grubunun beyaz küre sayısı ortalaması 12411,05±3960,84 μ l olurken, prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunun beyaz küre sayısı ortalaması 17272,63±11554,82 μ l olduğu tespit edildi. Prematüre sağlıklı yenidoğan ve prematüre sepsis tanılı yenidoğan gruplarının beyaz küre düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Prematüre sağlıklı yenidoğan grubunun MCV değeri ortalaması 104,80±7,04 fL olurken, prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunun ortalaması 95,57±8,30 fL olduğu tespit edildi. Prematüre sağlıklı yenidoğan ve prematüre sepsis tanılı yenidoğan gruplarının MCV düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

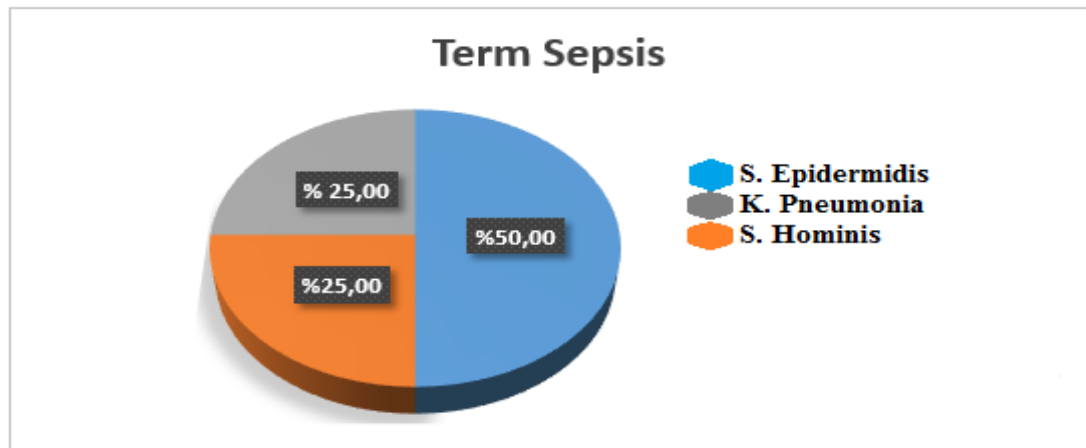
Prematüre sağlıklı yenidoğan grubunun trombosit sayısı ortalaması 369105,2±196195,7/mm³ olurken, prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunun trombosit sayısı ortalaması 267842,1±216644,9/mm³ olduğu tespit edildi. Prematüre sağlıklı yenidoğan ve prematüre sepsis tanılı yenidoğan grupların trombosit sayısı arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 13. Çalışmadaki Prematüre Sağlıklı ve Prematüre Sepsis Tanılı Grupların Biyokimya ve Kan Kültür Verileri

Çalışma Grubu		Prematür-sağlıklı (n: 19)	Prematür-sepsis (n: 19)	T testi ve p
Hemoglobin (g/dL)	Ort ±Std	15,02±2,82	13,14±2,55	t: 1,985 p: 0,032
	Min-Max	10,4-20,0	8,9-16,8	
Hct (%)	Ort ±Std	42,73±8,51	36,83±7,66	t: -1,124 p: 0,039
	Min-Max	30,6-57,4	27,5-54,9	
Beyaz Küre (µl)	Ort ±Std	12411,05±3960,84	17272,63±11554,82	t: -2,748 p: 0,589
	Min-Max	7500-21470	7000-57690	
MCV (fL)	Ort ±Std	104,80±7,04	95,57±8,30	t: -2,741 p: 0,421
	Min-Max	92,7-119,9	79,7-115,9	
Trombosit (/mm ³)	Ort ±Std	369105,2±196195,7	267842,1±216644,9	t: 3,125 p: 0,042
	Min-Max	151000-781000	21000-689000	
Kültür	Üreme Var	-	12 (%20,0)	
	Üreme Yok	-	7(%11,67)	

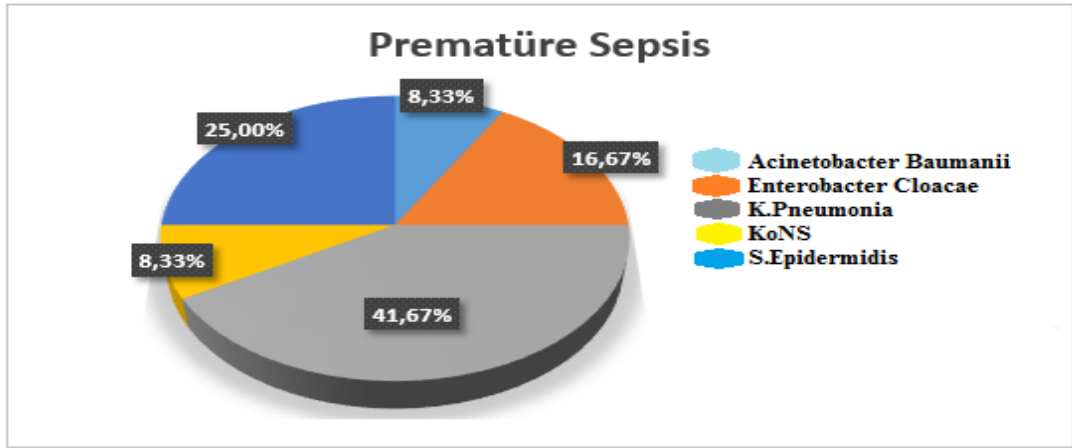
Term sepsis tanılı yenidoğan grubunda bulunan 11 bebeğin 4'ünde, kan kültüründe üreme olduğu tespit edildi. Bu grupta üreyen bakterilerden ikisinin *Staphylococcus Epidermidis*, birinin *Klebsiella Pneumonia* ve birinin *Staphylococcus Hominis* olduğu saptandı. (Grafik 1)

Grafik 1. Term Sepsis Grubunda Üreyen Bakteriler



Prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunda bulunan 19 bebeğin 12'sinde kan kültüründe üreme olduğu tespit edildi. Bu grupta üreyen bakterilerden üçünün *Staphylococcus Epidermidis*, beşinin *Klebsiella Pneumonia*, ikisinin *Enterobacter Cloacae*, birinin *Acinetobacter Baumanii* ve birinin ise *KoNS* olduğu saptandı (Grafik 2).

Grafik 2. Prematüre Sepsis Grubunda Üreyen Bakteriler



4.3. Hepsidin Düzeylerinin Demografik Parametreler ile Biyokimya Değerleri Arasındaki İlişkileri

4.3.1. Term Sağlıklı ve Term Sepsis Tanılı Yenidoğanlarda Hepsidin Düzeylerinin Demografik Parametreler ile Biyokimya Değerleri Arasındaki İlişkileri

Term sağlıklı ve term sepsis tanılı yenidoğan hepsidin düzeylerinin demografik parametreler ile biyokimya değerleri arasındaki ilişkileri aşağıdaki tablo 14'de gösterilmektedir.

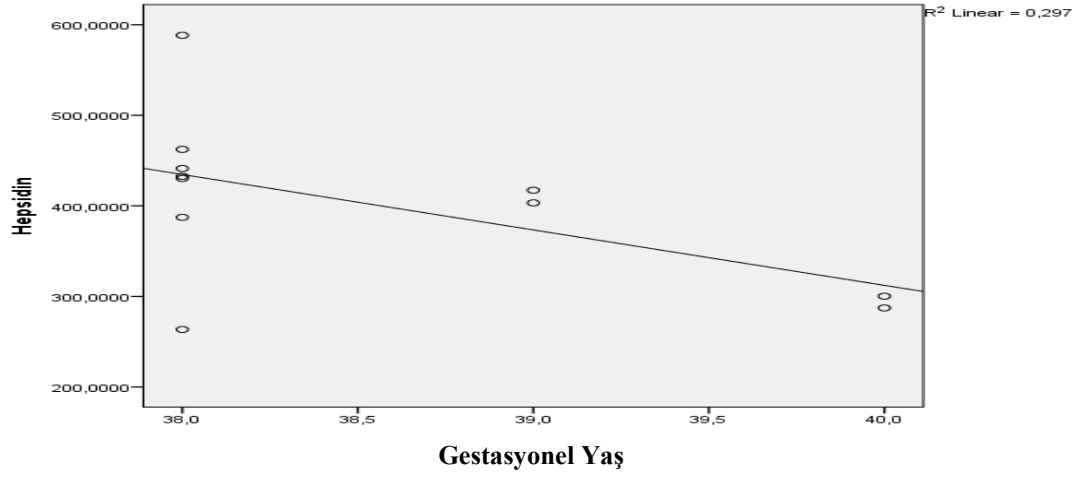
Term sağlıklı ve term sepsis tanılı yenidoğanlarda hepsidin düzeylerinin demografik parametreler ile biyokimya değerleri arasındaki ilişkileri yapılan pearson korelasyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonucunda; term sağlıklı bebeklerde hepsidin düzeyi ile doğum ağırlığı, beyaz küre sayısı, hemoglobin, Hct, trombosit sayısı, IL-6 ve CRP arasında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Term sepsis tanımlı yenidoğanlarda ise hepsidin düzeyi ile beyaz küre sayısı, hemoglobin, Hct, trombosit sayısı, IL-6 ve CRP arasında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir ($p<0,05$).

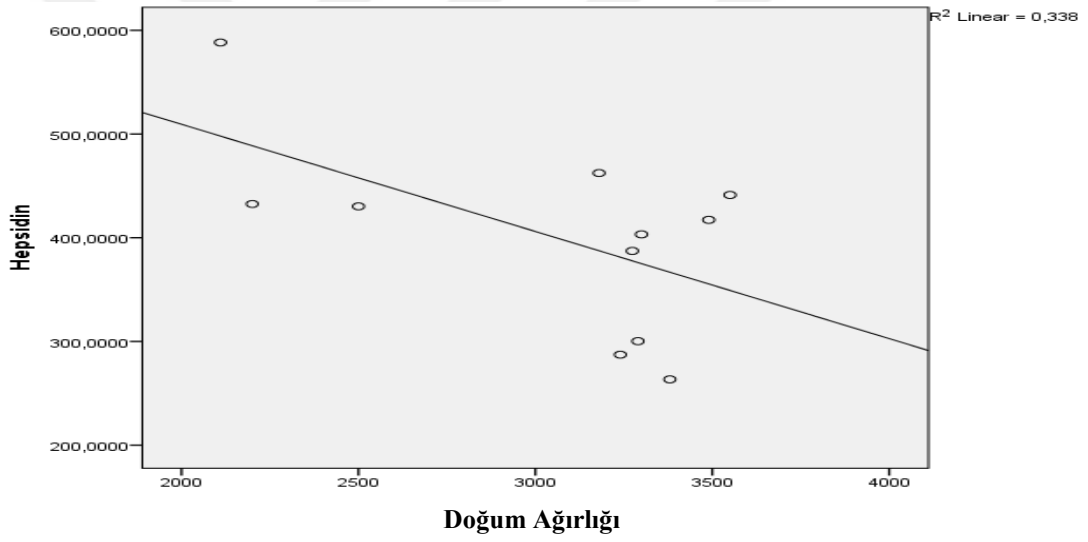
Tablo 14. Term Sağlıklı ve Term Sepsis Tanımlı Yenidoğan Gruplarında Hepsidin Düzeylerinin Demografik Parametreler ile Arasındaki Korelasyon

		Term-sağlıklı (n: 11)	Korelasyon Değeri ve p değeri	Term-sepsis (n: 11)	Korelasyon Değeri ve p değeri
Gestasyon Yaşı	Ort ±Std	38,55±0,82	r= 0,318 p=0,101	38,73±1,10	r= 0,081 p=0,212
	Min-Max	38-40		38-41	
Doğum Ağırlığı	Ort ±Std	3046,73±518,10	r=0,315 p=0,015	3227,27±723,19	r=0,040 p=0,110
	Min-Max	2110-3550		1530-4400	
Örnekleme günü	Ort ±Std	3,55±5,99	r=0,290 p=0,158	8,36±8,74	r=0,803 p=0,147
	Min-Max	1-21		1-26	
	Min-Max	0,2-3,8		42,1-293,6	
Beyaz Küre (μl)	Ort ±Std	14497,3±5484,5	r=0,555 p=0,001	16324,5±7277,4	r=0,203 p=0,016
	Min-Max	5250-25260		900-24420	
Hemoglobin (mg/dL)	Ort ±Std	17,40±2,26	r=0,794 p=0,011	14,12±2,39	r=0,410 p=0,024
	Min-Max	13,6-20,5		11,9-18,6	
Hct (%)	Ort ±Std	53,86±11,18	r=0,481 p=0,033	40,89±6,67	r=0,395 p=0,029
	Min-Max	39,2-63,9		34,5-52,6	
MCV (fL)	Ort ±Std	107,64±5,31	r=-0,458 p=0,207	99,42±3,66	r=0,359 p=0,194
	Min-Max	99,5-114,4		93,9-106,6	
Trombosit (/mm³)	Ort ±Std	284909±109838	r=0,098 p=0,011	387818,2±151220,9	r=0,106 p=0,038
	Min-Max	155000-572000		189000-616000	
IL-6	Ort ±Std	15,63±11,56	r=0,858 p=0,001	83,08±43,94	r=0,059 p=0,004
	Min-Max	0,005-34,69		56,25-178,85	
CRP(mg/dL)	Ort ±Std	1,42±1,27	r=0,672 p=0,021	114,74±75,22	r=0,689 p=0,002
	Min-Max	0,2-3,8		42,1-293,6	

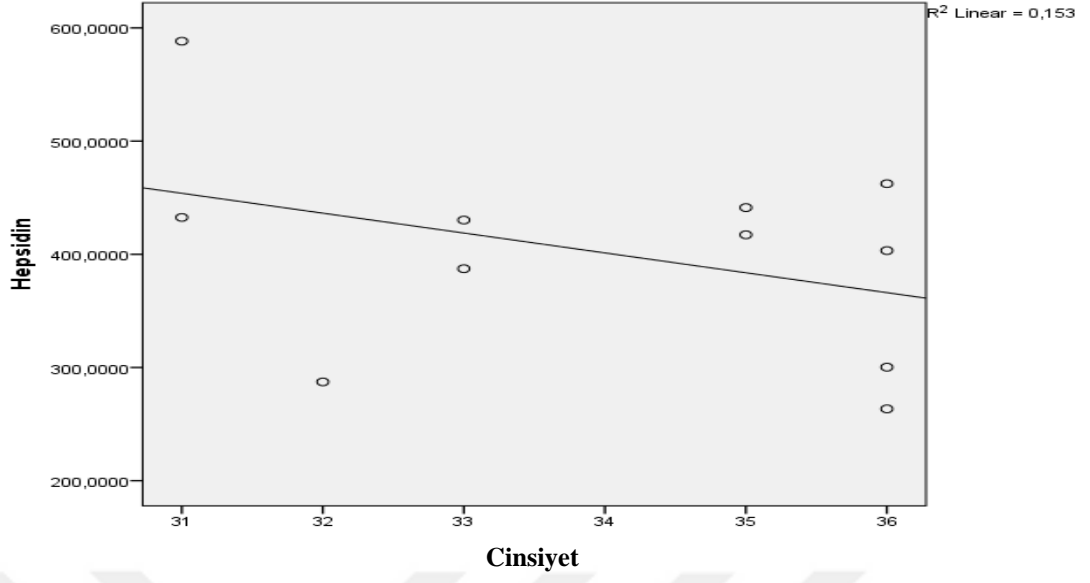
Term sağlıklı yenidoğan grubunda hepsidin düzeylerinin gestasyonel yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, örnekleme günü, beyaz küre sayısı, hemoglobin, Hct, MCV, trombosit sayısı, IL-6 ve CRP değerleri arasındaki korelasyon şekilleri aşığıda gösterilmektedir (Şekil 2-12).



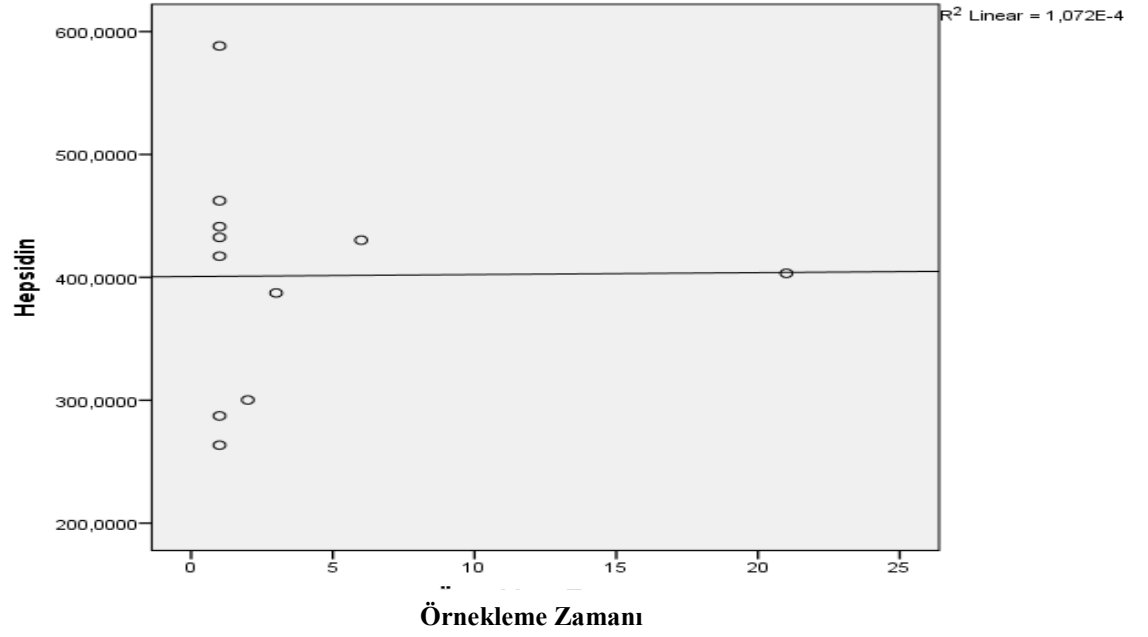
Şekil 2. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Gestasyonel Yaş İle Korelasyonu



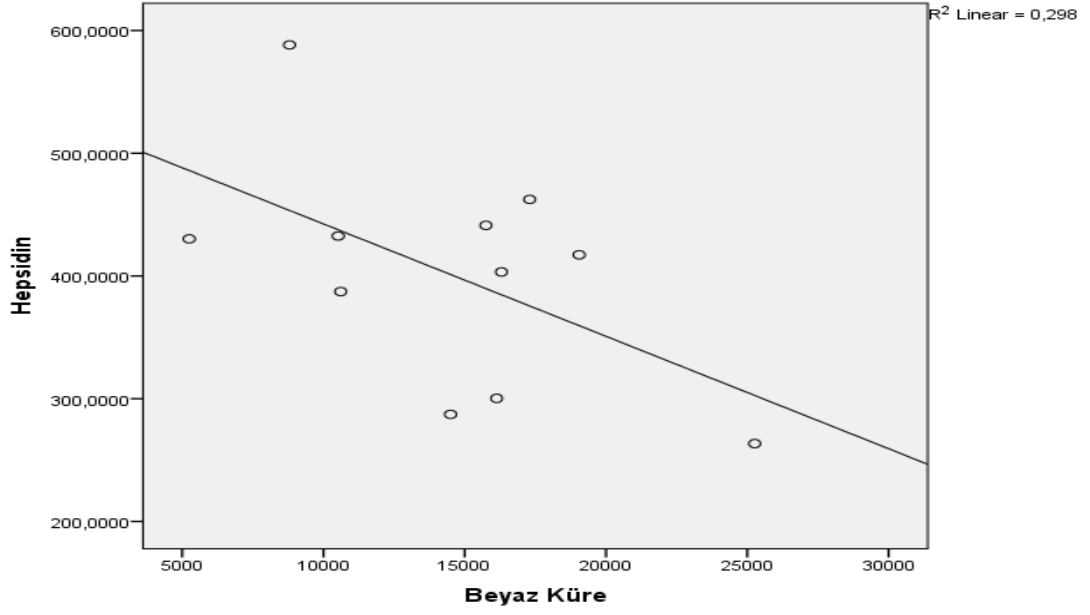
Şekil 3. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Doğum Ağırlığı İle Korelasyonu



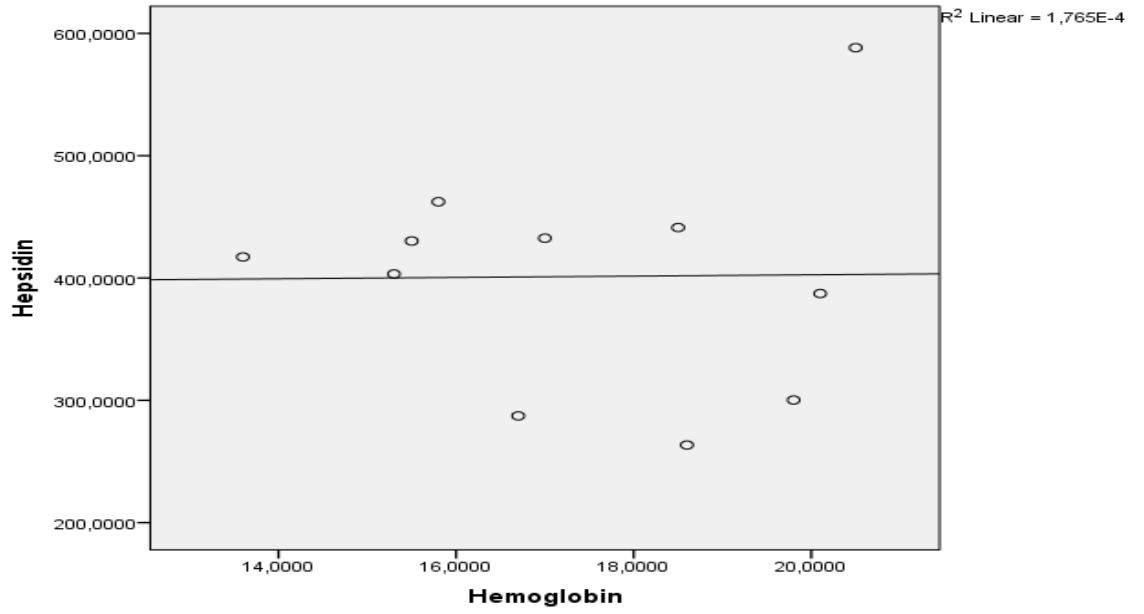
Şekil 4. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Cinsiyet İle Korelasyonu



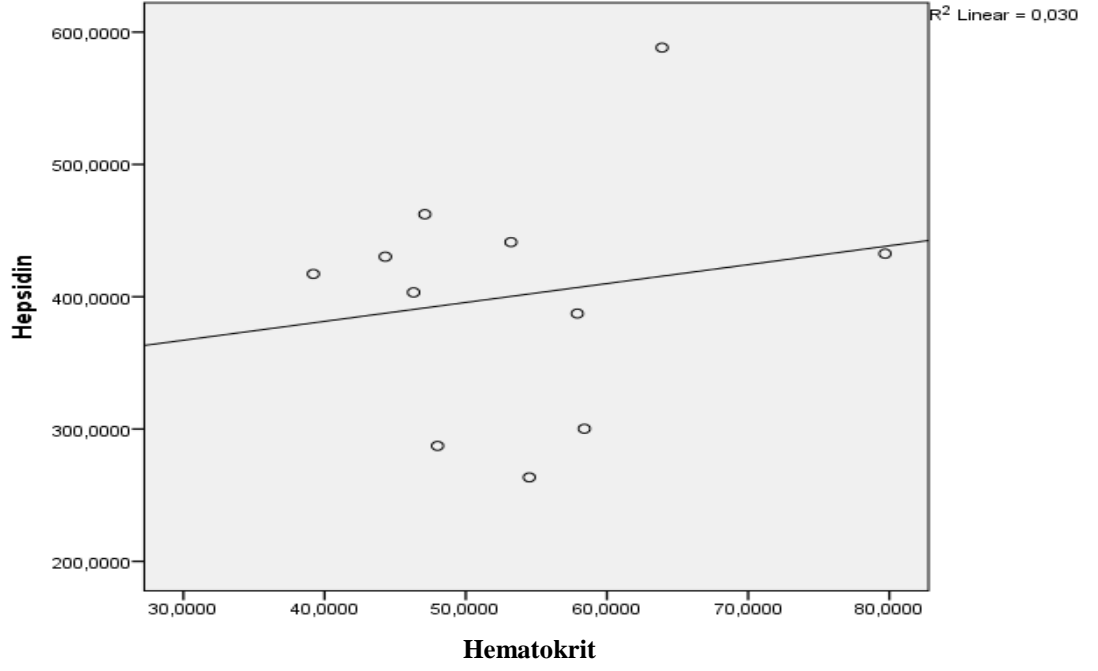
Şekil 5. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Örnekleme Zamanı İle Korelasyonu



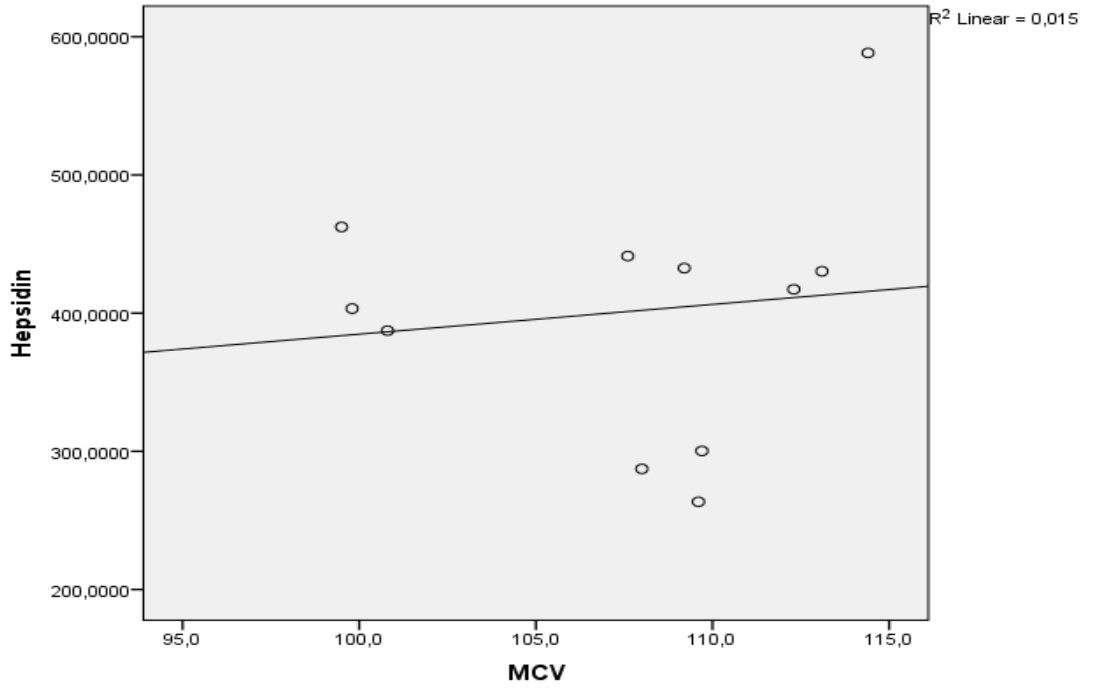
Şekil 6. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Beyaz Küre Sayısı İle Korelasyonu



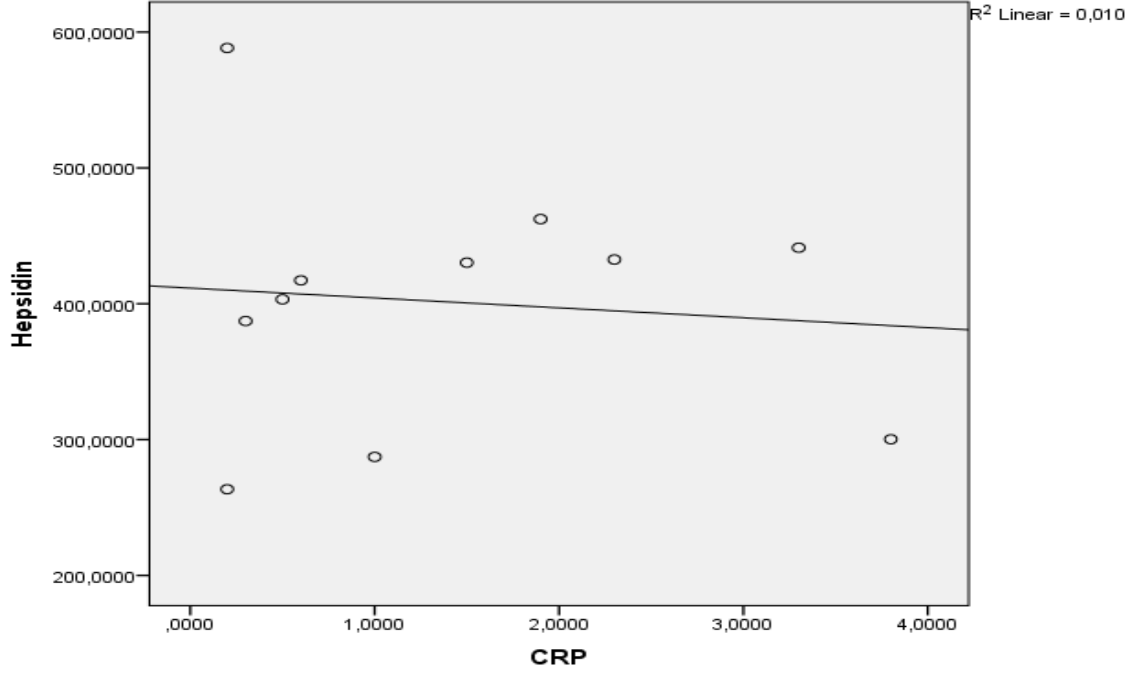
Şekil 7. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hemoglobin İle Korelasyonu



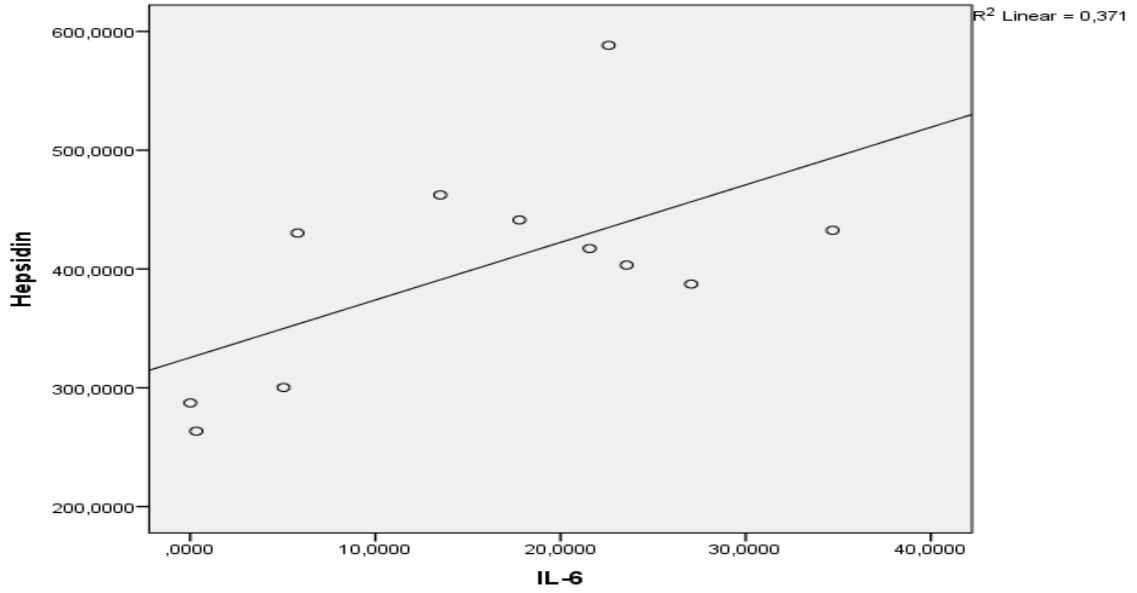
Şekil 8. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hct İle Korelasyonu



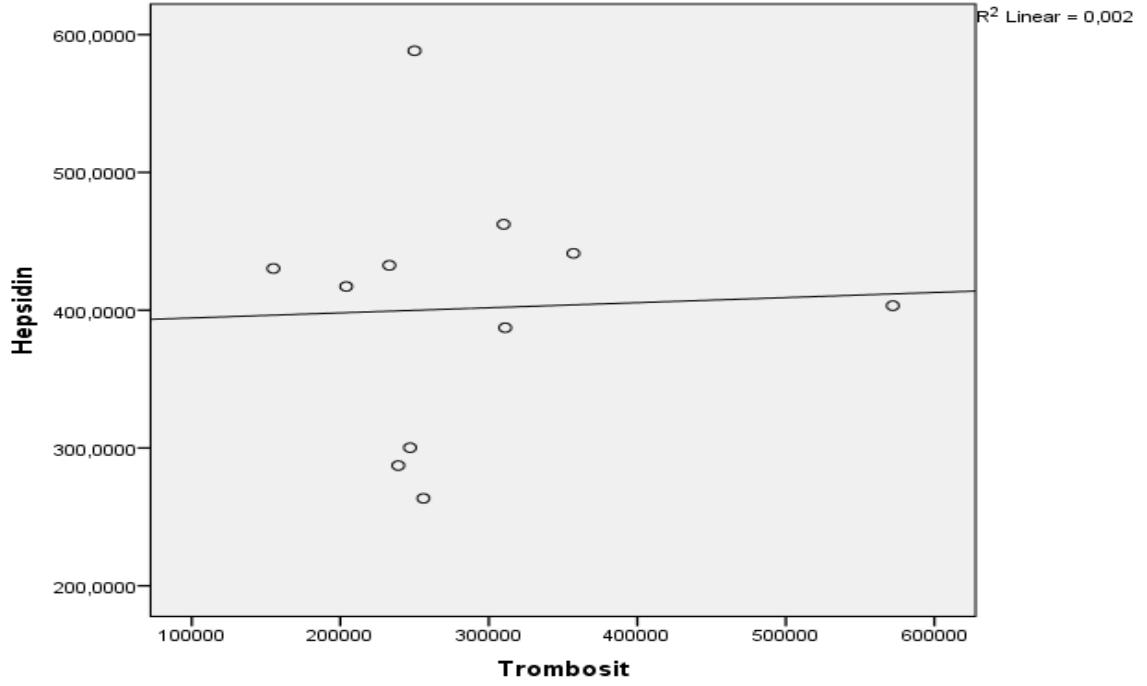
Şekil 9. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin MCV İle Korelasyonu



Şekil 10. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin CRP İle Korelasyonu

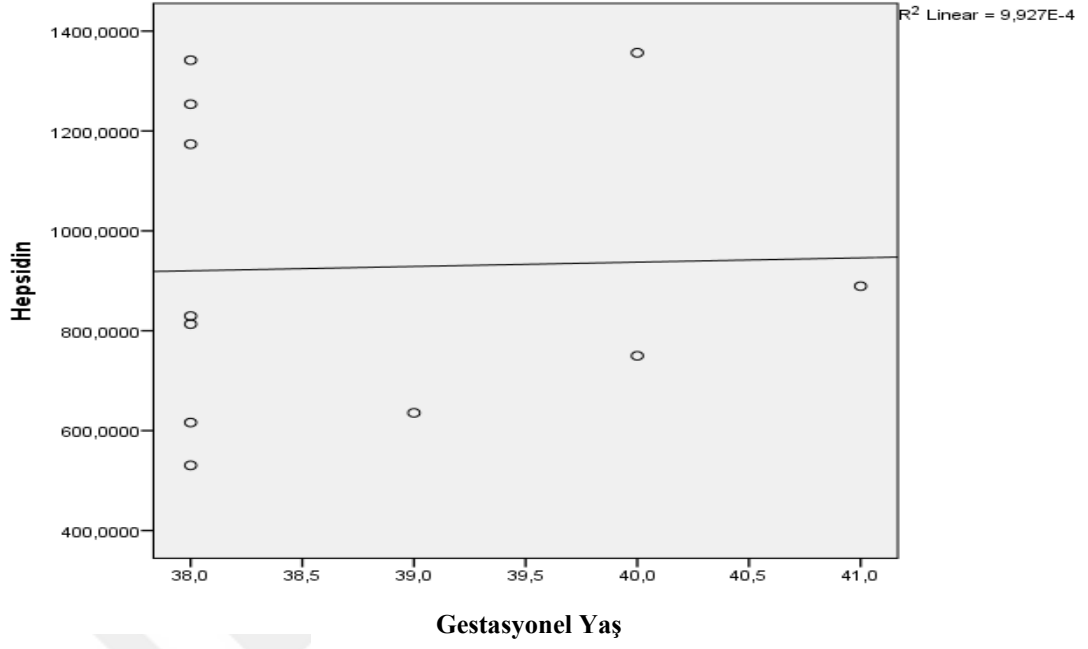


Şekil 11. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin IL-6 İle Korelasyonu

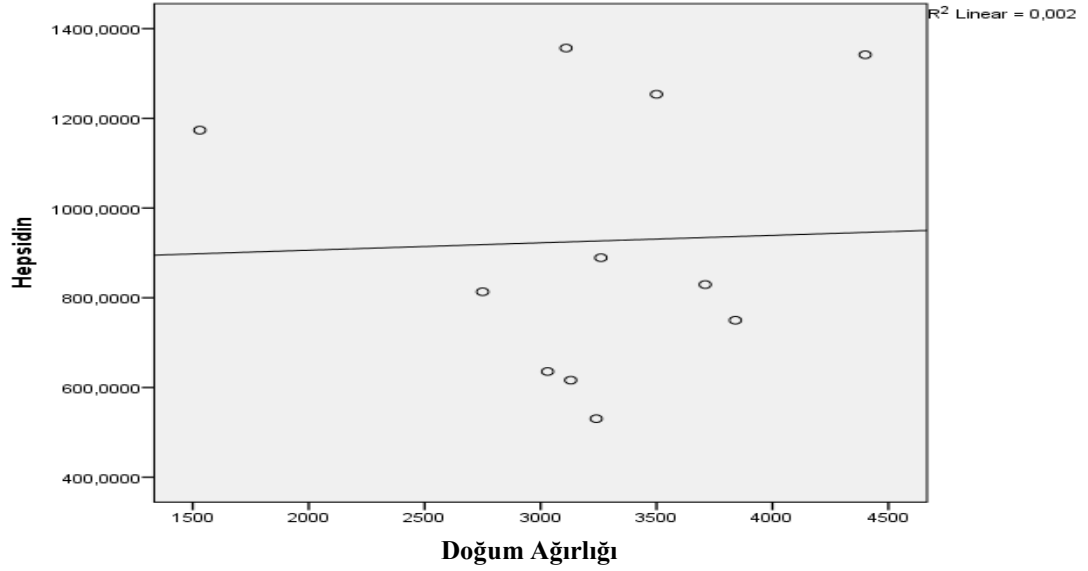


Şekil 12. Term Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Trombosit İle Korelasyonu

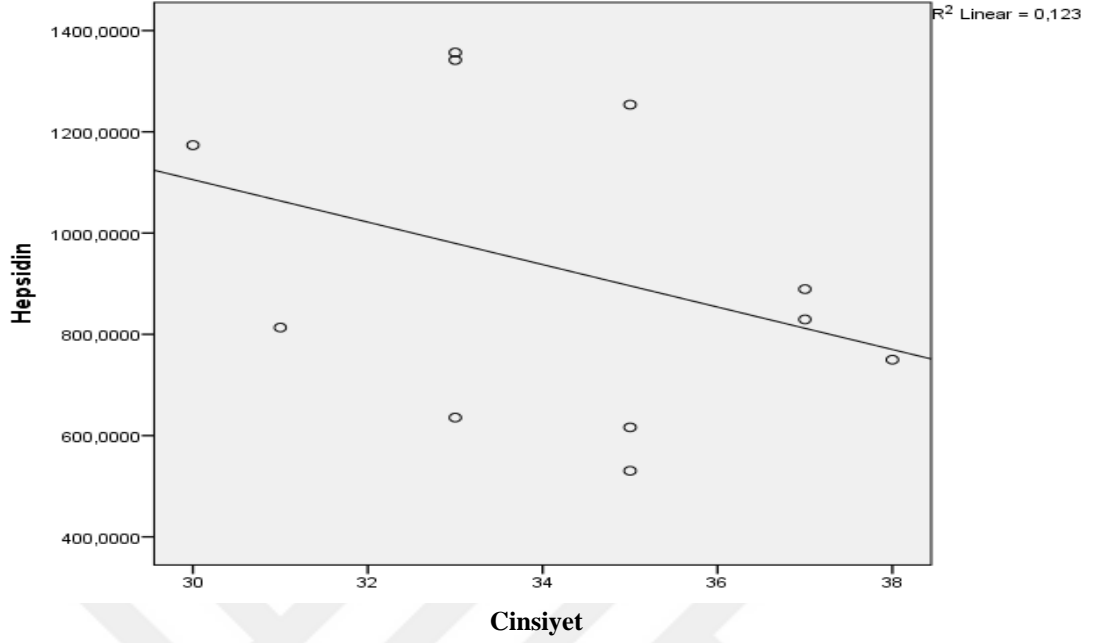
Term sepsis tanılı yenidoğan grubunda hepsidin düzeylerinin gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, cinsiyet, örnekleme günü, beyaz küre sayısı, hemoglobin, Hct, MCV, trombosit sayısı, IL-6 ve CRP değerleri arasındaki korelasyon şekilleri aşağıda gösterilmektedir (Şekil 13-23).



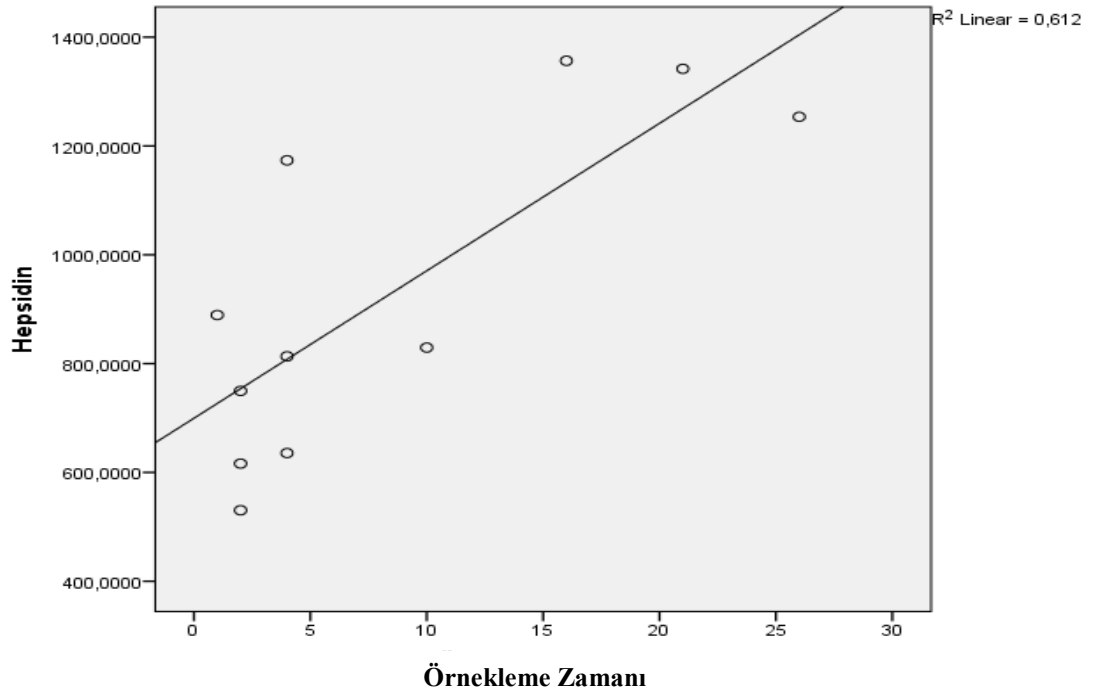
Şekil 13. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Gestasyonel Yaş İle Korelasyonu



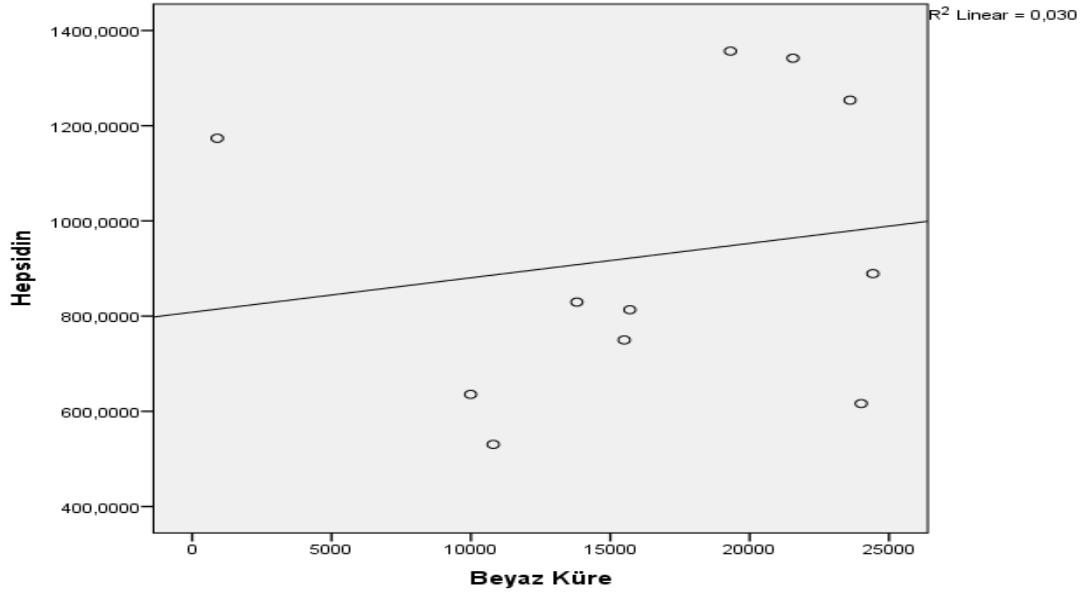
Şekil 14. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Doğum Ağırlığı İle Korelasyonu



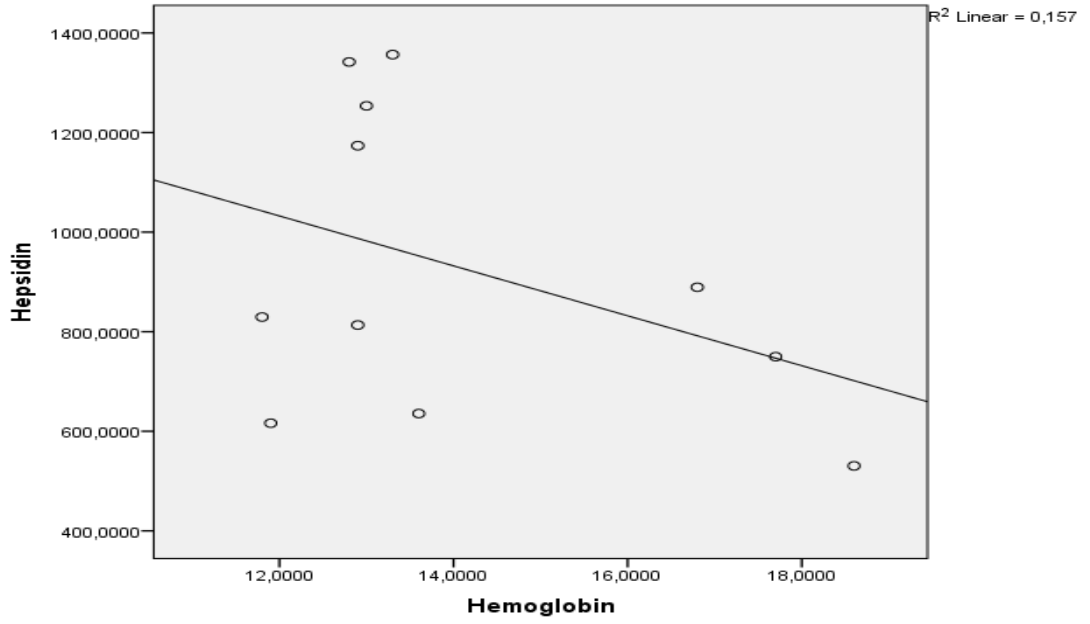
Şekil 15. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Cinsiyet İle Korelasyonu



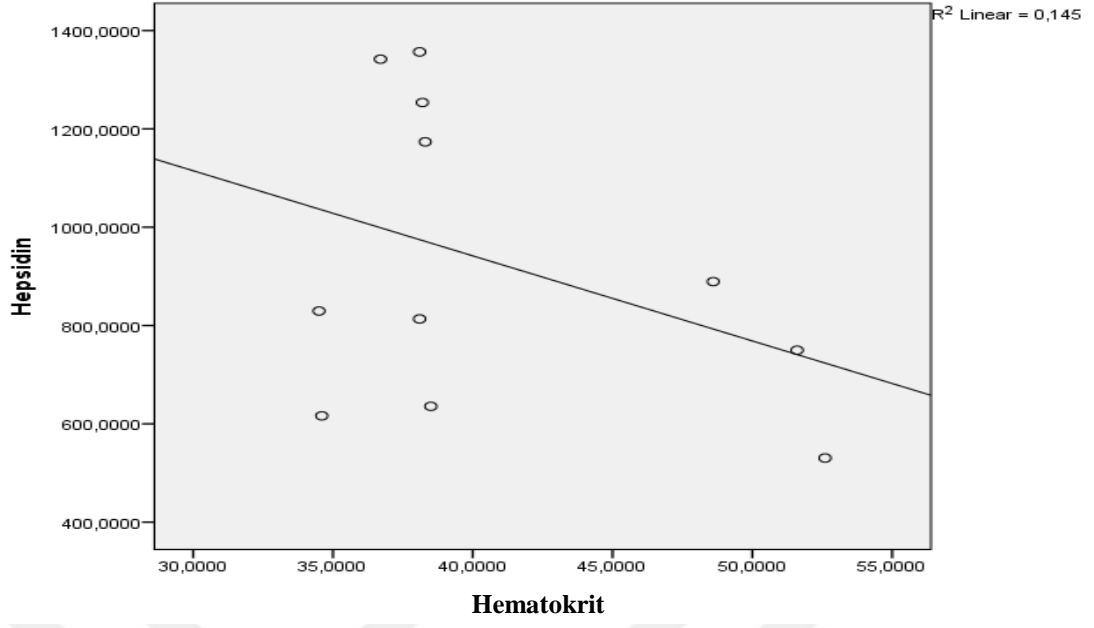
Şekil 16. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Örnekleme Zamanı İle Korelasyonu



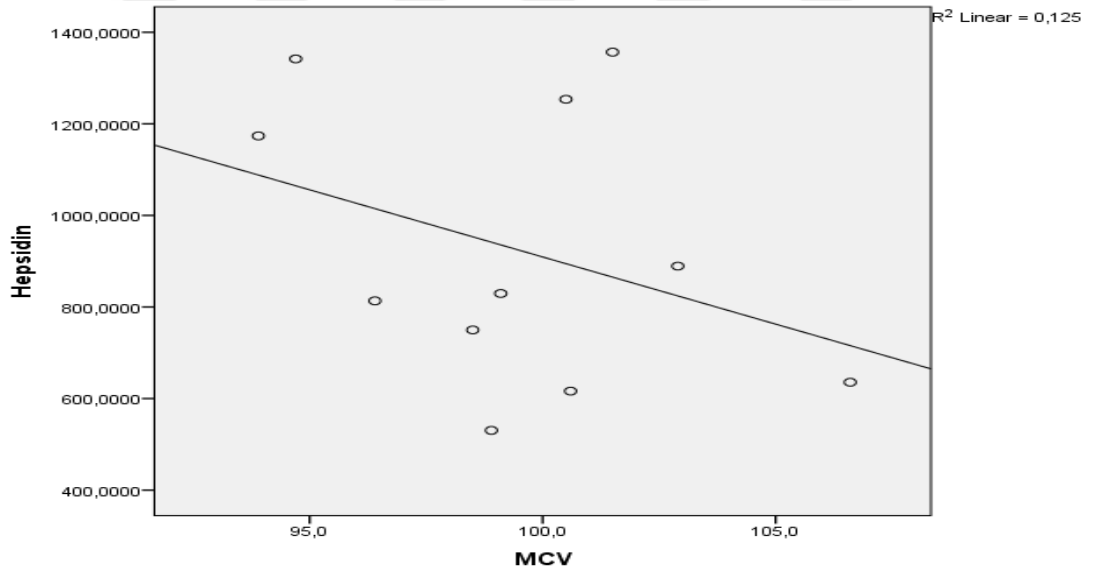
Şekil 17. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Beyaz Küre Sayısı İle Korelasyonu



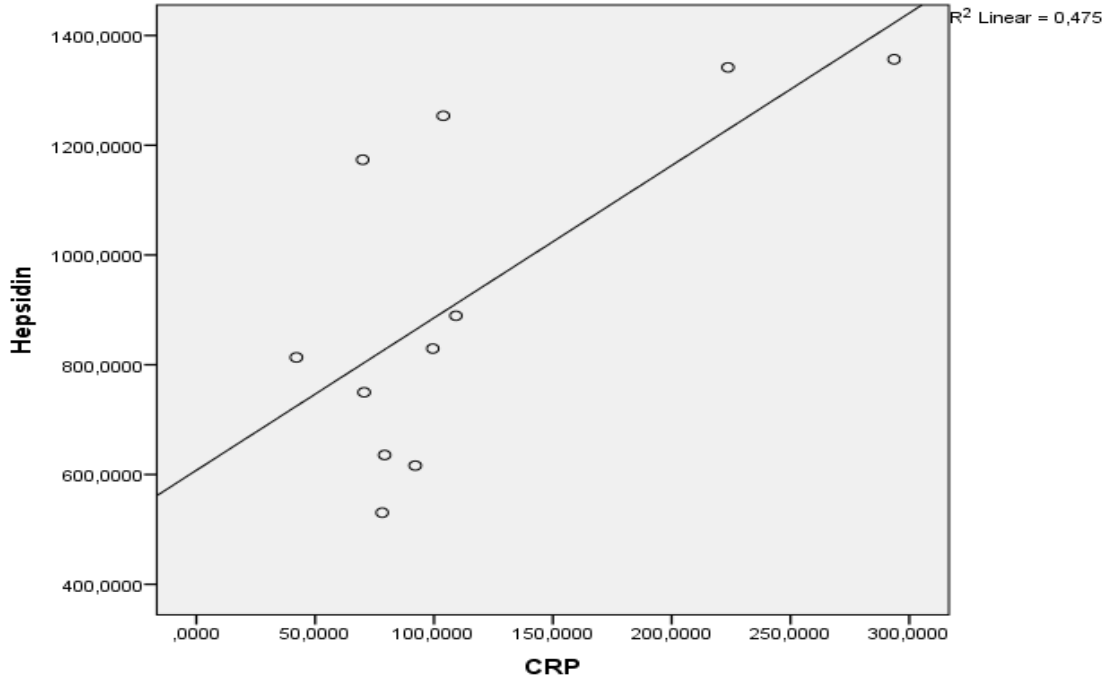
Şekil 18. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hemoglobin İle Korelasyonu



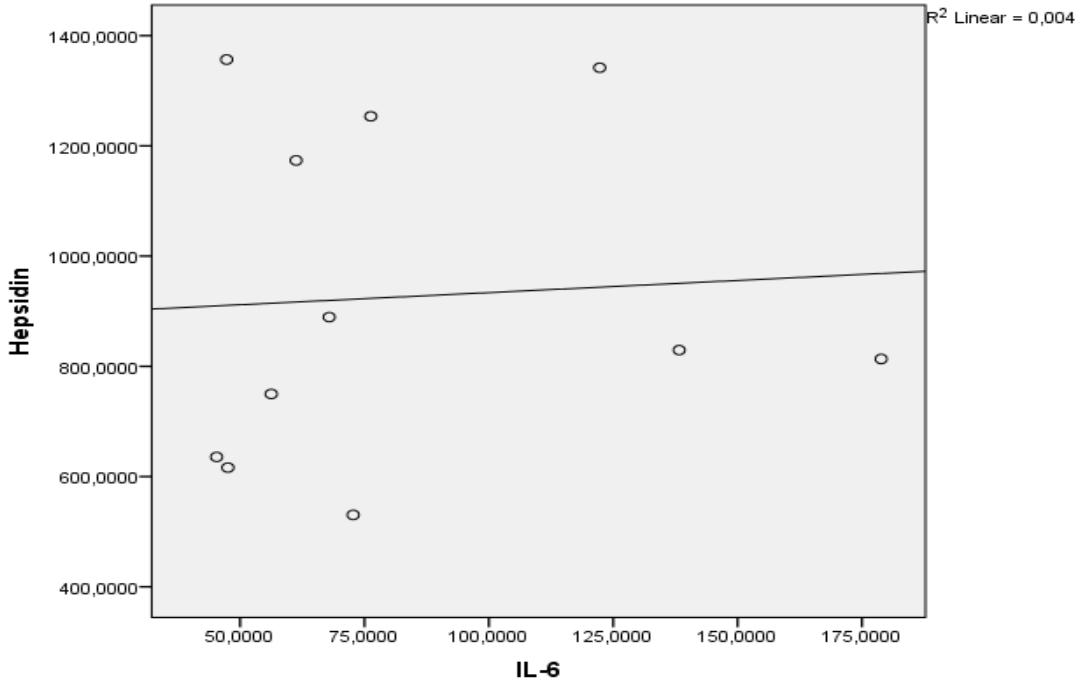
Şekil 19. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hct İle Korelasyonu



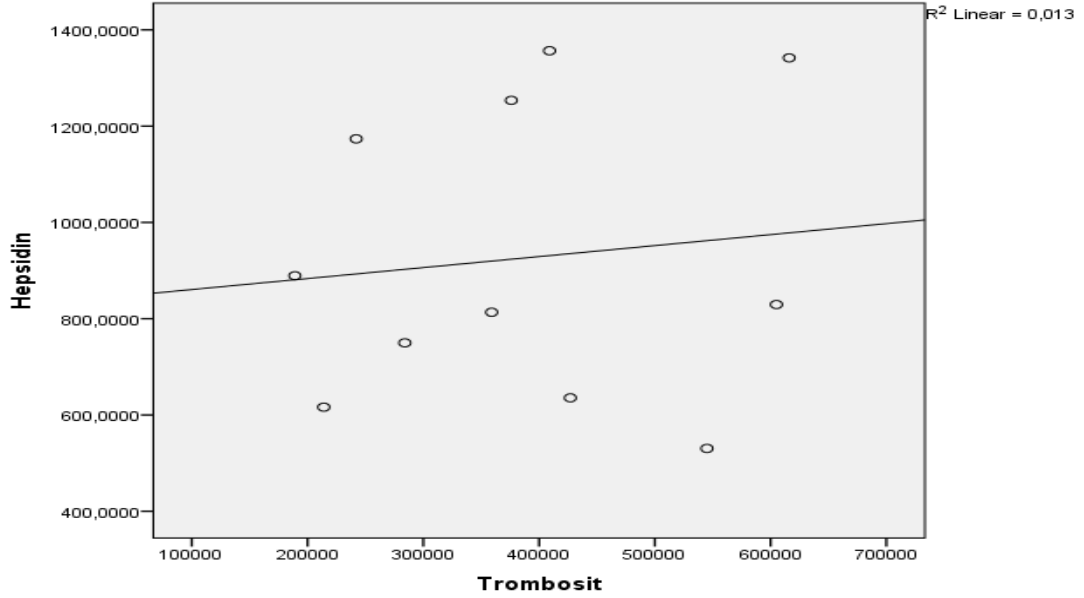
Şekil 20. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin MCV İle Korelasyonu



Şekil 21. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin CRP İle Korelasyonu



Şekil 22. Term Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin IL-6 İle Korelasyonu



Şekil 23. Term Sepsis Tanılı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Trombosit Sayısı İle Korelasyonu

4.3.2. Prematüre Sağlıklı ve Prematüre Sepsis Tanılı Yenidoğanlarda Hepsidin Düzeylerinin Demografik Parametreler ile Biyokimya Değerleri Arasındaki İlişkileri

Prematüre sağlıklı ve prematüre sepsis tanılı yenidoğanlarda hepsidin düzeylerinin demografik parametreler ile biyokimya değerleri arasındaki ilişkileri aşağıdaki tablo 15’de gösterilmektedir.

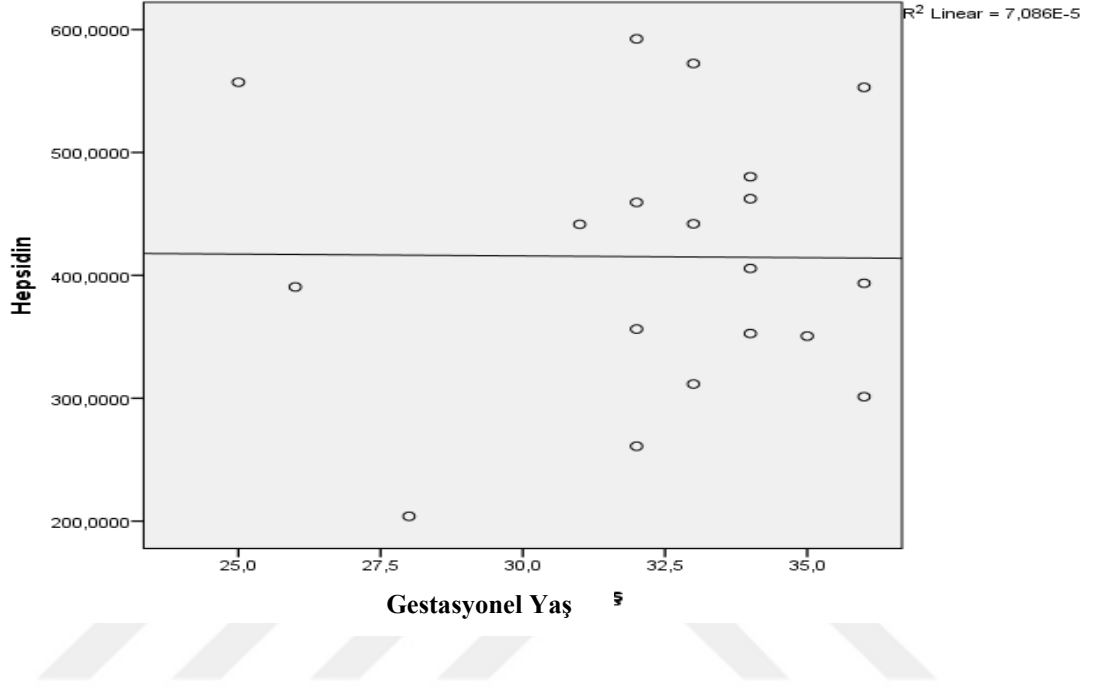
Prematüre sağlıklı ve prematüre sepsis tanılı yenidoğanlarda hepsidin düzeylerinin demografik parametreler ile biyokimya değerleri arasındaki ilişkileri yapılan pearson korelasyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonucunda; prematüre sağlıklı bebeklerde hepsidin düzeyi ile doğum ağırlığı, beyaz küre sayısı, hemoglobin, Hct, trombosit sayısı, IL-6 ve CRP arasında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Prematüre sepsis tanılı yenidoğanlarda ise hepsidin düzeyi ile doğum ağırlığı, beyaz küre sayısı, hemoglobin, Hct, trombosit sayısı, IL-6 ve CRP arasında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir ($p<0,05$).

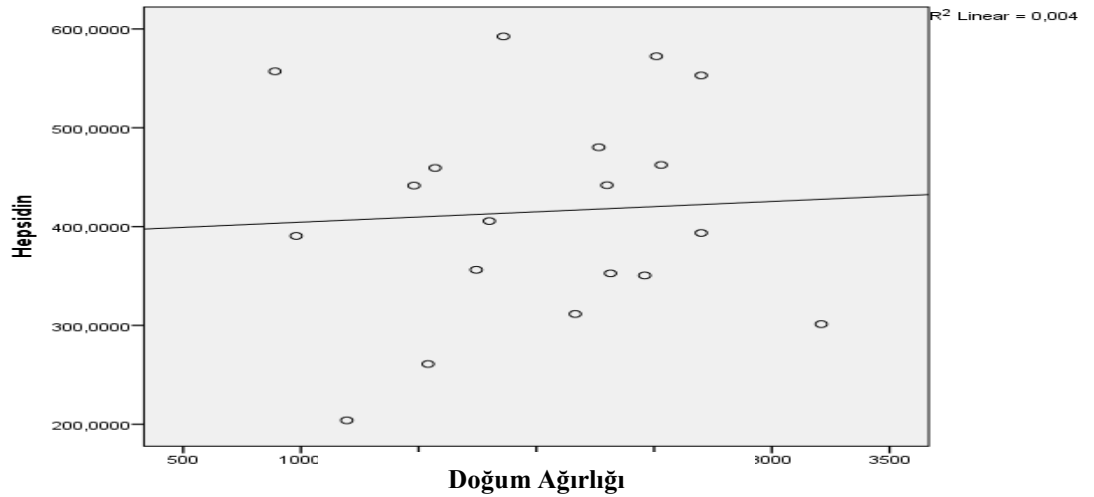
Tablo 15. Prematüre Sağlıklı ve Prematüre Sepsis Tanılı Yenidoğanlarda Hepsidin Düzeylerinin Demografik Parametreler ile Biyokimya Değerleri Arasındaki İlişkileri

		Prematüre-sağlıklı (n: 19)	Korelasyon Değeri ve p değeri	Prematüre-sepsis (n: 19)	Korelasyon Değeri ve p değeri
Gestasyon Yaşı	Ort ±Std	32,42±3,11	r= 0,113	31,21±3,12	r= 0,107
	Min-Max	25-36	p=0,156	27-36	p=0,101
Doğum Ağırlığı	Ort ±Std	2011,32±632,15	r=0,179	1458,68±627,06	r=0,120
	Min-Max	890-3210	p=0,006	725-2695	p=0,002
Örnekleme günü	Ort ±Std	6,37±6,87	r=0,611	15,53±11,69	r=0,407
	Min-Max	1-24	p=0,348	1-37	p=0,113
Beyaz Küre (µl)	Ort ±Std	12411,05±3960,84	r=0,224	17272,63±11554,82	r=0,184
	Min-Max	7500-21470	p=0,011	7000-57690	p=0,002
Hemoglobin (mg/dL)	Ort ±Std	15,02±2,82	r=0,193	13,14±2,55	r=0,087
	Min-Max	10,4-20,0	p=0,050	8,9-16,8	p=0,079
Hct (%)	Ort ±Std	42,73±8,51	r=0,206	36,83±7,66	r=0,186
	Min-Max	30,6-57,4	p=-0,041	27,5-54,9	p=-0,025
MCV (fL)	Ort ±Std	104,80±7,04	r=-0,329	95,57±8,30	r=0,365
	Min-Max	92,7-119,9	p=0,175	79,7-115,9	p=0,741
Trombosit (mm³)	Ort ±Std	369105,2±196195,7	r=0,404	267842,1±216644,9	r=0,248
	Min-Max	151000-781000	p=0,001	21000-689000	p=0,005
IL-6	Ort ±Std	17,28±11,99	r=0,698	82,38±50,45	r=0,176
	Min-Max	2,74-48,71	p=0,009	23,59-187,1	p=0,015
CRP(mg/dL)	Ort ±Std	0,46±0,56		137,72±77,54	
	Min- Max	0,1-2	r=0,374 p=0,003	54,3-260,7	r=0,837 p=0,004

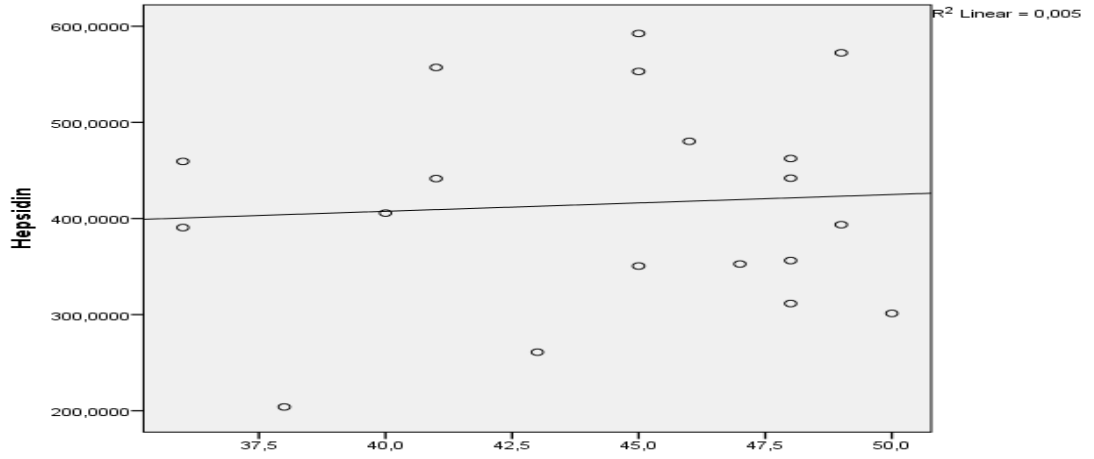
Prematüre sağlıklı yenidoğanlarda hepsidin düzeylerinin gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, örnekleme günü, beyaz küre sayısı, hemoglobin, Hct, MCV, trombosit sayısı, IL-6 ve CRP değerleri arasındaki korelasyon şekilleri aşağıda gösterilmektedir (Şekil 24-34).



Şekil 24. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Gestasyonel Yaş İle Korelasyonu

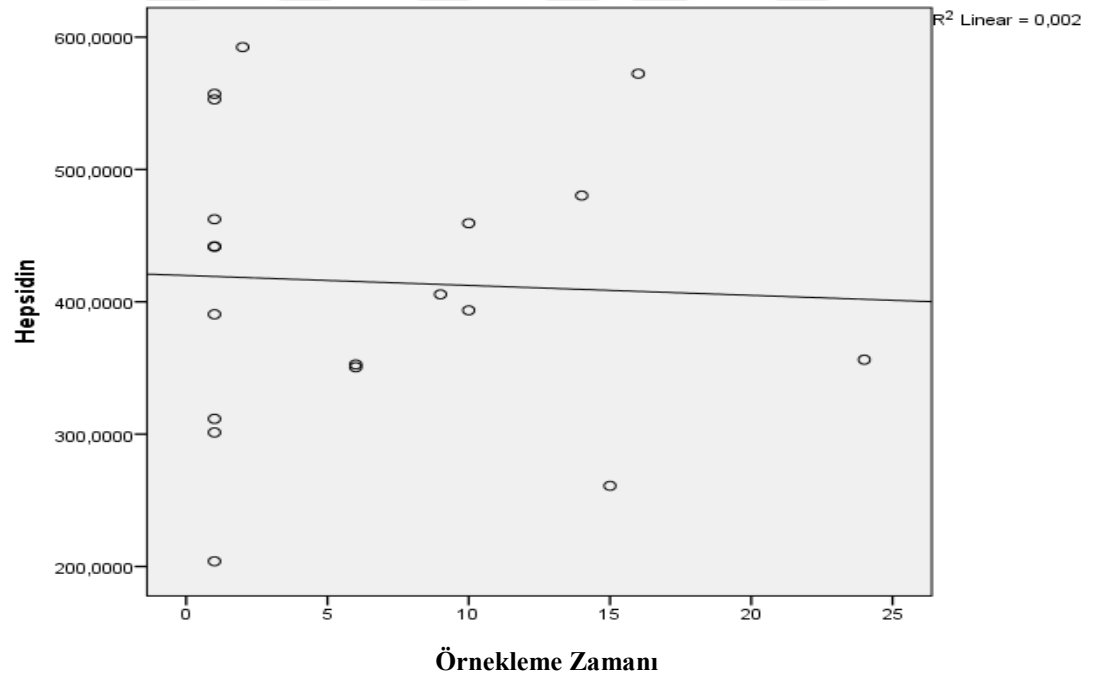


Şekil 25.. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Doğum Ağırlığı İle Korelasyonu

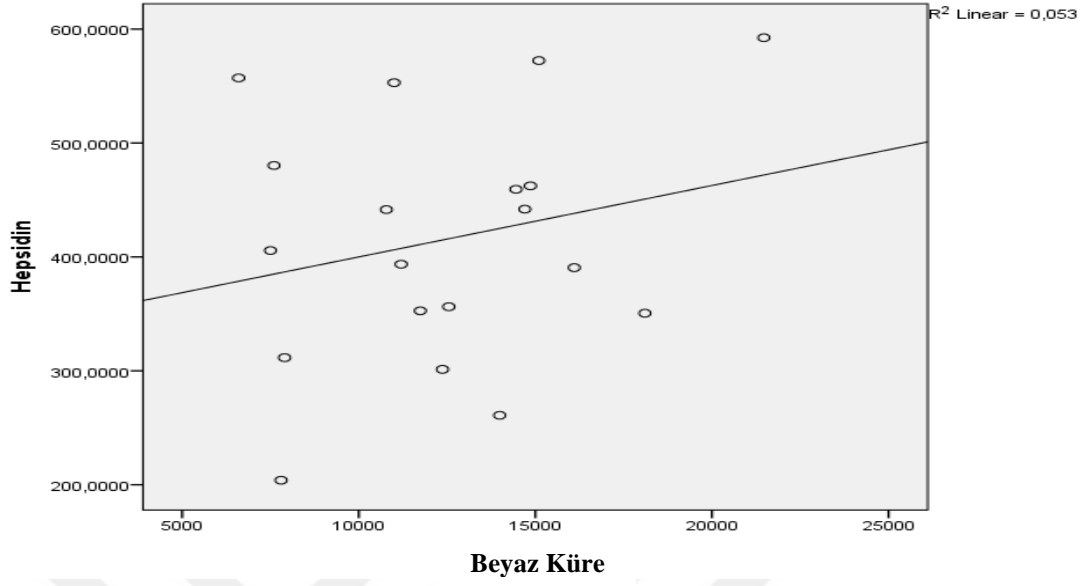


Cinsiyet

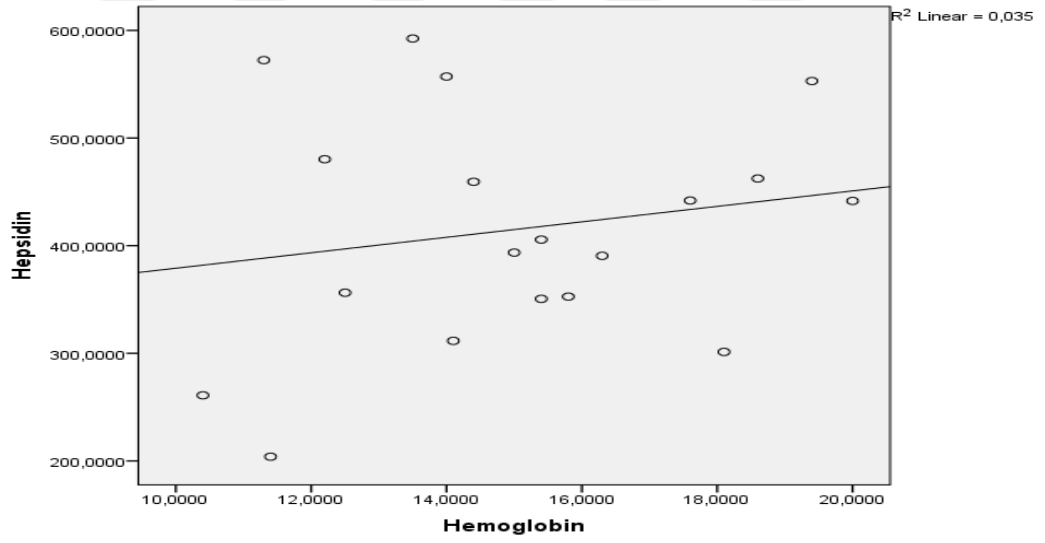
Şekil 26. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Cinsiyet İle Korelasyonu



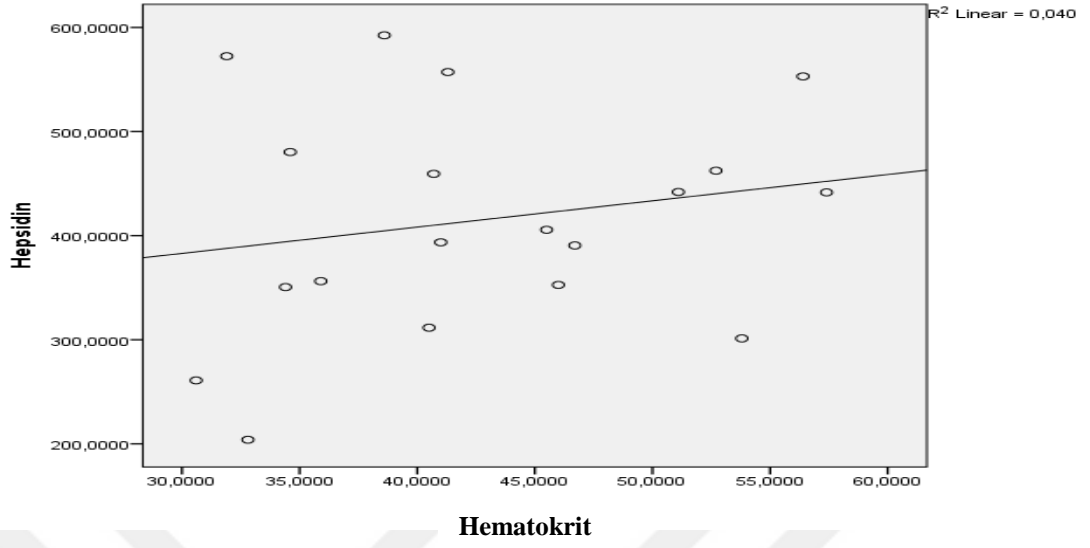
Şekil 27. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Örnekleme Zamanı İle Korelasyonu



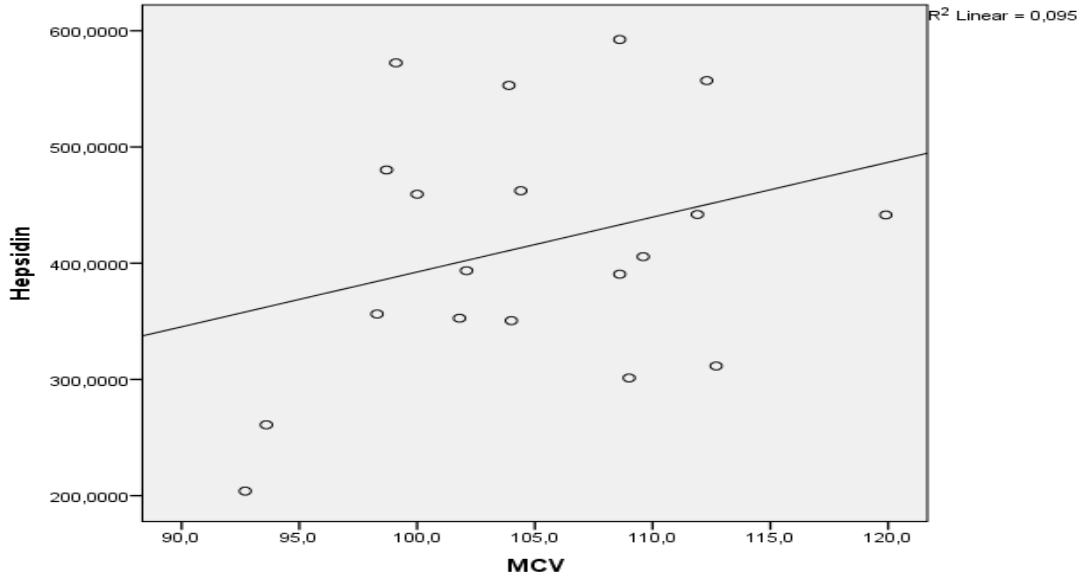
Şekil 28. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Beyaz Küre Sayısı İle Korelasyonu



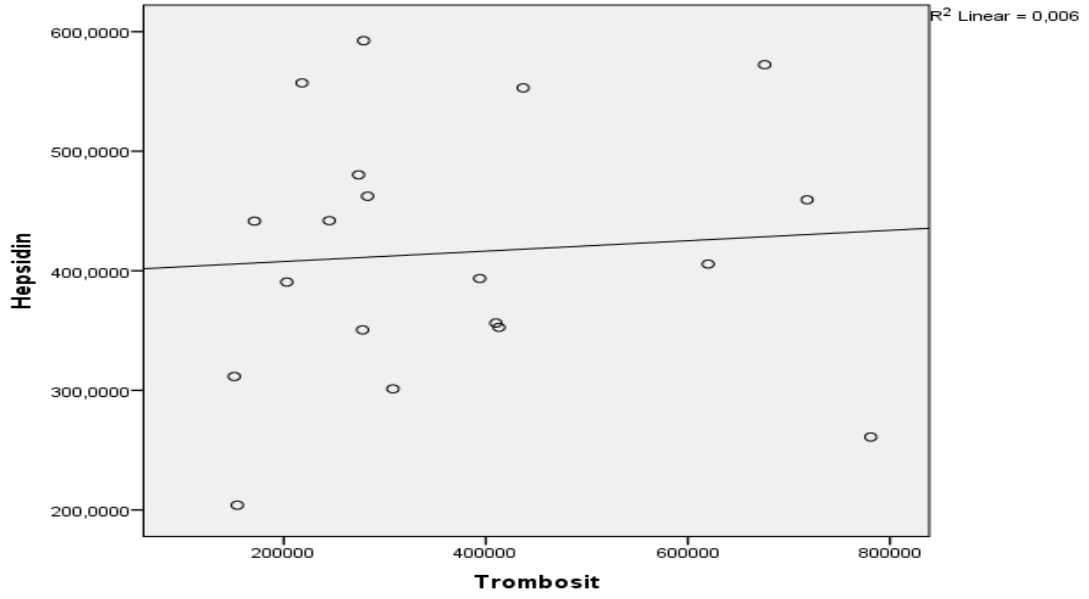
Şekil 29. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hemoglobin İle Korelasyonu



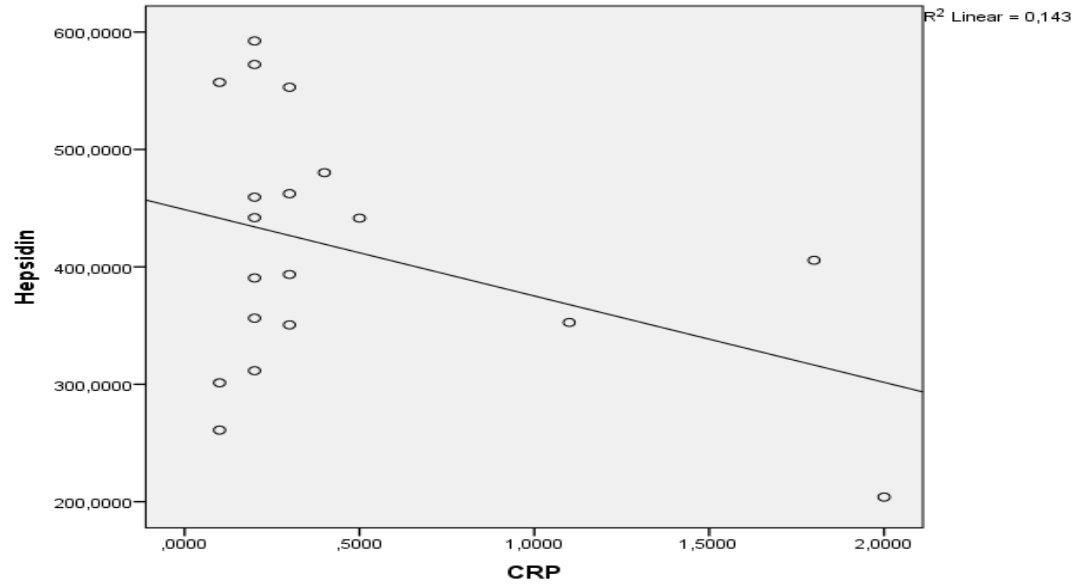
Şekil 30. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hct İle Korelasyonu



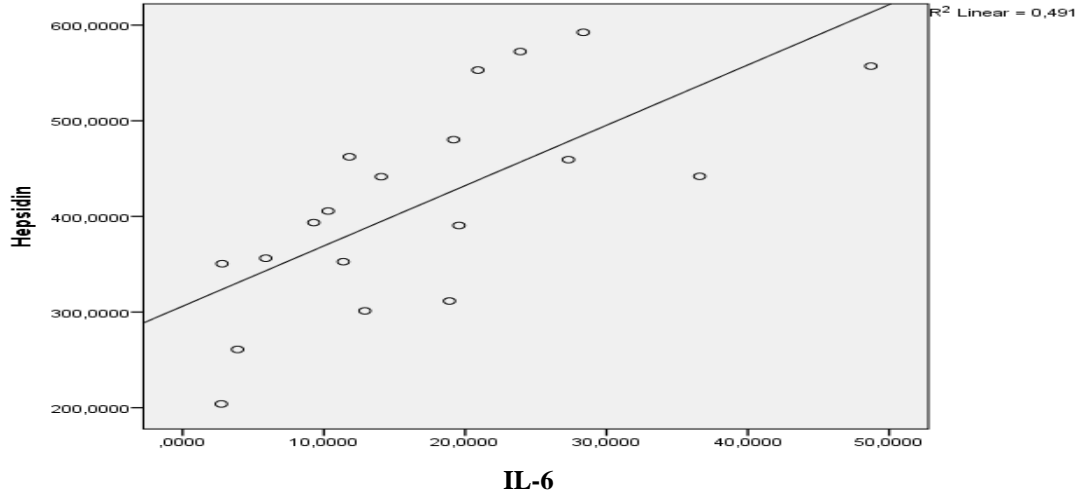
Şekil 31. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin MCV İle Korelasyonu



Şekil 32. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Trombosit Sayısı İle Korelasyonu

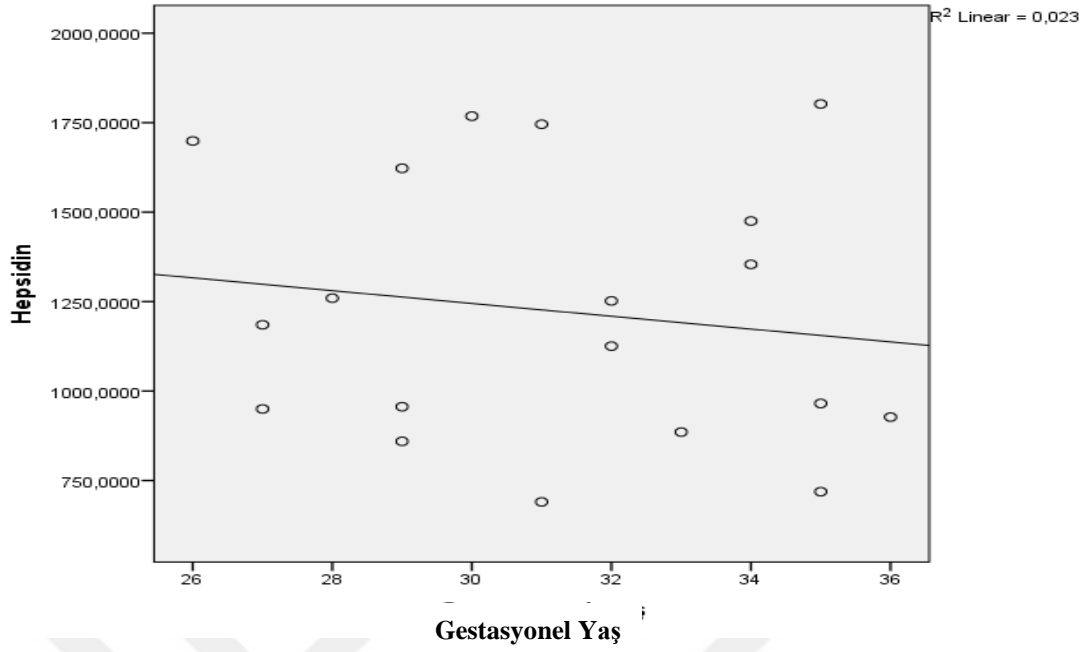


Şekil 33. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin CRP İle Korelasyonu

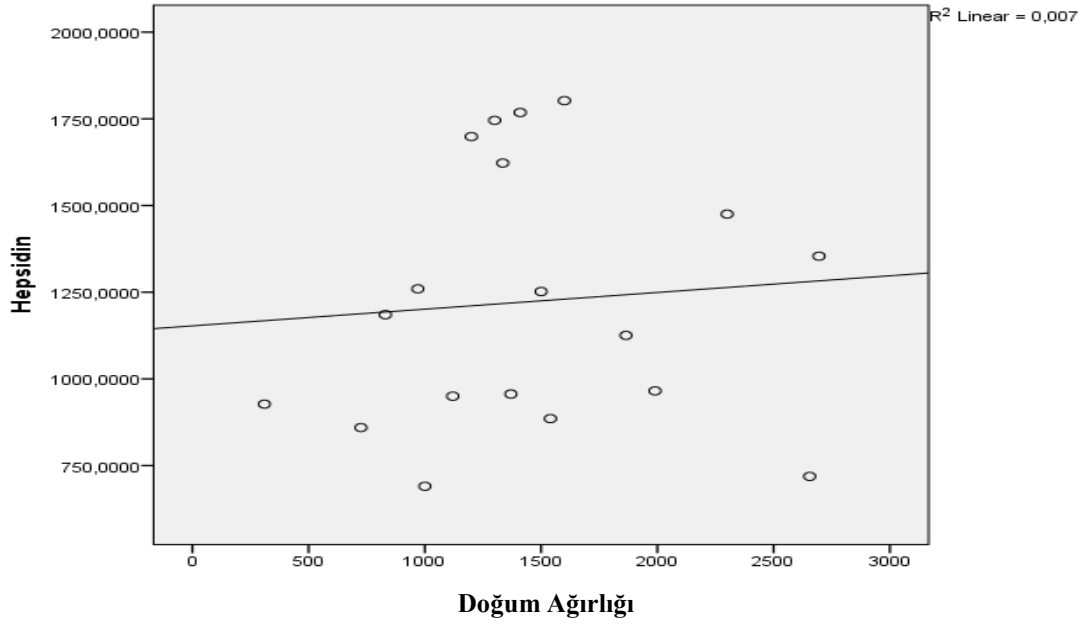


Şekil 34. Prematüre Sağlıklı Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin IL-6 İle Korelasyonu

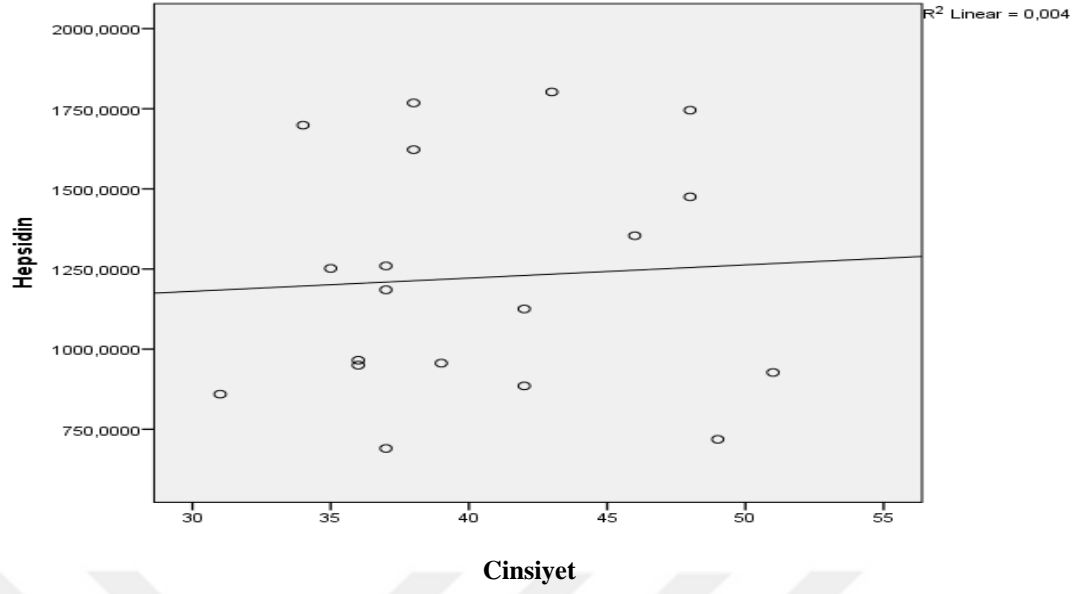
Prematüre sepsis tanılı yenidoğanlarda hepsidin düzeylerinin gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, örnekleme günü, beyaz küre sayısı, hemoglobin, Hct, MCV, trombosit sayısı, IL-6 ve CRP değerleri arasındaki korelasyon şekilleri aşağıda gösterilmektedir (Şekil 35-45).



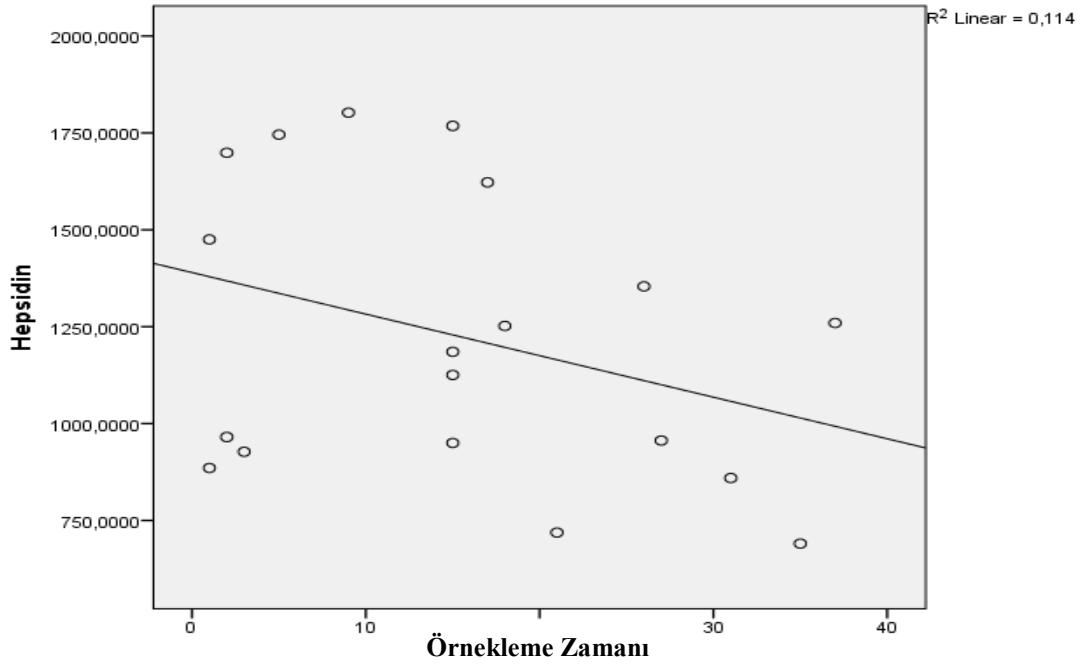
Şekil 35. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Gestasyonel Yaş İle Korelasyonu



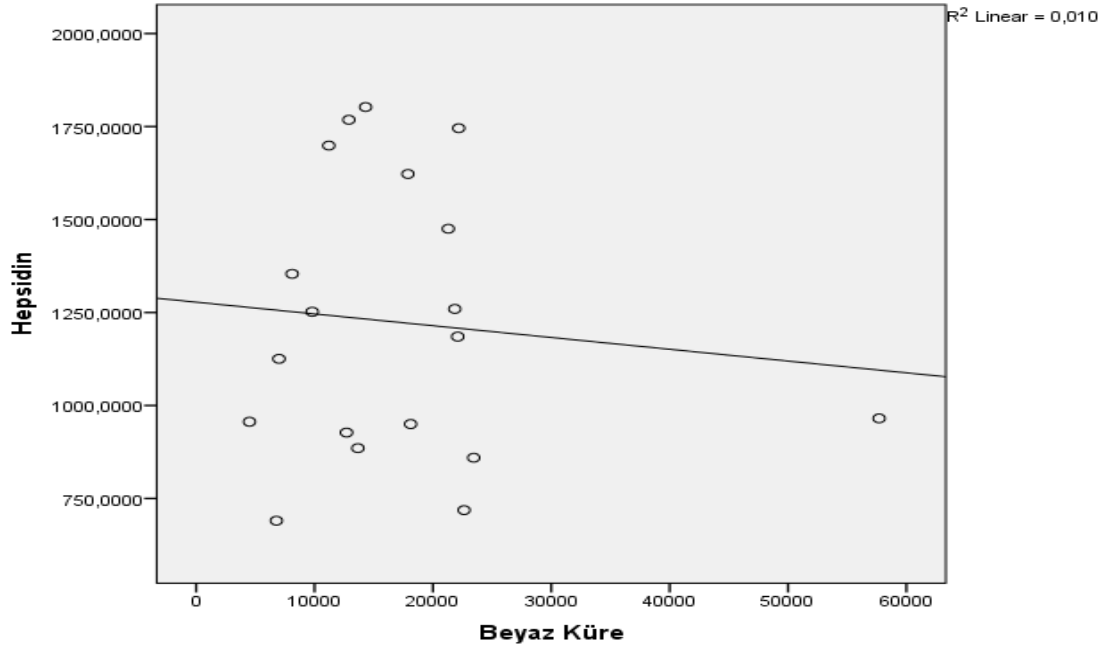
Şekil 36. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Doğum Ağırlığı İle Korelasyonu



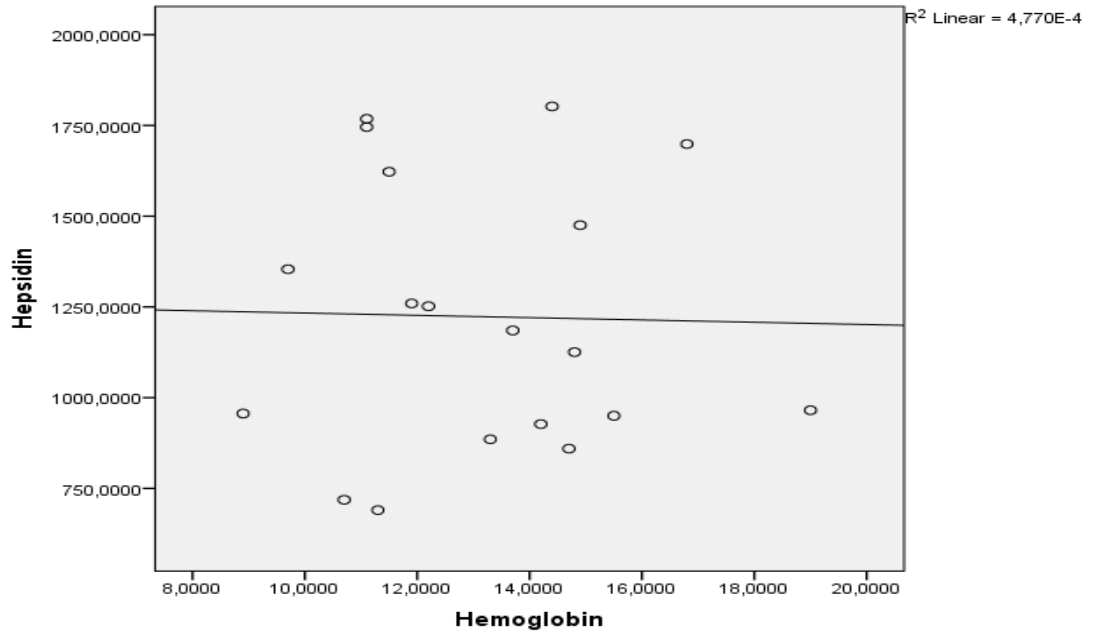
Şekil 37. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Cinsiyet İle Korelasyonu



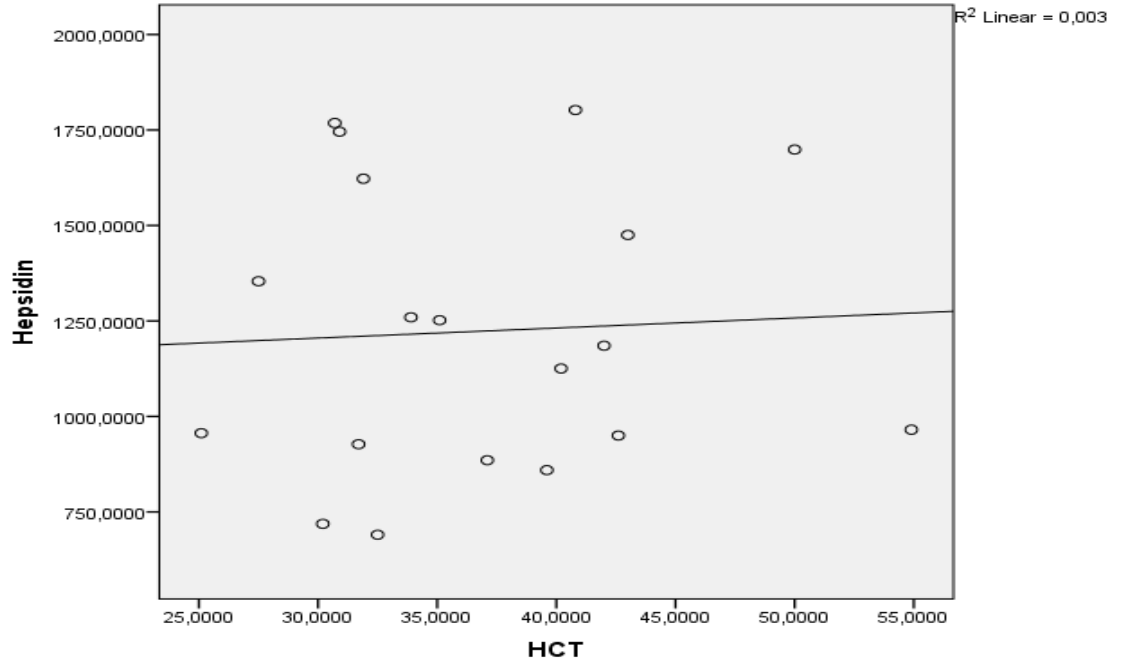
Şekil 38. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Örneklem Zamanı İle Korelasyonu



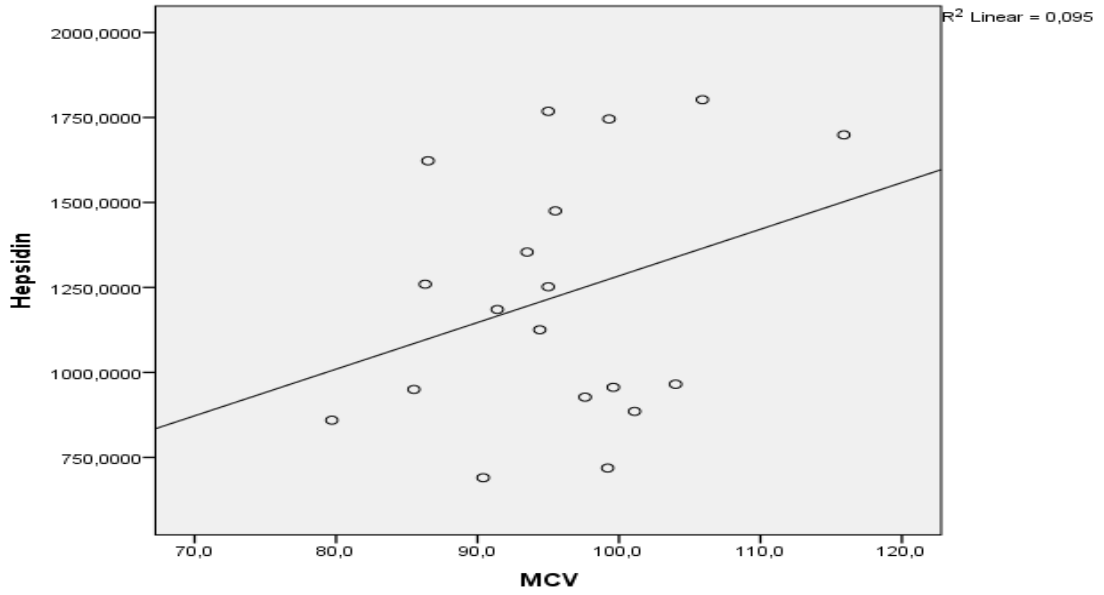
Şekil 39. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Beyaz Küre İle Korelasyonu



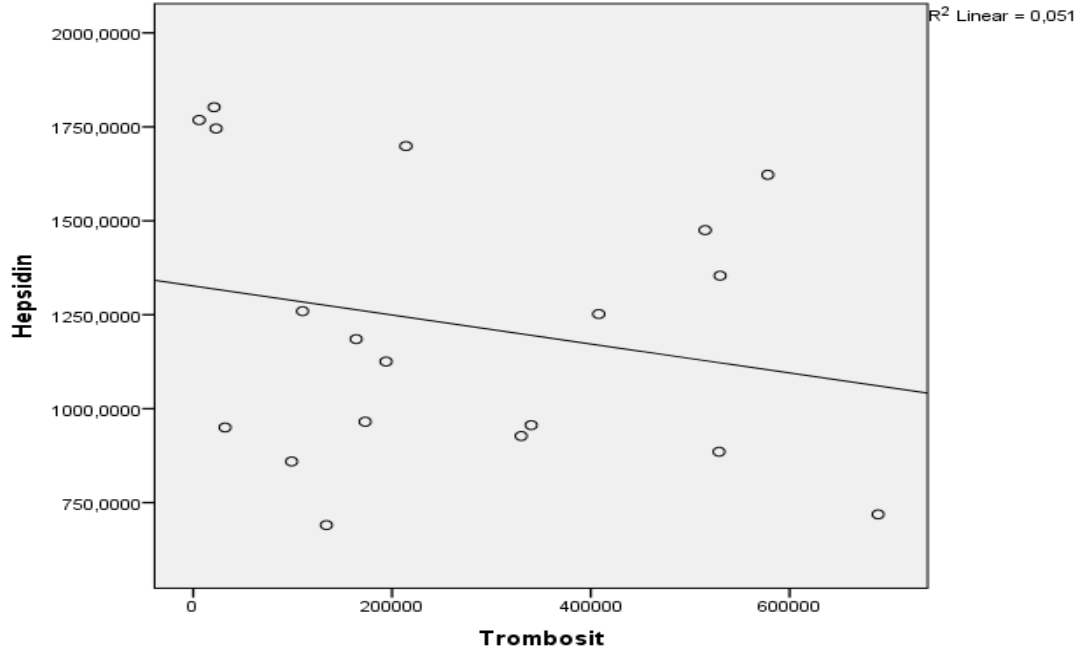
Şekil 40. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hemoglobin İle Korelasyonu



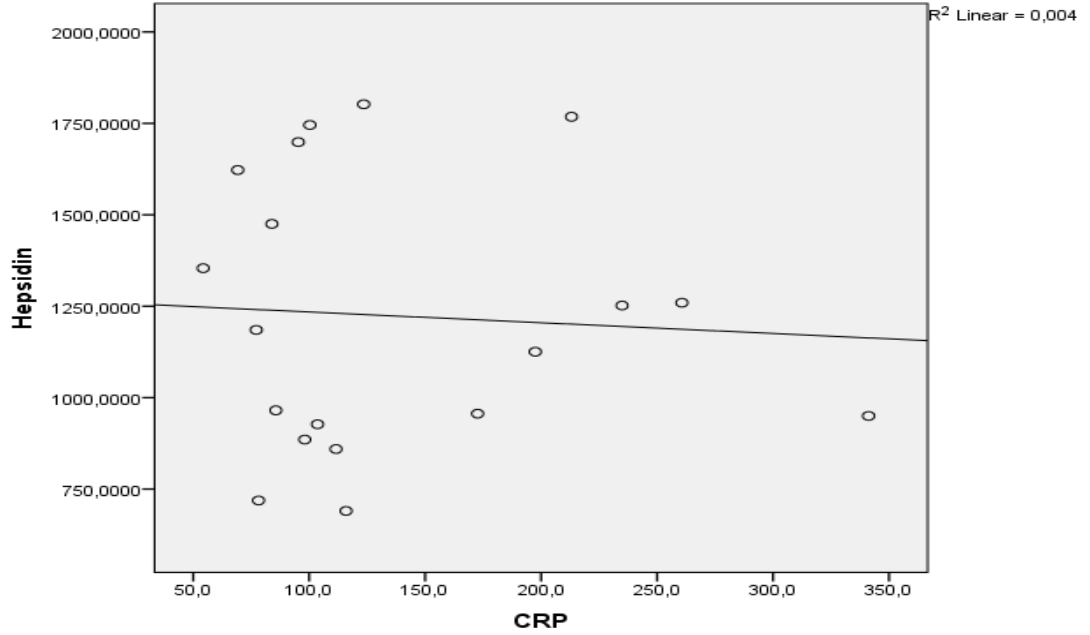
Şekil 41. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Hct İle Korelasyonu



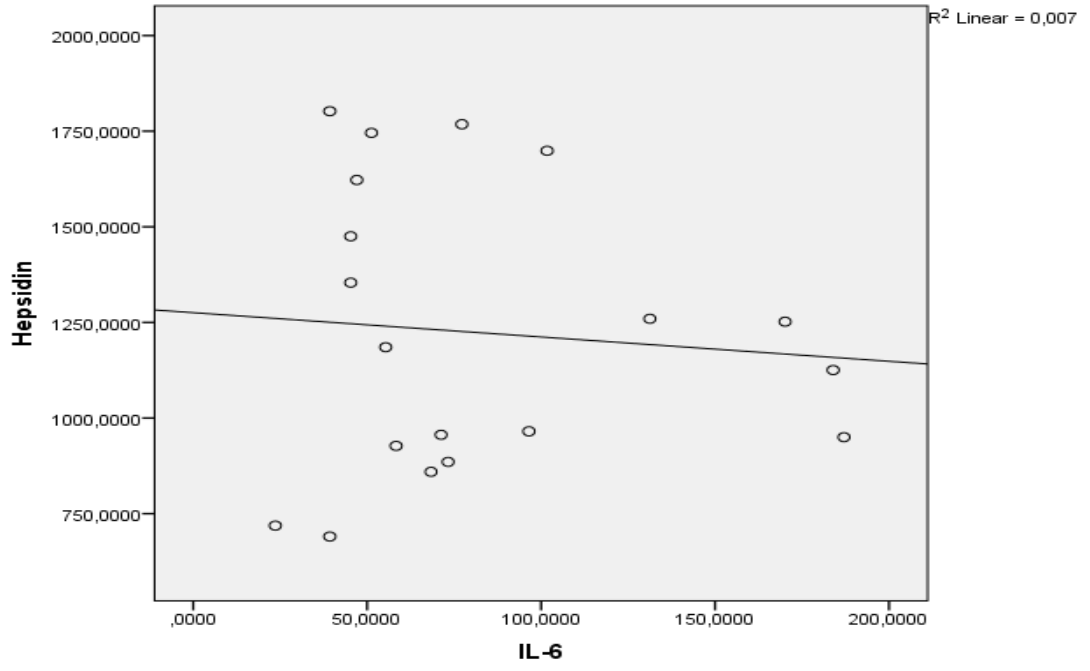
Şekil 42. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin MCV İle Korelasyonu



Şekil 43. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin Trombosit Sayısı İle Korelasyonu



Şekil 44. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin CRP ile Korelasyonu



Şekil 45. Prematüre Sepsis Yenidoğan Grubunda Hepsidin Düzeylerinin IL-6 ile Korelasyonu

5. TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik bulgu ve belirtilerin olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur (1). Tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen yenidoğan sepsisi, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Yenidoğan sepsisi tanısında kan kültüründe etkenin gösterilmesi altın standarttır. Yenidoğan sepsisinde kan kültürünün duyarlılığı %50-80'dir (1). Eğer kültürde bir üreme varsa olguların %90'ında etken, kültür alındıktan sonraki ilk 48 saat içinde tespit edilebilir (1). Bununla birlikte yenidoğan sepsisinde bakteriyeminin kısa süreli olabilmesi, kan kültürü için alınan örneğin yetersiz olması, kan alınmadan önce hastaya antibiyotik başlanmış olması gibi durumlar kan kültürünün yanlış negatif sonuç vermesine neden olabilmektedir (9). Düşük düzey bakteriyemi varlığında, 0.5 ml'den daha az alınan kan örnekleri ile hazırlanan kültür ortamında üreme olmayabilir (18,19). Bu nedenle pozitif kan kültürü tanı koydurur ancak negatif kan kültürü sepsisi ekarte ettirmemektedir (1). Bu yüzden yardımcı tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (9,18).

Yardımcı tanı yöntemleri olarak çeşitli hematolojik parametreler (total beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, immatür nötrofil/total nötrofil oranı) ve akut faz reaktanları kullanılmaktadır (10). Akut faz reaktanları olarak C reaktif protein, prokalsitonin, serum amiloid A, lipopolisakkarit bağlayıcı protein ve mannoz bağlayıcı lektin sayılabilir (10). Yenidoğan sepsisi sırasında akut faz reaktanlarından önce yükseldiği gösterilmiş olan sitokin ve kemokinler bulunmaktadır. Bunlar arasında IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , solubl IL-2 reseptörü sayılabilir (10). Bu çalışmada sepsis tanılı prematüre ve term yenidoğanlarla, sağlıklı prematüre ve term yenidoğanlarda, konakçı savunma mekanizmasının ve inflamasyonun güçlü bir düzenleyicisi olan hepsidinin serum seviyesinin belirlenmesi ve hepsidinin, CRP ve IL-6 ile korelasyonunun saptanması amaçlanmıştır.

Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenen, idrarla atılan bir peptid hormon olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Plazma demir düzeylerinin ve dokulardaki demir depolarının artışı ile sentezi uyarılan hepsidin, makrofajlardan ve duodenal enterositlerden plazmaya demir salınımını azaltmaktadır. Plazma demirinin sabit bir aralıkta tutulmasını sağlarken, aşırı demir

emilimini ve dokularda demir birikimini önlemektedir (66,67,73-76). Hepsidin, immün sistem, inflamasyon ve demir metabolizması arasında önemli bir bağ oluşturmaktadır. Hepsidin sentezlenmesinde etkili olan durumlar inflamasyon, anemi, demir depoları ve hipoksidir (66). Huang ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada lipopolisakkarit enjeksiyonu yapılarak endotoksemi modeli oluşturulan farelerin karaciğer dokusunda hepsidin salınımının arttığı gösterilmiştir (66). Spottiswoode ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada deneysel olarak sıtma oluşturulan farelerde hepsidin salınımının arttığı gösterilmiştir (67). Sayed ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı olan çocuklarda vitamin D ile hepsidin ve hemoglobin düzeyleri karşılaştırılmış, vitamin D eksikliği olan hastalarda hepsidin düzeyi anlamlı yüksek saptanmıştır (98). İnflamatuvar sitokinlerden özellikle IL-6, JAK-STAT3 yoluyla hepsidin transkripsiyonunu düzenlemektedir (80).

Hepsidin serumdaki referans aralığı prematüre yenidoğanlar için 33.0-71.3 ng/mL ve term yenidoğanlar için 55.3-86.8 ng/mL iken kord kanında 55.3-86.8 ng/mL'dir. GBNS tanılı yenidoğanlarda hepsidin seviyelerinde 4 kat artış olduğu görülmüştür (71). Yenidoğan sepsisi tanısında 92.2 ng/mL hepsidin eşik değerinin duyarlılığı %76 özgüllüğü ise %100'dür (10). Çalışmamızda term sağlıklı yenidoğan grubunda hepsidin düzeyi $401,23 \pm 92,07$ ng/mL, term sepsis tanılı yenidoğan grubunda $926,34 \pm 303,00$ ng/mL, prematüre sağlıklı yenidoğan grubunda $415,12 \pm 107,99$ ng/mL ve prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunda ise $1223,22 \pm 370,39$ ng/mL olarak saptanmıştır. Sepsis tanılı term ve prematüre grupları ile sağlıklı term ve prematüre grupları arasında hepsidin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmuştur. Çizmeci ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada erken başlangıçlı neonatal sepsis için bir biyobelirteç olarak kord kanı hepsidin düzeylerini incelemişler ve çalışmaya 38 bebek dahil etmişlerdir. Çalışmalarında EBNS'li yenidoğanlarda kord kanı hepsidin düzeyleri 118.1-8400 ng/mL arasında değişen değerlerde bulunmuş ve sonuçta kord kanındaki hepsidin düzeyinin artmasının, EBNS'nin güvenilir bir biyolojik belirteci olarak kullanılabileceğini saptamışlardır (13). Hoppe ve arkadaşlarının kord kanında ve gebeliğin 3. trimesterinde maternal hepsidin ve IL-6 düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada hepsidin ve IL-6 düzeyleri kord kanında anlamlı yüksek bulunmuştur (69). Tiker ve arkadaşlarının 16 sağlıklı

term ve 26 sağlıklı preterm yenidoğanda yaptıkları çalışmada hepsidin düzeyleri sırasıyla 482 ± 371.9 ng/mL ve 496.7 ± 443.5 ng/mL bulunmuştur (99). Yapakçı ve arkadaşlarının sepsisli term ve prematüre yenidoğanlarda serum prohepsidin düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada sepsisli prematüre yenidoğanlarda serum prohepsidin düzeyi 565.4 ± 519.5 ng/mL, sağlıklı prematüre yenidoğanlarda 279.8 ± 227.6 ng/mL, sağlıklı term yenidoğanlarda 482 ± 371.9 ng/mL, sepsisli term yenidoğanlarda 981.4 ± 415.4 ng/mL olarak bulunmuştur (100). Wu ve arkadaşları GBNS'li yenidoğanlarda sepsis tanısında serum hepsidin düzeyi ile CRP düzeyini karşılaştırdıkları çalışmalarına 44 yenidoğan dahil etmişler, sağlıklı yenidoğanlarda ortalama hepsidin değeri 43.9 ng/mL, kan kültüründe üreme olmayan sepsis tanılı yenidoğanlarda 99.2 ng/mL, kan kültüründe üreme saptanan sepsis tanılı yenidoğanlarda 244.8 ng/mL bulunmuştur. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde serum hepsidin düzeyi sepsis tanılı yenidoğanlarda anlamlı yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde sepsis tanılı yenidoğanlarda hepsidin ve CRP'nin pozitif korelasyonu saptanmıştır (18). Ichinomiya ve arkadaşlarının düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda serum hepsidin düzeyinin perinatal faktörlerle ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada ortalama hepsidin değeri 7.3 ng/mL bulunmuş olup koryoamniyonitli anneden doğan yenidoğanlarda serum hepsidin düzeyi anlamlı yüksek saptanmış ve hepsidin ile IL-6'nın pozitif korelasyonu gösterilmiştir (101). Bizim çalışmamızda da sepsis tanılı yenidoğanlarda hepsidin ve IL-6'nın pozitif korelasyonu saptanmıştır. Tiker ve arkadaşları çalışmalarında serum hepsidin düzeyi ile serum demiri, hematokrit, hemoglobini ve ferritin düzeyini karşılaştırmışlar ve serum hepsidin düzeyi ile serum demiri, hematokrit, hemoglobini ve ferritin düzeyi arasında bir ilişki saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmanın tam tersine hepsidin düzeyi ile hematokrit ve hemoglobin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Yapakçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prematüre anemisi nedeniyle eritrosit transfüzyonu yapılan yenidoğanlarda transfüzyon öncesi bakılan serum prohepsidin düzeyi 206.5 ± 27.3 ng/mL transfüzyon sonrası bakılan serum prohepsidin 205.7 ± 47.1 ng/mL bulunmuş olup transfüzyon öncesi ve sonrası prohepsidin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (102). Ulukol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4-12 aylık sağlıklı anemisi olmayan infantlarda serum hepsidin düzeyleri

değerlendirilmiş ve çalışma sonucunda serum hepsidin düzeylerindeki azalmanın fizyolojik anemi dönemi sonrasında artan eritropoez ve demir ihtiyacı ile hepsidinin down regüle olması nedeniyle olduğu saptanmıştır (103).

C reaktif protein, yenidoğan sepsisinde en çok çalışılmış akut faz reaktanıdır (1,20). Enfeksiyon veya doku hasarına karşı hızlı yanıtın bir göstergesi olarak karaciğerde sentezlenen endojen peptitlerdir (20). Bu peptidler hepatositlerin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden serum düzeylerinin yükselmesi birkaç saat almaktadır (20). CRP, inflamatuvar uyarının başlamasından 4-6 saat sonra salınır ve 24-48. saatlerde en yüksek serum düzeyine ulaşır. Uygun antibiyoterapi sonrası serum seviyeleri hızla düşer ve 5-10 gün içinde normal düzeye iner (20,57). CRP'nin yenidoğan sepsisindeki negatif öngörüselle doğruluk değeri %99, pozitif öngörüselle doğruluk değeri %97.8, duyarlılığı %61.5, özgüllüğü ise %75'dir (58). Yenidoğanlarda serum CRP düzeyini yükselten ana etken enfeksiyon olmakla beraber, maternal ateş, EMR, zor doğum, vakumla doğum ve perinatal asfiksi gibi bazı faktörler de sistemik enfeksiyon olmaksızın CRP düzeyinde artışa neden olabilir. Bu nedenle CRP'nin erken sepsis için özgüllüğü düşüktür (1,20). Yapılan bir çalışmada CRP ve IL-6'nın yenidoğan enfeksiyonlarında sensitivitesi karşılaştırılmış olup, sensitivite CRP için %60, IL-6 için %89 olarak bulunmuştur (59). Çalışmamızda CRP düzeyi term sağlıklı yenidoğanlarda $1,42 \pm 1,27$ mg/dl, term sepsis tanılı yenidoğanlarda $114,74 \pm 75,22$ mg/dl, prematüre sağlıklı yenidoğanlarda $0,46 \pm 0,56$ mg/dl ve prematüre sepsis tanılı yenidoğanlarda $137,72 \pm 77,54$ mg/dl olarak saptanmış olup sepsis tanılı yenidoğan gruplarında CRP düzeyi sağlıklı yenidoğan gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca hepsidin ile sepsis tanılı term ve prematüre gruplarının CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çetinkaya ve arkadaşlarının prematüre yenidoğanlarda sepsis tanı ve takibinde CRP, PCT ve SAA'yı karşılaştırdıkları çalışmalarında SAA düzeyinin sepsis tanısında CRP ve PCT'den daha duyarlı olduğu, sepsis grubunda tedavi ile CRP, PCT ve SAA düzeyinde 48. saatte, 7 ve 10. günlerde anlamlı oranda düşme olduğu bulunmuştur (104). Liu ve arkadaşlarının yenidoğan enfeksiyonlarında CRP, PCT ve beyaz küre sayısını karşılaştırdıkları çalışmada PCT düzeyinin özgüllüğü, CRP ve beyaz küre sayısına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (105)

Trombositopeni sepsisin özgül olmayan geç belirticidir. Bakteriyel enfeksiyonu olan yenidoğanların %50'sinde trombosit sayısı 100.000/mm³'ün altındadır (1). Bakteriyel enfeksiyon sırasında trombosit yıkım hızının artması ve kemik iliğinden üretiminin baskılanması sonucu trombositopeni oluşur (20). Bizim çalışmamızda da sepsis tanılı gruplarda trombosit sayısı ile hepsidin düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş ve sepsis tanısında anlamlı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (p<0,05).

İnflamatuvar sitokinler özellikle IL-6, JAK-STAT3 yoluyla hepsidin transkripsiyonunu düzenler (80). Hepsidin salınımının IL-6 aracılı olduğunu göstermek için yapılan bir çalışmada, genetiği değiştirilerek IL-6 salınımı bozulmuş farelerde *S.pneumonia* ve *İnfluenza A* enfeksiyonu sonrası hepsidin salınımının olmadığı gösterilmiştir (80). 2005 yılında yapılan bir çalışmada 10 sağlıklı gönüllüye lipopolisakkarid enjeksiyonu yapılarak oluşturulan insan endotoksemi modelinde, enjeksiyon sonrası 3 saatte IL-6 düzeylerinin, 6 saatte idrar hepsidin düzeylerinin arttığı bulunmuştur (81). Nemeth ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı bir çalışmada, transfüzyona bağlı demir yüklenmesi, enfeksiyonu ve inflamatuvar hastalığı olan hastalarda idrarda hepsidin atılımının belirgin olarak arttığı, in vitro IL-6 ile hepsidin mRNA'sının belirgin olarak indüklendiği gözlenmiştir (73-76).

Ayrıca *A grubu streptokoklar* veya *P. aeruginosa* ile oluşan akut faz reaksiyonunun IL-6 aracılı bir uyarılma ile monositlerde 20-80 kat fazla hepsidin salınımına yol açtığı gösterilmiştir (82,83). Çalışmamızda hem term yenidoğan hem de prematüre yenidoğan gruplarında hepsidin düzeyi ile IL-6 arasında anlamlı ve kuvvetli ilişkiler tespit edilmiştir. Enfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6'nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (80,82,83).

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 (20). Bu nedenle sepsis düşünülen bir yenidoğanda beyaz küre sayısındaki artışın pozitif belirleyici değeri daha azdır. Bizim çalışmamızda da gruplar arasında beyaz küre sayısı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Term erkek yenidoğanların sepsis insidansının, term kız yenidoğanlardan dört kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (52). Çalışmamızda 30 sepsis tanılı yenidoğanın 18'i erkek, 12'si kız idi. Erkek/kız oranı 1,5 idi. Hem term hem de prematüre sepsis tanılı grubunun cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Son yıllarda tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen yenidoğan sepsisi, halen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. İnflamasyon ve enfeksiyon durumlarında ortamda IL-6'nın artmasıyla hepsidin eksprese olmaktadır. Sonuç olarak bu çalışmada sepsis tanısı almış term ve prematüre bebeklerde inflamasyon belirteçleri olarak IL-6, hepsidin ve CRP düzeyleri sağlıklı term ve prematüre grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamız yenidoğan sepsisinde akut faz reaktanı olarak hepsidin, IL-6 ve CRP'nin eş zamanlı değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Bununla birlikte, hepsidin akut faz reaktanı olarak erken ve geç başlangıçlı neonatal sepsis tanısında duyarlılığının ve özgüllüğünün araştırıldığı daha geniş vaka serili çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

T.C Sağlık Bakanlığı DPÜ Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Şubat 2017- Eylül 2017 tarihleri arasında sepsis tanısı almış prematüre ve term yenidoğanlarla, sağlıklı prematüre ve term yenidoğanlarda hepsidinin serum seviyesinin belirlenmesi, hepsidinin, C reaktif protein ve İnterlökin 6 ile korelasyonunun saptanması amacıyla yapılan bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- Hepsidin değerinin, prematüre sepsis ve term sepsis tanılı yenidoğan gruplarında prematüre sağlıklı ve term sağlıklı yenidoğan gruplarına göre daha yüksek değerlere sahip olduğu saptandı.
- Term sepsis tanılı yenidoğan grubunun hepsidin düzeyi ile beyaz küre sayısı, hemoglobin, Hct, trombosit, IL-6 ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı ilişkiler saptandı ($p<0,05$).
- Prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunun hepsidin düzeyi ile doğum ağırlığı, beyaz küre sayısı, Hct, trombosit, IL-6 ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı ilişkiler saptandı ($p<0,05$).
- Bütün gruplarda MCV ve örnekleme gününün hepsidin düzeylerini etkilemediği görüldü.
- Bulguların ortaya çıkış zamanına göre değerlendirildiğinde; prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunu oluşturan 19 olgunun, 5'inin EBNS, 11'nin GBNS, 3'ünün ise ÇGBNS olduğu saptandı.
- Bulguların ortaya çıkış zamanına göre değerlendirildiğinde; term sepsis tanılı yenidoğan grubunu oluşturan 11 olgunun, 4'ünün EBNS, 7'sinin ise GBNS olduğu saptandı.
- Prematüre sepsis tanılı yenidoğan grubunda bulunan 19 bebeğin 12'sinde kan kültüründe üreme olduğu saptandı. Bu grupta üreyen bakterilerden üçünün *Staphylococcus Epidermidis*, beşinin *Klebsiella Pneumonia*, ikisinin *Enterobacter Cloacae*, birinin *Acinetobacter Baumannii* ve birinin ise *KoNS* olduğu saptandı.

- Term sepsis tanılı yenidoğan grubunda bulunan 11 bebeğin 4'ünde, kan kültüründe üreme olduğu saptandı. Bu grupta üreyen bakterilerden ikisinin *Staphylococcus Epidermidis*, birinin *Klebsiella Pneumonia* ve birinin *Staphylococcus Hominis* olduğu saptandı.

- Çalışmamızın sınırlılıkları örnekleme günlerinin farklı olması ve olgu sayımızın az olmasıdır.

- Sonuç olarak İnflamasyon sırasında salınımının IL-6 aracılı olduğu düşünülen hepsidinin serum seviyesinin IL-6 ve sepsis tanısında sıklıkla kullandığımız CRP ile pozitif korele olduğu saptanmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH, Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018
2. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis *Pediatr Crit Care Med*, 15 (2014), pp. 523-528
3. A van den Hoogen, LJ Gerards, MA Verboon-Maciolek, A Fleer, TG Krediet Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents *Neonatology*, 97 (2010), pp. 22-
4. 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.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues *Pediatrics*, 127 (2011), pp. 817-826
6. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100(3): F257-263.
7. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol* 2015; 42(1): 1-16, vii. 7. Ericson JE, Laughon MM.
8. 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
9. Connell TG, Rele M, Cowley D, et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* 2009;119:891–6.
10. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clinica Chimica Acta* 451 (2015) 46–64
11. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7806-7810.
12. Piperno A, Mariani R, Trombini P, Girelli D. Hepcidin modulation in human diseases: from research to clinic. *World J Gastroenterol* 2009; 15:538–51.

13. Cizmeci MN, Kara S, Kanburoglu MK, Simavli S, Duvan CI, Tatli MM. Detection of cord blood hepcidin levels as a biomarker for early-onset neonatal sepsis. *Med Hypotheses* 2014;82:310–2.
14. De Domenico I, Lo E, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(10):3800-3805.
15. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. This review provides an in depth exploration of the role of systemic and local iron regulation by hepcidin and other mechanisms in the context of infection. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15:500–510.
16. Uysal Z. Hepsidin ve Demir Metabolizması. *Türk Hematoloji Derneği 6. İlk basamak kursu*, Ankara, 16 Ekim 2007
17. Shanmugam NK, Chen K, Cherayil BJ. Commensal Bacteria-induced Interleukin 1 β (IL-1 β) Secreted by Macrophages Up-regulates Hepcidin Expression in Hepatocytes by Activating the Bone Morphogenetic Protein Signaling Pathway. *J Biol Chem.* 2015; 290:30637–30647.
18. Wu T, Tabangin M, Kusano R, Ma Y, Ridsdale R, Akinbi H. The utility of serum hepcidin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. *J Pediatr* 2013;162:67-71.
19. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017 Oct 14;390(10104):1770-1780.
20. 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.
21. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D ve ark. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27: 63-68
22. Silveira RC, Giacomini C, Procianoy RS. Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2010; 22(3):280-90.
23. Mussap M, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in premature and full term critically ill newborns with sepsis and SIRS. *Clin Chim Acta*, 2015.

24. 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.
25. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, et al. A 6-year prospective surveillance of health care associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *J Paediatr Child Health* 2010; 46(6): 337-342.
26. Verani JR, McGee V, Schrag SJ Division of bacterial diseases NCFI, respiratory diseases CfDC, prevention, prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010 *MMWR Recomm Rep*, 59 (2010), pp. 1-36.
27. Cengiz AB. Yenidoğan Sepsisi . *Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 174-81.
28. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Jan; 28 (1 Suppl): S10-8.
29. Sakha K, Husseini MB, Seyyedsadri N. The role of the procalcitonin in diagnosis of neonatal sepsis and corelation between procalcitonin and C-reactive protein in these patients. *Pak J Biol Sci.* 2008;11(14):1785–90
30. Lee B, Newland JG, Jhaveri R Reductions in neonatal listeriosis: “Collateral benefit” of group B streptococcal prophylaxis? *J Infect*, 72 (2016), pp. 317-32.
31. Bizzarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, Dembry LM, Ehrenkranz RA, Gallagher RG Neonatal sepsis 2004–2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci *J Pediatr*, 166 (2015), pp. 1193-1199
32. Dong Y, Speer CP. The role of *Staphylococcus epidermidis* in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? *Int J Med Microbiol*, 304 (2014), pp. 513-520.N
33. Jean-Baptiste, DK Benjamin Jr., M Cohen-Wolkowicz et al. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit *Infect Control Hosp Epidemiol*, 32 (2011), pp. 679-686.
34. Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci *Clin Dev Immunol*, 2013 (2013), p. 586076.

35. Vergnano S, Menson E, Smith Z, et al. Characteristics of invasive *Staphylococcus aureus* in United Kingdom neonatal units *Pediatr Infect Dis J*, 30 (2011), pp. 850-854.
36. Rampersaud R, Randis TM, Ratner AJ Microbiota of the upper and lower genital tract *Semin Fetal Neonatal Med*, 17 (2012), pp. 51-57.
37. Read JS, Cannon MJ, Stanberry LR, Schuval S Prevention of mother-to-child transmission of viral infections *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 38 (2008), pp. 274-297.
38. Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, et al. Chorioamnionitis and culture-confirmed, early-onset neonatal infections *Pediatrics*, 137 (2016)
39. Buhimschi CS, Bhandari V, Dulay AT, et al. Proteomics mapping of cord blood identifies haptoglobin “switchon” pattern as biomarker of earlyonset neonatal sepsis in preterm newborns *PLoS One*, 6 (2011), p. e26111
40. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, TJ Moss The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development *J Pregnancy*, 2013 (2013), p. 412831.
41. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, Lee WL Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis *Sci Transl Med*, 3 (2011), p. 88ps25.
42. Higgins RD, Saade G, Polin RA, et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop *Obstet Gynecol*, 127 (2016), pp. 426436
43. Polin RA, and the Committee on Fetus and Newborn. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 2012;129:1006– 15.
44. Bizzarro MJ, Jiang Y, Hussain N, Gruen JR, Bhandari V, Zhang H The impact of environmental and genetic factors on neonatal lateonset sepsis *J Pediatr*, 158 (2011), pp. 234238.
45. Nora H, Eva Z, Wilhelm M, Bernhard R. An Update on the Use of C-Reactive Protein in Early-Onset Neonatal Sepsis: Current Insights and New Tasks. *Neonatology* 2012; 102:25–36.
46. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal

- membranes: The ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 2001;357:979–88.
47. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-959
 48. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children* (11th ed) Philadelphia: Mosby, 2004: 545-561.
 49. Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (5th ed) Vol. 1. Philadelphia: Saunders, 2004: pp 929-966
 50. Morven S. Edwards, Postnatal bacterial infections, *Neonatal-Perinatal Medicine*(7th ed) Avroy A. Fanaroff, Richard J. Martin(eds). 2002; 706-718.
 51. Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J. Matern Fetal Neonatal Medicine*. 2004; 16.
 52. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG: *Neonatology*, 6.baskı, s.665-72, McGraw Hill Lange, New York (2009).
 53. Uslu S, CanE, Bolat F, Cömert S, Nuhoglu A. Yenidoğan döneminde nozokomiyal sepsis ve kontrol stratejileri. *Ş.E.E.A.H Tıp Bülteni* 2010;44:45-51.
 54. Gursu HA. Yenidoğan sepsisi tanısında serum amiloid a (saa)'nın önemi ve crp ile karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul-2005.
 55. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in newborn clinical studies sepsis score. *Eur J Pediatr* 1982;138:331-7
 56. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn* (8th ed) Philadelphia: Elsevier Inc., 2005: 551-577.
 57. Mikhael M, Brown LS, Rosenfeld CR. Serial Neutrophil Values Facilitate Predicting the Absence of Neonatal Early-Onset Sepsis. *J Pediatr*. 2014 Mar;164(3):522-8.e1-3.
 58. Ibarra JO, Pablo Trevino Valdez PT, Mendez EV et al. Evaluation of the Light- Cyclor® SeptiFast Test in Newborns With Suspicion of Nosocomial Sepsis. *Iran J Pediatr* 2015 February; 25(1):e253).

59. Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis, *Pathology*.40:141-148,2008
60. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004; 50: 279-287.
61. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:223-7.
62. Arunachalam AR, Pammi M (2015) Biomarkers in early-Onset Neonatal Sepsis: An Update. *Ann Clin Med Microbio* 1(2)
63. Suguna Narasimhulu S, Hendricks-Muñoz KD, Borkowsky W, Mally P. Usefulness of urinary immune biomarkers in the evaluation of neonatal sepsis: a pilot project. *Clin Pediatr (Phila)* 2013;52:520–6.
64. Arısoy ES. Yenidoğan sepsisi: tanı ve tedavi yaklaşımları. *ANKEM Derg* 2010;24 (Ek 2):168-75.
65. Mahieu LM, De Muynck AO, De Dooy JJ et al: Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NOSEP score). *Crit Care Med*, 28: 2026-2033, 2000.
66. Huang P, Wang J, Lin X, Yang F, Tan JH. Effects of IL-10 on iron metabolism in LPS-induced inflammatory mice via modulating hepcidin expression. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2017; 21: 3469-3475.
67. Spottiswoode N, Armitage AE, Williams AR, Fyfe AJ, Biswas S, Hodgson SH, Llewellyn D, Choudhary P, Draper SJ, Duffy PE, Drakesmith H. Role of activins in hepcidin regulation during malaria. *Infect Immun* 85: 2017e00191-17.
68. Pontual L. Iron and susceptibility to infections. *Archives de pediatrie* 2017; 24:5514-5517
69. Hoppe M, Hulthen L, Samuelson G. Is cord blood hepcidin influenced by the low-grade acute-phase response occurring during delivery? A small-scale longitudinal study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*.2018.1-7
70. Ganz T. Heparin. *The Japanese Society of Hematology*.2016,1913-1917.

71. Ross C. Impact of chronic and acute inflammation on extra- and intracellular iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2017;106(Suppl):1581S–7S.
72. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 8780-8785.
73. Soares MP, Wiess G. The Iron age of host–microbe interactions. *EMBO Rep* 2015;16:1482–500.
74. Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science* 2012;338:768–72.
75. Bode JG, Albrecht U, Haussinger D, Heinrich PC, Schaper F. Hepatic acute phase proteins—regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF- κ B-dependent signaling. *Eur J Cell Biol* 2012;91:496–505.
76. Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, Cadwell B, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients* 2014;6: 3062–83.
77. Koliaraki V, Marinou M, Vassilakopoulos TP, Vavourakis E, Tsochatzis E, Pangalis GA et al. A novel immunological assay for hepcidin quantification in human serum. *PLoS One* 2009; 4(2):e4581
78. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008; 112(10):4292-4297
79. Kemna EH, Tjalsma H, Podust VN, Swinkels DW. Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications. *Clin Chem* 2007; 53(4):620-628.
80. Rodriguez R, Jung CL, Gabayan V, et al. Hepcidin induction by pathogens and pathogen-derived molecules is strongly dependent on interleukin-6. *Infect Immun*. 2014; 82:745–752. This study employed IL6 knockout mice to solidify a central role for IL6 in hepcidin induction by common bacterial and viral infections, and most pathogen associated molecular patterns. [PubMed: 24478088]
81. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, Hoeven HV, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005; May 10;(Epub ahead of print).

82. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102(3):783-788.
83. Ganz T. Heparin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 29-35, 507.
84. Lee P, Peng H, Gelbart T. Regulation of heparin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad U S A.* 2005; 102: 1906-1910.
85. Casanovas G, Banerji A, d'Alessio F, et al. A multi-scale model of heparin promoter regulation reveals factors controlling systemic iron homeostasis. *PLoS Comput Biol.* 2014; 10:e1003421. This study utilized mathematical modeling and in vitro experimental validation to investigate how IL6-STAT3 and BMP6-SMAD1/5/8 signaling interact to control heparin transcription. Results suggest that the heparin response to iron and inflammatory stimuli is shaped by cooperativity and competition between SMAD and STAT transcription factors at the heparin promoter.
86. Wang CY, Babitt JL. Heparin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol.* 2016 May ; 23(3): 189–197.
87. Armitage AE, Stacey AR, Giannoulatou E, et al. Distinct patterns of heparin and iron regulation during HIV-1, HBV, and HCV infections. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111:12187–12192.
88. Pietrangelo A. Genetics, Genetic Testing, and Management of Hemochromatosis: 15 Years Since Heparin. *Gastroenterology.* 2015; 149:1240–1251. e4.
89. Arezes J, Jung G, Gabayan V, et al. Heparin-induced hypoferrremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus*. *Cell Host Microbe.* 2015; 17:47–57. Heparin knockout mice, dietary iron loading and depletion, and administration of heparin agonists were employed to elucidate the mechanism of increased susceptibility to the siderophilic bacteria *Vibrio vulnificus* that is reported in hereditary hemochromatosis. Results suggest that heparin-mediated hypoferrremia is an important host defense mechanism against this extracellular pathogen.

90. Darton TC, Blohmke CJ, Giannoulitou E, et al. Rapidly Escalating Hepsidin and Associated Serum Iron Starvation Are Features of the Acute Response to Typhoid Infection in Humans. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9:e0004029. This study explored the effects of acute *Salmonella Typhi* infection in human volunteers. Results demonstrate that acute typhoid infection is associated with elevated hepsidin and hypoferremia in humans.
91. Kim DK, Jeong JH, Lee JM, et al. Inverse agonist of estrogen-related receptor γ controls *Salmonella typhimurium* infection by modulating host iron homeostasis. *Nat Med.* 2014; 20:419–424. This study examined *Salmonella Typhimurium* infection in mice to discover a novel mechanism for hepsidin induction via the estrogen-related receptor γ (ERR γ). The antimicrobial effect of an inverse agonist of ERR γ in mice support a harmful role of hepsidin-mediated macrophage iron sequestration in infections with this intracellular pathogen.
92. Guida C, Altamura S, Klein FA, et al. A novel inflammatory pathway mediating rapid hepsidin-independent hypoferremia. *Blood.* 2015; 125:2265–2275. This study provides in vivo evidence in mice for a hepsidin-independent mechanism of acute hypoferremia induced by TLR2/6 ligands via inhibiting ferroportin mRNA.
93. Deschemin JC, Vaulont S. Role of hepsidin in the setting of hypoferremia during acute inflammation. *PLoS One.* 2013; 8:e61050.
94. Aydın Z ve ark. Periton Diyalizi Hastalarında Hepsidin ile Anemi ve İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Turk Neph Dial Transpl* 2012; 21 (1): 66-71
95. Kayan G. Selülit tanılı hastalarda enflamasyon göstergesi olarak hepsidin. *Sakarya Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD Uzmanlık tezi*, 2016.
96. Özbay A. Kronik Hepatit C’li hastalarda serum ferritin, hepsidin, transferrin ve transferrin reseptörünün sitokin düzeyleriyle ilişkisi. *Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek lisans tezi*, 2014

97. Edwards MS. Postnatal bacterial infections. In: Martin RJ, Fanaroff A, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant, Volume two. 8st ed. Philadelphia: Mosby, 2006:791-829
98. Sayed S, Michalski ES, Tangpricha V, Chesdachai S, Kumar A, Prince J, Ziegler TR, Suchdev PS, Kugathasan S. Vitamin D status is associated with hepcidin and hemoglobin concentrations in children with inflammatory bowel disease *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1650–1658.
99. Tiker F, Celik B, Tarcan A, Kilicdag H, Ozbek N, Gurakan B. Serum pro-hepcidin level and relationships with iron parameters in healthy preterm and term newborns. *Pediatr. Hematol. Oncol* 2006; 23 :293–7.
100. Yapakci E, Tarcan A, Celik B, Ozbek N, Gürakan B. Serum pro-hepcidin levels in term and preterm newborns with sepsis. *Pediatr Int* 2009;51:289-292.
101. Ichinomiya K, Maruyama K, Inoue T, Koizumi A, Inoue F, Fukuda K, Yamazaki Y, Arakawa H. Perinatal Factors Affecting Serum Hepcidin Levels in Low-Birth-Weight Infants. *Neonatology*. 2017;112(2):180-186.
102. Yapakci E, Ecevit A, Gökmen Z, Tarcan A, Ozbek N. Erythrocyte transfusions and serum prohepcidin levels in premature newborns with anemia of prematurity. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Nov;31(11):840-2.
103. Ulukol B, Simsek Oğ, Hanoluk A, Akar N. Serum pro-hepcidin levels and relationship with ferritin in healthy non-anaemic infants. *Acta Haematol* 2007;118:70–72.
104. Çetinkaya M, Köksal N, Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol* 2009; 29: 225-31
105. 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.