



**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAğLIK UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**YENİDOğAN SEPSİSİNDE ÜREYEN ETKENLER VE  
ANTİBİYOTİK DİRENCİ  
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EAH  
DENEYİMİ 2019-2022**

**Dr. Yezdanşer Mercan**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2024**



**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**YENİDOĞAN SEPSİSİNDE ÜREYEN ETKENLER VE  
ANTİBİYOTİK DİRENCİ  
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EAH  
DENEYİMİ 2019-2022**

**Dr. Yezdanşer Mercan**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Abdurrahman Avar ÖZDEMİR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2024**

## **BEYAN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri ve belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

**Dr. Yezdanşer Mercan**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım sayın Doç. Dr. Abdurrahman Avar Özdemir'e

Bilgi ve tecrübesiyle yazım sürecinde yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Gökhan Büyükkale'ye,

Eğitimim ve çalışmama ilgi ve katkıları ile destek olan, uzmanlık eğitim sürecinde beraber olduğum saygıdeğer hocalarıma, uzmanlarıma, asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım eş kıdemlerime ve diğer asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, sağlık memuru, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, her koşulda beni destekleyen saygıdeğer annem Mome Mercan, babam Ahmet Mercan olmak üzere sevgili aileme,

Bu zorlu süreçte anlayış göstererek her türlü desteği sağlayan değerli ve sevgili eşim Ayşe Mercan'a sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Yezdanşer Mercan**

## ÖZET

**Amaç:** Yenidoğan Yoğun Bakım Servisinde sepsis tanısı ile takip edilen hastalardan alınan kültürlerde üreyen mikroorganizmaların saptanması, antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi ve laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.01.2019-31.12.2022 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen sepsis tanılı 0-30 gün yaş aralığındaki 1805 yenidoğan olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Kültürlerinde üreme olan yenidoğanlar çalışmaya dahil edilerek demografik verileri, enfeksiyon parametreleri, risk faktörleri, kültür ve antibiyogram sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Dört yıl içerisinde ünitemize 3791 hasta yatırılmış olup bunların 1805'i sepsis tanısı almıştır. Bu tarih aralığında kanıtlanmış sepsis tanısı alan 179 olgu geriye dönük incelendi. Erken başlangıçlı sepsis (EBNS) sıklığı %21,2 (n=38), geç başlangıçlı sepsis (GBNS) sıklığı %78,8 (n=141) idi. Olguların %39,1'i (n=70) kız, %60,9'u (n=109) erkekti. Preterm hasta oranı %53,6 (n=96), term oranı %46,4 (81) olarak saptandı. Olguların %62,5'inde (n=112) gram pozitif bakteri, %34'ünde gram negatif bakteri, %3,5 inde ise mantar üremesi vardı. Hastanede ortalama yatış süresi EBNS olgularında GBNS olgularına göre anlamlı düzeyde düşüktü. Anneye ait risk faktörleri arasında en sık İYE %16,8 (30), EMR %10,1 (18), bebeğe ait risk faktörleri arasında en sık santral kateter %59,2 (106) ve prematürite %53,6 (96) saptandı. EBNS olgularının %31,6'sı (12) GBNS olgularının %61,7'si (87) ventilatör desteği almış olup bu oran GBNS olgularında anlamlı düzeyde yüksekti. GBNS olgularında kateter takılı kalma süresi EBNS olgularından anlamlı düzeyde yüksek bulundu. TPN alma sıklığı term hastalarda %38,6 (n=32) preterm hastalarda %77,1 (n=74) olup term olgularda bu sıklık anlamlı düzeyde düşüktü. Preterm hastalarda TPN alma sıklığı anlamlı düzeyde yüksekti. GBNS olgularında ortalama hemoglobin değeri EBNS olgularına göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Gram negatif sepsisli hastalarda ortalama nötrofil sayısı gram pozitif sepsise göre anlamlı düzeyde düşük saptanmış olup ortalama CRP düzeyi gram negatif sepsis olgularında anlamlı düzeyde yüksekti. Tüm

kültürler içerisinde en sık üreyen etkenler KoNS %48 (n=86) ve Escherichia coli (E.coli) %16,8 (n=30) idi. Patojenlerin antibiyotik direnç sıklığı Ampisilin %86,7, Gentamisin %55, Amikasin %19, İmipenem/Meropenem %3,7, Teikoplanin %7 olup Vankomisin'e karşı direnç saptanmadı.

**Sonuç:** Neonatal sepsiste etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları üniteler arasında farklılıklar gösterebilmekte hatta aynı ünite de zamanla değişebilmektedir. Bundan dolayı, yenidoğan ünitesinde sürveyans çalışmalarıyla güncel veri akışı sağlanmalı, elde edilen veriler dikkate alınarak önleyici politikalar geliştirilmeli ve gerektiğinde tedavi rutinleri yenilenerek sepsisle etkin mücadele hedeflenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan, Yenidoğan Sepsisi, Kan Kültürü, Antibiyotik Direnci, İdrar kültürü

## ABSTRACT

### **Causative Agents and Their Antibiotic Susceptibility in Neonatal Sepsis İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Education and Research Hospital Experience 2019-2022**

**Objective:** It was aimed to detect microorganisms grown in cultures taken from patients followed with a diagnosis of sepsis in the Neonatal Intensive Care Service, to determine their antibiotic resistance and to retrospectively evaluate the changes in laboratory parameters.

**Materials and Methods:** 1805 newborn cases aged 0-30 days with a diagnosis of sepsis who were hospitalized and followed up in the Newborn Intensive Care Unit of the University of Health Sciences Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital between 01.01.2019 and 31.12.2022 were evaluated retrospectively. Newborns with positive cultures were included in the study and their demographic data, infection parameters, risk factors, culture and antibiogram results were evaluated retrospectively.

**Results:** In four years, 3791 patients were admitted to our unit and 1805 of them were diagnosed with sepsis. 179 cases diagnosed with proven sepsis in this date range were examined retrospectively. The early-onset sepsis (EBNS) rate was 21.2% (n=38), and the late-onset sepsis (GBNS) rate was 78.8% (n=141). 39.1% (n=70) of the cases were female and 60.9% (n=109) were male. The preterm patient rate was 53.6% (n=96) and the term rate was 46.4% (81). Gram-positive bacteria were present in 62.5% (n=112) of the cases, gram-negative bacteria were present in 34%, and fungal growth was present in 3.5%. The average hospital stay was significantly lower in EBNS cases than in GBNS cases. Among the maternal risk factors, the most common are UTI 16.8% (30), PROM 10.1% (18), among the baby's risk factors, the most common are central catheter 59.2% (106) and prematurity 53.6% (96) detected. 31.6% (12) of EBNS cases and 61.7% (87) of GBNS cases received ventilator support, and this rate was significantly higher in GBNS cases. The duration of catheter insertion in GBNS cases was found to be significantly higher than in EBNS cases. The frequency of receiving TPN was 38.6% (n=32) in term patients and 77.1% (n=74) in preterm patients, and this frequency was significantly lower in term cases. The frequency of receiving TPN

was significantly higher in preterm patients. The average hemoglobin value in GBNS cases was found to be significantly lower than in EBNS cases. The mean neutrophil count in patients with gram-negative sepsis was found to be significantly lower than in gram-positive sepsis, and the mean CRP level was significantly higher in gram-negative sepsis cases. Among all cultures, the most frequently growing bacteria were CoNS 48% (n=86) and Escherichia coli (E.coli) 16.8% (n=30). The frequency of antibiotic resistance of pathogens was Ampicillin 86.7%, Gentamicin 55%, Amikacin 19%, Imipenem/Meropenem 3.7%, Teicoplanin 7% and resistance to Vancomycin was not detected.

**Conclusion:** In neonatal sepsis, causative microorganisms and antibiotic sensitivities may vary between units and may even change over time in the same unit. Therefore, up-to-date data flow should be ensured through surveillance studies in the neonatal unit, preventive policies should be developed taking into account the data obtained, and treatment routines should be renewed when necessary, aiming to effectively combat sepsis.

**Key Words:** Newborn, Neonatal Sepsis, Blood Culture, Antibiotic Resistance, Urine culture

# İÇİNDEKİLER TABLOSU

|                                                    |     |
|----------------------------------------------------|-----|
| BEYAN .....                                        | iii |
| TEŞEKKÜR .....                                     | ii  |
| ÖZET .....                                         | iii |
| ABSTRACT .....                                     | v   |
| İÇİNDEKİLER TABLOSU .....                          | vii |
| SİMGE VE KISALTMALAR.....                          | ix  |
| TABLolar DİZİNİ .....                              | xi  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                              | xii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                             | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                            | 2   |
| 2.1. Tanımlar .....                                | 2   |
| 2.2. Sınıflandırma.....                            | 3   |
| 2.3. Epidemiyoloji .....                           | 6   |
| 2.4. Risk faktörleri .....                         | 7   |
| 2.5. Etiyoloji .....                               | 10  |
| 2.6. Patogenez .....                               | 11  |
| 2.7. Klinik Bulgular .....                         | 13  |
| 2.8. Tanı .....                                    | 14  |
| 2.8.1. Tanı koydurucu testler.....                 | 18  |
| 2.8.1.1. Kan Kültürü .....                         | 18  |
| 2.8.1.2. İdrar Kültürü.....                        | 18  |
| 2.8.1.3. Trakeal Aspirat Kültürü (TAK).....        | 19  |
| 2.8.1.4. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Kültürü ..... | 19  |
| 2.8.2. Nonspesifik Tanı Testleri.....              | 20  |
| 2.8.2.1. Lökosit Sayısı .....                      | 20  |
| 2.8.2.2. Trombosit Sayısı.....                     | 21  |
| 2.8.2.3. C-Reaktif Protein (CRP) .....             | 21  |
| 2.8.2.4. Prokalsitonin (Pct) .....                 | 22  |
| 2.8.2.5. İnterlökin-6 (IL-6).....                  | 22  |
| 2.9. Ayırıcı tanı .....                            | 23  |
| 2.10. Tedavi .....                                 | 23  |
| 2.10.1. Antibiyotik Tedavisi.....                  | 23  |
| 2.10.1.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis .....  | 23  |
| 2.10.1.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis .....    | 24  |
| 2.10.1.3. Yenidoğan Menenjit .....                 | 25  |

|           |                                                                                 |    |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.10.1.4. | Yenidoğan Pnömonisi .....                                                       | 26 |
| 2.10.1.5. | İdrar Yolları Enfeksiyonu (İYE).....                                            | 26 |
| 2.10.1.6. | Yenidoğan Mantar Enfeksiyonları .....                                           | 27 |
| 2.10.2.   | Destek ve Yardımcı Tedaviler .....                                              | 27 |
| 2.10.2.1. | İntravenöz İmmünglobulin (İVİG) ve Koloni Stimüle Edici Faktörler (G-CSF) ..... | 28 |
| 2.10.2.2. | Pentoksifilin .....                                                             | 28 |
| 2.11.     | Korunma .....                                                                   | 28 |
| 2.11.1    | Sürveyans.....                                                                  | 28 |
| 2.11.2.   | Önleme ve Kontrol .....                                                         | 28 |
| 2.11.3.   | Doğru Tanı .....                                                                | 29 |
| 2.11.4.   | Tıbbi Malzeme Bakımı .....                                                      | 30 |
| 2.11.5.   | Anne Sütü Önceliği.....                                                         | 30 |
| 2.11.6.   | Ünitelerin Dizaynı ve Tıbbi Malzeme Kullanımı .....                             | 30 |
| 2.11.7.   | Sağlık Çalışanları Eğitimi Programları .....                                    | 30 |
| 2.11.8.   | Enfeksiyon Kontrolü Yapan Çalışanın Rolü .....                                  | 31 |
| 2.11.9.   | Akılcı Antibiyotik Kullanımı .....                                              | 31 |
| 3.        | GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                           | 31 |
| 3.1.      | ÖRNEKLEM SEÇİMİ.....                                                            | 31 |
| 3.2.      | VERİ TOPLAMA ARAÇLARI .....                                                     | 32 |
| 3.3.      | İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....                                                      | 35 |
| 4.        | BULGULAR .....                                                                  | 36 |
| 5.        | TARTIŞMA .....                                                                  | 74 |
| 5.1.      | SINIR VE KISITLAMALAR.....                                                      | 93 |
| 6.        | SONUÇ VE ÖNERİLER .....                                                         | 93 |
| 7.        | KAYNAKLAR .....                                                                 | 96 |

## SİMGİ VE KISALTMALAR

ark.: arkadaşları

BK: Beyaz küre

BPD: Bronkopulmoner displazi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayar Tomografi

CRP: C-reaktif proteini

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlığı

ÇGBNS: Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis

DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMR: Erken membran rüptürü

EBNS: Erken başlangıçlı neonatal sepsis

ES: Eritrosit süspansiyonu

GBS: Grup B streptokok

GH: Gestasyonel Hafta

GBNS: Geç başlangıçlı neonatal sepsis

HGB: Hemoglobin

IgA: İmmunglobulin A

IgG: İmmunglobulin G

IgM: İmmunglobulin M

İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon

İ/T oranı: İmmatür/Total Nötrofil oranı

İVK: İntraventriküler kanama

KoNS: Koagülaz negatif stafilokok

LP: Lomber ponksiyon

MV: Mekanik ventilasyon

MR: Manyetik Rezonans

NİMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon

NEK: Nekrotizan enterokolit

NSD: Normal Spontan Vajinal Doğum

Pct: Prokalsitonin

PICC: Periferden takılan santral kateter

PTX: Pnömotorax

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

ROP: Prematüre retinopatisi

TDP: Taze donmuş plazma

TPN: Total parenteral nütrisyon

TS: Trombosit süspansiyonu

UVK: Umbilikal ven kateteri

YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1.Yenidoğan Sepsis Özellikleri(11) .....                                                                       | 5  |
| Tablo 2.Risk Faktörleri (23,24) .....                                                                                | 8  |
| Tablo 3.Sepsis Zamanına Göre Risk Faktörleri(11,22) .....                                                            | 8  |
| Tablo 4.EBNS ve GBNS'de sık görülen mikroorganizmalar (22) .....                                                     | 11 |
| Tablo 5. Sistem Bulguları.....                                                                                       | 14 |
| Tablo 6.EMR'li anne bebeği skörlama sistemi(46,47) .....                                                             | 15 |
| Tablo 7.Töller Sepsis Skörlama Sistemi(48) .....                                                                     | 16 |
| Tablo 8.Rodwell-Hematolojik Skörlama Sistemi(49) .....                                                               | 16 |
| Tablo 9.EMA Sepsis Skörlama Sistemi(50) .....                                                                        | 17 |
| Tablo 10.Doğum haftasına ve postnatal yaşa göre nötrofil sayısı (11) .....                                           | 20 |
| Tablo 11. I/T doğum ve sonrası değeri (58).....                                                                      | 21 |
| Tablo 12.Sepsiste Ayırıcı Tanılar.....                                                                               | 23 |
| Tablo 13. Doğum şekli bakımından hastaların dağılımı .....                                                           | 43 |
| Tablo 14. Anneye ait perinatal sorunlar .....                                                                        | 45 |
| Tablo 15. Bebeğe ait risk faktörleri .....                                                                           | 46 |
| Tablo 16. Ventilasyon desteği alma süresi bakımından hasta grupları .....                                            | 47 |
| Tablo 17. Kateteri olan hastalarda sepsis etkenleri .....                                                            | 48 |
| Tablo 18. Erken ve geç neonatal sepsisli hastaların laboratuvar parametreleri bakımından karşılaştırılması.....      | 49 |
| Tablo 19. Gram (+) ve Gram (-) etkenli sepsis hastaların laboratuvar parametreleri bakımından karşılaştırılması..... | 50 |
| Tablo 20. Tüm hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı .....                                        | 51 |
| Tablo 21. Üreyen etkenlerin yıllara göre dağılımı .....                                                              | 52 |
| Tablo 22. EBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı .....                                | 54 |
| Tablo 23. GBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı .....                                | 55 |
| Tablo 24. Tüm hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı .....                                    | 56 |
| Tablo 25. Tüm hastaların idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı .....                                  | 57 |
| Tablo 26. Tüm hastaların BOS kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı.....                                     | 58 |
| Tablo 27. Tüm hastaların TAK kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı.....                                     | 58 |
| Tablo 28. Kateter takılan ve EBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı.....              | 59 |
| Tablo 29. Kateter takılan ve GBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı.....              | 60 |
| Tablo 30. Term ve EBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı .....                        | 61 |
| Tablo 31. Term ve GBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı.....                         | 62 |
| Tablo 32. Preterm ve EBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı....                       | 63 |
| Tablo 33. Preterm ve GBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı ...                       | 64 |
| Tablo 34. TPN alan preterm hastalarda üreyen mikroorganizmaların dağılımı .....                                      | 65 |
| Tablo 35. TPN alan term hastalarda üreyen mikroorganizmaların dağılımı .....                                         | 66 |
| Tablo 36. Etkenden bağımsız antibiyotik direnci, % (n) .....                                                         | 68 |
| Tablo 37. Yıllara göre etkenden bağımsız antibiyotik direnci, % (n).....                                             | 69 |
| Tablo 38. Gram(+) Mikroorganizmalarda antibiyotik direnci, % (n) .....                                               | 71 |
| Tablo 39. Gram (-) mikroorganizmalarda antibiyotik direnci, % (n) .....                                              | 72 |
| Tablo 40. Mantarlarda antifungal direnci, % (n) .....                                                                | 73 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1.Hastaların sepsis tipine göre dağılımı .....                                    | 36 |
| Şekil 2.Yıllara göre kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis vakalarının dağılımı.....   | 37 |
| Şekil 3.Yıllara göre kültür ile kanıtlanmış erken ve geç sepsis dağılımı.....           | 38 |
| Şekil 4. Erken ve geç neonatal sepsis vakalarının cinsiyet dağılımı .....               | 39 |
| Şekil 5. Erken ve geç neonatal sepsis vakalarının gebelik haftasına göre dağılımı ..... | 40 |
| Şekil 6. Vakaların doğum ağırlıklarına göre dağılımı .....                              | 41 |
| Şekil 7. Vakaların yıllara göre gebelik haftası bakımından dağılımı .....               | 42 |
| Şekil 8.Yıllara göre ölen hasta sayısı .....                                            | 44 |
| Şekil 9.Sepsis gruplarının ventilasyon desteği bakımından dağılımı.....                 | 47 |
| Şekil 10.Yıllar içerisinde etken sıklığı değişimi .....                                 | 53 |
| Şekil 11.Yıllar içerisinde antibiyotik direnç değişimi .....                            | 70 |



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tıp alanında bilgi ve tecrübenin artması, yeni teknolojilerin geliştirilmesi, sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaşması birçok açıdan yenidoğan ünitelerinde hizmet kalitesini arttırmış olsa da sepsis, yenidoğan döneminde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Yenidoğan sepsis insidansı gelişmiş ülkelerde, 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında iken gelişmekte olan ülkelere klinik sepsis olguları da eklendiğinde bu insidans 1000 doğumda 170'e kadar çıkmaktadır(1,2) .

Yenidoğan sepsisi ilk 28 günde enfeksiyonla ilişkili klinik tablonun ortaya çıktığı özgül bir etkenden kaynaklanan kan kültüründe üremenin saptandığı klinik bir sendromdur. Prematüre doğum (<37 GH), düşük doğum ağırlığı, erken membran rüptürü (EMR), koryoamniyonit, annede B grubu streptokok (GBS) kolonizasyonu, invaziv tıbbi işlemler sepsis insidansında artışa sebep olmaktadır(3,4).

Yenidoğan sepsisinde klinik belirti ve bulgular özgül olmaktan uzaktır. Bu nedenle hastanın kliniği ve laboratuvar sonuçları beraber değerlendirilmeli, antibiyotik tedavisi geciktirilmeden başlanmalıdır. Ne yazık ki tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Her ne kadar kan kültürü tanıda altın standart olarak kabul edilse de etkenlerin kültürde üretilmesi her zaman mümkün olmamaktadır.

Yenidoğan sepsisi hastanın yaşı ve semptomların ortaya çıkma zamanına göre erken ve geç sepsis olmak üzere ikiye ayrılır. Yaşamın ilk 72 saati içerisinde ortaya çıkan sepsis erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS), 72. saatten sonra ortaya çıkan sepsis ise geç başlangıçlı neonatal sepsis (GBNS) olarak tanımlanmaktadır(5).

Erken sepsise neden olan etkenler tipik olarak anne genitoüriner sisteminde kolonize olmuş organizmalardan oluşmaktadır. Bunlar amniyon sıvısı, plasenta, serviks ve vajinal kanalını kontamine ederler. Erken sepsiste GBS ve Escherichia coli (E.coli) en sık üreyen etkenlerdir. Orta ve az gelişmiş ülkelere ise erken sepsislerin çoğu Klebsiella türleri., diğer gram negatif enterik basiller ve Staphylococcus aureus(S.aureus) a bağlıdır(6,7).

Geç sepsiste gelişmiş ülkelerde Staphylococcus epidermidis (S.epidermidis) başta olmak üzere Koagülaz Negatif Stafilokok (KoNS) türleri saptanırken az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gram negatif etkenler daha sık saptanabilmektedir. Yine geç sepsiste Staphylococcus aureus ve kandida türleri saptanan diğer patojenlerdir(8,9).

Yenidoğan sepsisine neden olan mikroorganizmalar ve bunların antibiyotik duyarlılıkları zamanla değişebilmekte ve ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir(10). Bu nedenle yenidoğan ünitelerinde sık rastlanılan enfeksiyon etkenlerinin ve antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi yenidoğan sepsisine bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından çok önemlidir.

Çalışmamızda Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Servisinde 2019 Ocak ve 2022 Aralık tarihleri arasında sepsis tanısı ile takip edilen hastalardan alınan kültürlerde üreyen mikroorganizmaların saptanması, antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi ve laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanımlar**

Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk 28 gününde ortaya çıkan sistemik bulguların görüldüğü, kandan izole edilebilen bir etkene bağlanabilen klinik tablodur(4). Yenidoğan alanındaki tüm ilerlemelere rağmen gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Erken tanı ile ampirik tedavinin ivedilikle başlanması sepsise bağlı komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Neonatal sepsis kanıtlanmış sepsis, klinik sepsis, şüpheli sepsis olmak üzere üç farklı şekilde tanımlanabilir.

**Kanıtlanmış sepsis:** Hem klinik bulgular hem de laboratuvar değerlerinin sepsisle uyumlu olduğu aynı zamanda kan kültüründe üremenin saptandığı hasta grubunu oluşturur(11).

**Klinik sepsis:** Klinik bulgular ve laboratuvar değerlerinin beraber sepsis düşündürdüğü ancak kan kültüründe etkenin üretilmediği sepsistir (11).

**Şüpheli sepsis:** Semptomu olmasa bile bebekte risk faktörü varsa veya izlem sırasında sepsis düşündüren klinik bulgu saptanan hastalar için kullanılan tanımdır (12).

**Nozokomiyal (Hastane kaynaklı) enfeksiyon:** Hasta hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ve taburculuktan sonraki 10 gün içerisinde gelişen enfeksiyondur (13).

## 2.2. Sınıflandırma

Yenidoğan sepsisi hastada belirtilerin ortaya çıkma zamanına göre EBNS ve GBNS olmak üzere ikiye ayrılır. Bununla beraber yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde son zamanlarda görülen gelişmeler ve bakım kalitesinin artması çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşamalarına olanak tanımıştır. Hastane yatışı uzayan bu bebekler için üçüncü bir tanım olarak çok geç başlangıçlı neonatal sepsis (ÇGBNS) tanımı da kullanılmaktadır.

Doğumdan sonraki ilk 3 gün ( $\leq 72$  saat) içerisinde meydana gelen sepsis EBNS olarak tanımlanır. Doğumdan sonraki 4-30.günler ( $>72$  saat) arasında ortaya çıkan sepsise ise GBNS denir. Preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun süre hastane yatışı olması nedeniyle 30. Günden taburculuğa kadar geçen sürede ortaya çıkan sepsise ÇGBNS (11,12). Bazı kaynaklara göre yenidoğan sepsisi 7. Günden önce erken başlangıçlı sepsis ve 7. Günden sonra geç başlangıçlı sepsis olarak tanımlanır (14).

EBNS ilk 72 saat içerisinde ortaya çıkar. Hızlı seyirli olması ve çoklu organ tutulumu gözlenmesi nedeniyle yakından takip edilmelidir. GBNS e göre daha mortal seyretmektedir. Bebek genellikle patojeni intrapartum süreçte anne genitalinden alır. Bazen de serviks, rektum veya vajende bulunan patojenler

asendan yol ile plasentayı geçerek koryoamniyonite neden olur. Çoğunlukla pnömoni olarak görülür. EMR, koryoamniyonit, prematürite, düşük doğum ağırlığı, doğum kanalının GBNS ile kolonize olması en sık görülen risk faktörleridir ve birden fazla risk faktörü söz konusu olabilir (12,15,16).

GBNS ise ilk 72. saatten sonra ortaya çıkar. Maternal, hastane veya toplum kaynaklı olabilir. Fokal veya multisistem tutulum görülebilir. Risk faktörleri arasında prematürite, düşük doğum ağırlığı, uzun hastane yatışı, mekanik ventilatör desteği, göbek kateteri ve picc-line gibi invaziv işlemler sayılabilir. Çoğunlukla pnömoni ve menenjit olarak görülmekle beraber menenjit sıklığı GBNS’de daha sıktır (16,17).

Nozokomiyal sepsis GBNS içinde değerlendirilir. Hastanede takip edilen hastaların yatışından en az 3 gün sonra ortaya çıkan enfeksiyondur. Düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, vasküler kateterler, invaziv girişimler, ventriküler şant, lipit emülsiyonlarıyla parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, hastanede kalış süresinin uzaması nozokomiyal sepsis için risk faktörleridir (18).

ÇGBNS 30. günden sonra gelişir ve uzun süre hastanede yatan bebeklerde görülür (11,12).

**Tablo 1.Yenidoğan Sepsis Özellikleri(11)**

| Özellikleri              | Erken Başlangıçlı                                                                                            | Geç Başlangıçlı                                                                                                 | Çok Geç Başlangıçlı                                                                                        |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Başlangıç yaşı           | İlk 3 gün                                                                                                    | 3-30 gün                                                                                                        | 30 günden sonra                                                                                            |
| Maternal komplikasyonlar | Yaygın                                                                                                       | Nadir                                                                                                           | Değişken                                                                                                   |
| Prematürite sıklığı      | Sık                                                                                                          | Değişken                                                                                                        | Olağan                                                                                                     |
| Ölüm                     | %5-20                                                                                                        | %5                                                                                                              | Düşük                                                                                                      |
| Klinik özellikler        | Çoklu organ tutulumu, fulminan                                                                               | Sinsi ya da akut, fokal enfeksiyon, menenjit sık                                                                | Sinsi                                                                                                      |
| Organizmanın kaynağı     | Anne genital sistem                                                                                          | Anne genital sistem ve çevre                                                                                    | Çevre ve topluluk                                                                                          |
| Etkilediği sistem        | Çoklu sistem                                                                                                 | Çoklu veya tek bir sistem                                                                                       | Çoklu veya tek bir sistem                                                                                  |
| Görülme yeri             | YYBÜ ve toplum                                                                                               | YYBÜ ve toplum                                                                                                  | YYBÜ ve toplum                                                                                             |
| Risk faktörleri          | EMR<br>Prematürite<br>Erkek cinsiyet<br>Septik/Travmatik doğum<br>Fetal anoksi                               | Annede enfeksiyon<br>Kateter<br>Entübasyon<br>Ventilasyon<br>Cerrahi<br>Kolonize el teması<br>Kontamine malzeme | Kateter<br>İleri prematürite<br>BPD<br>Kısa barsak sendromu<br>Konjenital anomali<br>Antibiyotik kullanımı |
| Etken patojenler         | E.coli,GBS<br>Klebsiella<br>L.monositogenez<br>Enterococcus türleri<br>Diğer enterik gram negatif bakteriler | EBNS etkenleri<br>S.aureus<br>KoNS<br>P.aeruginosa<br>Candida türleri                                           | S.aureus<br>KoNS<br>P.aeruginosa<br>Candida türleri<br>Dirençli gram negatif bakteriler                    |

### 2.3. Epidemiyoloji

Yenidoğan sepsisi sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeyine, coğrafyaya, perinatal risk faktörlerine, ekonomik olanaklara bağlı olarak değişebilir. Aynı ülkede farklı yenidoğan ünitelerinde hatta aynı ünite de farklı zamanlarda farklı sepsis sıklığı saptanabilir.

Dünya genelinde yapılan bir çalışmada 2017’de toplam 49 milyon sepsis vakası tespit edilmiş ve 11 milyon sepsis ilişkili ölüm saptanmış ki bu sayı dünyadaki toplam ölümlerin %20’sini teşkil etmektedir. Tüm sepsis olgularının %41’i (20 milyon) ve ölümlerin %26.4’ü (2.9 milyon) 5 yaş altındaki çocuklarda görülmektedir (19).

Dünya genelinde her yıl 1.3-3.9 milyon hasta yenidoğan sepsis tanısı almakta ve bunların 400 000 -700 000 kadarı hayatını kaybetmektedir(19).

Her yıl 2.5 milyon yenidoğan ilk ayında ölmekte ve bu sayı 5 yaşın altındaki ölümlerin yarısını oluşturmaktadır. 2018 de 375 000 yenidoğan, sepsis nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu da tüm neonatal ölümlerin %15’ine karşılık gelmektedir. WHO 1979-2019 yılları arası için yapılmış çalışmaları birleştirmiş olup tahmini yıllık 3.9 milyon yıllık neonatal sepsis olgusu (100 000 doğumda 2824) saptamıştır (19).

Yenidoğan döneminde ağır enfeksiyonlar (sepsis, pnömoni, menenjit) neonatal mortalitenin %24’ünün nedeni olarak bulunmuştur. Yenidoğan sepsis vakalarının yaklaşık %84’ünün erken tanı, uygun tedavi ve doğru klinik yaklaşımla engellenebileceği düşünülmektedir (19).

EBNS tüm yenidoğan ölümlerinin %8’ini oluşturur. Sıklığı ise anne ve bebek bakım kalitesinin bir göstergesi olarak değerlendirilir. EBNS çoğunlukla anneden vertikal geçiş nedeniyle meydana gelir. Tüm dünyada 21 milyon (gebelerin %18’i) gebenin GBS ile kolonize olduğu bildirilmiştir. GBS ve E.coli beraber EBNS olgularının %70’ini oluşturmaktadır. Listeria monositogenez de aynı şekilde pretermelerde ciddi EBNS nedeni olmaya devam etmektedir. Aynı çalışmada erken başlangıçlı sepsisin geç başlangıçlı sepsisten 2,6 kat daha fazla görüldüğü saptanmış (19).

Hastanede doğan bebekler arasında nozokomiyal enfeksiyon oranları coğrafya ve çalışmanın yapıldığı bölgeye bağlı olarak %4 ile %56 arasında değişmektedir (19).

Sepsis insidansı en yüksek saptandığı ülkeler Afrika ülkeleri gibi düşük gelir düzeyine sahip ülkelerdir. Yine aynı çalışmada düşük doğum ağırlığı ve düşük gebelik yaşı artmış sepsis sıklığı ile ilişkilendirilmiştir (19).

Daha önce yapılan çalışmalarda doğum ağırlığına göre EBNS sıklığı  $\geq 2500$  gr için her bin canlı doğumda 0.57, 401-1500 gr arası için her bin canlı doğumda 10,96 olarak bulunmuştur (20).

GBNS sıklığının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise doğum ağırlığına göre  $\geq 2500$  gr için %1,6 , 1500-2500 gr için %2,2 , 1000-1500 gr için %10,2, 1000-750 gr arası için %32,5, 750-500 gr için %51,2, 400-500 gr için %65,5 olarak bulunmuştur (8).

Dünya çapında önlenebilir enfeksiyon kaynaklı yenidoğan ölüm oranı tahmini %84'tür (19).

#### **2.4. Risk faktörleri**

Çağımızda sağlık alanındaki gelişmelere rağmen neonatal sepsis hala yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Erken tanı ve tedavi bu oranların düşürülmesi açısından kritik önem taşımaktadır. Tanı koydurucu klinik bulgu olmaması, spesifik bir laboratuvar parametresinin henüz keşfedilmemiş olması tanıyı oldukça zorlaştırmaktadır. Bu açıdan risk faktörleri açısından hastanın önceden değerlendirilmesi ve bunların saptanması tanı sürecine katkı sağlayacak, erken tedavi ile komplikasyon riskini minimuma indirecektir. Temel olarak bu risk faktörleri anneye(maternal) ve bebeğe bağlı olmak üzere ikiye ayrılabilir. Postnatal dönem için ise erken ve geç dönem sepsis risk faktörleri olarak ayrılması, tanı açısından kolaylık sağlayacaktır (21,22).

**Tablo 2.Risk Faktörleri (23,24)**

| Anneye ait faktörler                                                                                                                                                                                 | Bebeğe ait faktörler                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• EMR</li><li>• Koryoamniyonit</li><li>• Sosyoekonomik düzey</li><li>• Mekonyumlu amniyon sıvısı</li><li>• Çoğul gebelik</li><li>• GBS kolonizasyonu</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Prematürite</li><li>• Düşük doğum ağırlığı</li><li>• Erkek cinsiyet</li><li>• Mekanik ventilatör</li><li>• Sık invaziv girişim</li><li>• Uzun hastane yatışı</li><li>• Konjenital anomaliler</li><li>• Parenteral beslenme</li></ul> |

**Tablo 3.Sepsis Zamanına Göre Risk Faktörleri(11,22)**

| Erken neonatal sepsis                                                                                                                                                                                                                                                 | Geç neonatal sepsis                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Hem erken hem geç neonatal sepsis için risk faktörleri                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Prematürite (&lt;37 gh)</li><li>• Maternal GBS kolonizasyonu</li><li>• Koryoamniyonit</li><li>• EMR</li><li>• Fetal distres</li><li>• Maternal idrar yolu enfeksiyonu</li><li>• Çoğul gebelik</li><li>• Düşük APGAR</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Uzun süreli kalıcı kateter kullanılması</li><li>• NEC</li><li>• Uzun süreli antibiyotik kullanımı</li><li>• İnvaziv işlemler</li><li>• Proton pompa inhibitörü gibi midenin asiditesini azaltan ilaçlar</li><li>• Deri ve mukozadaki bariyer hasarı</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Prematürite</li><li>• Bağışıklık sistem hastalıkları</li><li>• Anneden yeterli immünglobulin geçişinin olmaması</li></ul> |

**Maternal risk faktörleri:** Sepsis olasılığını arttıran en önemli maternal nedenlerden biri anne genitalinde GBS kolonizasyonudur(2). Yıllar içerisinde yenidoğan bakımındaki gelişmeler doğrultusunda mortalite oranları % 50'lerden % 4-6'lara kadar düşmekle beraber, preterm bebeklerde mortalite oranları hala %20-30 civarındadır (25).

Annede Streptococcus agalactiae (grup B streptokok;GBS) kolonizasyonu (rektal, vajinal) Güney Amerika'da %18,63, Kuzey Amerika'da %18,6, Avrupa'da %16,41, Afrika'da %19 arasında bildirilirken ülkemizde %2,0-10,6 arasında saptanmıştır (3,26,27).

EMR membran rüptürü sonucunda amniyotik sıvının gelmesi ile doğum arasında  $\geq 18$  saat olmasıdır. Türkiye'de EMR'li anne bebeklerinde yapılan bir çalışmada term olanlarda %10 oranında neonatal sepsis görülürken preterm olanlarda %35 olarak saptanmıştır. Yurtdışında ise EMR'li anne bebeklerinde sepsis insidansı %1-2,6 olarak gösterilmiştir (28,29).

Korioamniyonit annede ateş, taşikardi, lökositoz, uterusta hassasiyet, kötü kokulu amniyon, fetal taşikardi varsa akla gelmelidir. Koryoamniyonitli anne bebeklerinde erken sepsis riskinde 3-6 kat geç sepsis riskinde ise 1,35-1,75 kat artış olduğu saptanmıştır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada neonatal sepsisli olguların %3,3'ünün annesinde koryoamniyonit saptanmıştır (5,30).

Diğer risk faktörleri düşük sosyoekonomik durum, mekonyumlu amniyon, çoğul gebelik olarak sayılabilir (24).

**Bebeğe ait risk faktörleri:** Sepsis görülme sıklığı prematürelde term bebeklerden 3-10 kat daha yüksektir (11). Erkek cinsiyet artmış sepsis riski ile beraberdir (24,31,32). Anne sütü yerine formül mama tercih edilmesi, sık antibiyotik kullanımı, hastanede kalış süresinin uzaması, invaziv girişimler, asfiksi, immünyetmezlik, kontamine parenteral sıvılar, lipid içerikli TPN'ler, anatomik defektler, geç beslenme sepsis riskinde artışa sebep olmaktadır (5,24,33).

**Çevresel risk faktörleri:** Bebeğin çevre florası ile kontamine olmasına neden olan faktörler, hastane personeli, anne veya diğer aile bireyleriyle temas sonrası kontaminasyon olarak sayılabilir. En sık neden hastane personelinin kontamine elleridir(5,33).

## 2.5. Etiyoloji

Yenidoğan sepsisi etiyojisinde en sık saptanan mikroorganizmalar bakterilerdir. Farklı ülkeler, kültürler, toplumlar için etkenlerin sık görülme oranları değişiklik göstermektedir. Aynı zamanda hastanın doğum haftası, tartısı ve diğer risk faktörleri de mikroorganizmaya yatkınlığını etkilemektedir(34,35).

EBNS'de en sık izole edilen patojenler GBS ve E.coli'dir. Daha az sıklıkta da L.monositogenez, enterokoklar, grup A,C,G streptokoklar, S.pnömoni, H.influenza görülmektedir. Bunların dışında S.aureus, Enterobacter, Klebsiella, KoNS, Pseudomonas türleri erken sepsiste nadiren karşılaşılan türlerdir (11,22). Gelişmiş ülkelerde gram pozitif bakteriler daha sık görülürken gelişmekte olan ülkelerde gram negatif bakteriler daha sık görülür. ABD'de gebe kadınlarda GBS kolonizasyonu %15-40 aralığında görülürken Türkiye'de bu oran %2-7 olarak bulunmuştur. Gelişmiş ülkelerin aksine Türkiye'de GBS kolonizasyonu daha düşüktür (36). Sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde uygulanan sağlık politikaları ile GBS kolonizasyonu saptanan annelerde profilaktik antibiyotik kullanımı özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde GBS nedeni sepsis oranlarını azaltmıştır. Ancak profilaktik antibiyotik kullanımına rağmen GBS yenidoğan sepsisinde sık izole edilen bir etken olmaya devam etmektedir (22).

GBNS'ye en sık sebep olan patojenler KoNS'dir. Bu durum KoNS'nin virülansındaki artıştan ziyade prematür ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun süre hastane yatışı sonrası santral kateter kullanımının artması nedeniyle. Bunun dışında S.aureus, Enterokoklar, Klebsiella, E.coli, Pseudomonas, Enterobakter türleri, Enterobacteriaceae grubu bakteriler(Proteus, Serratia, Citrobacter) ve Kandida türleri sayılabilir.

Gelişmiş ülkelerde GBNS'nin en sık nedeni KoNS (S.epidermidis) olarak bildirilmiştir (9,22).Türkiye'de, Aksoy ve ark. yaptığı çalışmada erken ve geç sepsiste en sık karşılaşılan etkenler K.pneumoniae ve S.aureus olarak bulunmuştur (37). Türkmen ve ark. araştırmasında erken sepsiste S.epidermidis ve S.aureus, geç sepsiste ise sırayla S.epidermidis ve Candida spp. en sık görüldüğü

belirlenmiştir (38). Özdemir ve ark. yaptığı çalışmada erken sepsiste en sık *S.epidermidis* ve *K.pneumoniae*, geç sepsiste ise en sık *S.aureus*, *K.pneumoniae* saptanmıştır (5).

**Tablo 4.EBNS ve GBNS’de sık görülen mikroorganizmalar (22)**

| Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis                                                                                                                                                                                                                          | Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• GBS</li><li>• E.coli</li><li>• L.monocytogenes</li><li>• Enterokoklar</li><li>• Hemofilus influenza</li><li>• Diğer streptokok türleri<br/>( <i>S.pneumoniae</i>, <i>S.pyogenes</i>, <i>S.viridans</i> )</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• KoNS</li><li>• S.aureus</li><li>• Enterokoklar</li><li>• E.coli</li><li>• Klebsiella</li><li>• Pseudomonas</li><li>• Enterobakter</li><li>• Sitrobakter</li><li>• Serratia</li><li>• Candida</li></ul> |

## 2.6. Patogenez

Yenidoğan sepsisinde patogenezi açıklayacak tek bir yol olmayıp farklı bileşenlerin her biri tek başına veya birlikte sepsiste etkili olabilmektedir. Temelde konağa ve çevreye bağlı olmak üzere iki majör faktör suçlanabilir. Çevreye bağlı nedenler arasında intrauterin bulaş, patojenin virülansı ve diğer özellikleri, anne genital florası, postnatal bakım kalitesi sayılabilir. Konağa bağlı nedenler içerisinde hastanın fagositer, hücrel ve humoral immünitesinin maturasyonu sıralanabilir (22,36,39,40).

Yenidoğan bebeklerde hücrel ve humoral immün sistem matüritesi yetersizdir. Bu durum sepsis riskini arttırıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Hücrel bağışıklık sisteminin ana bileşenlerinden biri olan nötrofiller bu dönemde gerek sayısal gerekse de fonksiyonel anlamda yetersizdir. Yetersiz adezyon ve agregasyon enfeksiyon cevabını geciktirir. Doğumdan sonra artmaya başlayan nötrofiller 12. saatte maksimum düzeye ulaşır 24. saatte normal

değerlere ulaşır. Yenidoğan döneminde nötrofil depoları üretim yetersizliğinden dolayı erişkin düzeyinin altındadır. Sonuçta enfeksiyon durumunda hızlı bir tüketim söz konusu olur ki nötropeni, sepsis için kötü prognoz anlamına gelir. İntrauterin dönemde fetüs, kompleman üretme kapasitesine ilk trimesterden itibaren ulaşır. Komplemanların transplasental geçişi yoktur. Fakat klasik ve alternatif kompleman sisteminin her ikisi de düşük aktiviteye sahip olup doğum haftası küçüldükçe bu yetersizlik ön plana çıkmaktadır. Bu durum E.coli ve GBS gibi sık görülen mikroorganizmaların opsonizasyonunda yetersizlikle sonuçlanmaktadır. B lenfositler fetal hayatta antijenik uyarı ile IgM, IgA, IgG antikorlarını üretme yeteneğine sahiptir. Bunlardan sadece IgG'nin transplasental geçişi vardır. Fetüsün haftası ilerledikçe bebekteki IgG düzeyi anne düzeyine yaklaşmaktadır. Anneden geçen bu IgG'ler annenin bağışık olduğu hastalıklara karşı bebeği 6. ay'a kadar korur. Sonrasında ise bebek kendi IgG üretimini sağlayarak koruma sağlar. IgM'nin plasenta geçişi yoktur. Bakterisidal olan ve opsonizasyon yapan antikorlar genelde IgM yapısında olup yenidoğan dönemindeki bu düşük düzeyler E.coli, enterobakter türleri ve diğer gram negatif bakterilere karşı immün cevabın yetersiz olması ile ilişkilidir (22,39,41).

Yenidoğan sepsisinde etken mikroorganizma, perinatal dönemde hematojen (transplasental) yolla veya doğum kanalından fetüse ulaşır. Normalde intrauterin dönemde bebek steril bir sıvı içerisinde koruyucu bir zar tarafından muhafaza edilmektedir. EBNS'de mikroorganizmalar, amniyon zarlarının perinatal dönemde rüptürü ve amniyon sıvısının doğum kanalıyla teması sonrası yukarı doğru hareket ederek bebeğin içinde bulunduğu steril ortamı kontamine edip sepsise neden olurlar. Ayrıca doğum sırasında anne genital florası bebeğe geçerek EBNS'ye neden olabilmektedir. GBNS ise invaziv işlemler, hijyen kurallarına uyulmaması nedeniyle cilt ve hastane florası nedeniyle oluşur (2,40,42).

## 2.7. Klinik Bulgular

Yenidoğan sepsisiyle beraber ortaya çıkan semptom ve bulgular özgül olmayıp çok farklı klinik tablolarla kendini gösterebilir. Genel durumu iyi olan bir yenidoğanda sıra dışı herhangi bir klinik değişim sepsis için uyarıcı olabilir (2,12,22).

Emmede azalma, aktivitede azalma, genel durumda kötüleşme, huzursuzluk yenidoğan sepsisinde ilk ve en sık görülen durumlardır. Bununla beraber siyanoz, kusma, taşikardi, bradikardi, solunum sıkıntısı, hipotansiyon konvülsiyon da sıkça karşılaşılan klinik patolojilerdir. Bunların hiçbirisi yenidoğan sepsisi tanısı için spesifik olmayıp diğer sistemik hastalıklarda da sıkça görülebilmektedir. Bundan dolayıdır ki metabolik, nörolojik, kardiyak, gastrointestinal, hematolojik ve solunum sistemi hastalıkları ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tutulum genelde tek bir organ veya sistem yerine birden fazla organ ve sistemi kapsayan multisistemik etkilenme şeklinde olmaktadır (2,3,11,43).

EBNS’de belirti ve bulgular daha erken ortaya çıkar. İlk 48 saat içerisinde görülen bu belirtilerin %90’ı ilk 24 saatte kendini gösterir. Bu sebeple riskli bebekler başta olmak üzere tüm bebeklerin ilk 48 saatte yakın takibi erken tanı ve tedavi açısından önemlidir. EBNS’de çoğunlukla multisistemik tutulum görülürken GBNS’de multisistemik tutulum olabileceği gibi artritis, pnömoni, osteomyelitis gibi tek sistem tutulumu şeklinde de olabilir (2,3,7,11,12)

### • Yenidoğan sepsisinde genel bulgular:

- Genel durum bozukluğu
- Hipoaktivite, huzursuzluk
- Beslenme güçlüğü
- Dolaşım bozukluğu, ödem, kutis marmorata
- Isı düzensizliği (bebeklerin üçte ikisinde ateş ya da hipotermi)

- **Yenidoğan sepsisinde sistemlere ait bulgular:**

**Tablo 5. Sistem Bulguları**

| <b>Solunum sistemi</b>                                                                                                                                                                 | <b>Dolaşım sistemi</b>                                                                                                                                                                       | <b>Sindirim sistemi</b>                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apne</li> <li>• İnleme</li> <li>• Solunum sayısının artması</li> <li>• Burun kanadı solunumu</li> <li>• Çekilme</li> <li>• Siyanoz</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taşikardi ya da bradikardi</li> <li>• Hipotansiyon</li> <li>• Periferik dolaşım bozukluğu</li> <li>• Kapiller geri dolum süresinde uzama</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beslenme intoleransı</li> <li>• Kusma</li> <li>• Distansiyon</li> <li>• İshal</li> <li>• Sarılık</li> <li>• Hepatomegali</li> <li>• NEK</li> </ul> |
| <b>Hematolojik sistem</b>                                                                                                                                                              | <b>Deri bulguları</b>                                                                                                                                                                        | <b>Merkez sinir sistemi</b>                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peteşi</li> <li>• Purpura</li> <li>• Sarılık</li> <li>• Kanama</li> </ul>                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Püstül</li> <li>• Apse</li> <li>• Omfalit</li> <li>• Sklerema</li> </ul>                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huzursuzluk</li> <li>• Uykuya eğilim</li> <li>• Tonus azalması</li> <li>• Nöbet</li> </ul>                                                         |

## 2.8. Tanı

Sepsis tanısında birçok yardımcı test kullanılmakla beraber altın standart yöntem, mikroorganizmanın vücut sıvılarından izolasyonu esasına dayanan kültürde üretilmesidir (2,3,11).

Mümkün olduğunca tanının erken konulması ve tedaviye erken başlanması mortalite ve morbidite riskinin azaltılması açısından önemlidir. Hazırlanan kültürlerde etkenin üremesi çoğunlukla 48 saat ya da daha fazla sürmektedir. Bundan dolayı tanıyı daha kısa sürede koyduracak testler kullanılmaktadır. Fakat bu testlerin hiçbiri tek başına tanı koyduracak kadar özgül değildir. Genellikle klinik bulgular ve laboratuvar testleri beraber değerlendirilerek mümkün olan en yüksek doğrulukla tanıya ulaşılmaya çalışılır. Bu şekilde tedavide gecikmenin önüne geçilmesi amaçlanmaktadır (2,11,12,22,44).

Yenidoğan sepsisi tanısında ideal bir tanı metodu belirlemek çeşitli güçlükleri beraberinde getirmektedir. Bu aşamada en uygun yaklaşım klinik ve laboratuvar parametrelerinin beraber değerlendirilmesidir (1,45). Bu amaçla klinik ve laboratuvar özelliklerinin beraber ele alındığı çeşitli skorlama ve tarama sistemleri geliştirilmiştir. Bunların başlıcaları EMR’li anne bebeği skorlaması, Töller sepsis skorlama sistemi, Rodwell skorlama sistemi, EMA(European Medicine Agency) sepsis skorlama sistemidir(50).

**Tablo 6.EMR’li anne bebeği skorlama sistemi(46,47)**

| PUAN                                                     | 0         | 1           | 2         |
|----------------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|
| <b>Gebelik haftası</b>                                   | >37 hafta | 34-37 hafta | <34 hafta |
| <b>APGAR skoru</b>                                       | >7        | 5-7         | <5        |
| <b>Annede koryoamniyonit veya bebekte midede lökosit</b> | Yok       | Var         |           |
| <b>EMR süresi(gün)*</b>                                  |           | 1 gün       | 2 gün     |

“\*” Ruptür sonrası geçen her gün için 1 puan verilir

- 3 ve üzerinde puan alan bebeklere sepsis tedavisi başlanır

**Tablo 7.Töllner Sepsis Skorlama Sistemi(48)**

| PUAN                            | 0      | 1         | 2        | 3          |
|---------------------------------|--------|-----------|----------|------------|
| <b>Deri renginde değişiklik</b> | Yok    |           | Orta     | Belirgin*  |
| <b>Periferik dolaşım</b>        | Yok    |           | Bozuk    | Belirgin   |
| <b>Hipotoni</b>                 | Yok    | Orta      | Belirgin |            |
| <b>Apne</b>                     | Yok    | Var       |          |            |
| <b>Bradikardi</b>               | Yok    | Var       |          |            |
| <b>Respiratuar distres</b>      | Yok    | Var       |          |            |
| <b>Hepatomegali</b>             | Yok    | >4 cm     |          |            |
| <b>GİS bulguları</b>            | Yok    | Var       |          |            |
| <b>Lökosit sayısı</b>           | Yok    | Lökositoz |          | Lökopeni   |
| <b>Sola kayma</b>               | Yok    |           | Orta     | Belirgin * |
| <b>Trombositopeni</b>           | Yok    |           | Var      |            |
| <b>Metabolik asidoz</b>         | Normal | >7.2      | <7.2     |            |

“\*” 4 puan verilir

Töllner Yorum:

- Sepsis şüphesi yok: 0-4 puan
- Sepsis şüpheli: 5-10 puan
- Sepsis’e işaret ediyor: >10 puan
- 

**Tablo 8.Rodwell-Hematolojik Skorlama Sistemi(49)**

| Parametre                                           | Anormal eğerler                                                                                                                              | Puan |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>İmmatür/matür nötrofil oranı</b>                 | >0,2                                                                                                                                         | 1    |
| <b>Total nötrofil sayısı</b>                        | Matür nötrofil görülmemesi                                                                                                                   | 2    |
|                                                     | Düşük veya yüksek                                                                                                                            | 1    |
| <b>İmmatür/matür lökosit oranı</b>                  | ≥0,3                                                                                                                                         | 1    |
| <b>İmmatür lökosit sayısı</b>                       | Yüksek                                                                                                                                       | 1    |
| <b>Lökosit sayısı</b>                               | ≤5000 mm <sup>3</sup> veya doğumda<br>≥25000mm <sup>3</sup><br>12-24. saatlerde ≥3000mm <sup>3</sup><br>2.günden sonra ≥21000mm <sup>3</sup> | 1    |
| <b>Nötrofillerde olan dejeneratif değişiklikler</b> | Vakuolizasyon, döhle cisimcikleri veya toksik granülasyon                                                                                    | 1    |
| <b>Trombosit sayısı</b>                             | ≤150000 mm <sup>3</sup>                                                                                                                      | 1    |

- 3 ve üzeri puan yüksek sepsis ihtimalini gösterir
- 2 ve altı puan düşük sepsis ihtimalini gösterir

**Tablo 9.EMA Sepsis Skorlama Sistemi(50)**

| <b>Klinik Bulgular</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1.Vücut ısısı:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;38,5 °C veya</li> <li>• &lt;36 °C olması veya</li> <li>• Isı düzensizliği olması</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>2.Solunumsal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apne</li> <li>• Takipne</li> <li>• Artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı</li> </ul>                   |
| <b>3.Kardiyovasküler sistem:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taşikardi, bradikardi veya ritim bozukluğu</li> <li>• Hipotansiyon</li> <li>• Bozulmuş periferik perfüzyon</li> <li>• İdrar&lt;1ml/kg/saat</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>4.Gastrointestinal sistem:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beslenme intoleransı</li> <li>• Emmede azalma</li> <li>• Abdominal distansiyon</li> </ul> |
| <b>5.Cilt ve cilt altı lezyonlar:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sklerem</li> <li>• Peteşi</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>6.Non-spesifik:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İritabilite</li> <li>• Letarji</li> <li>• Hipotonisite</li> </ul>                                    |
| <b>Laboratuvar Bulguları</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                      |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lökosit sayısı: &lt;4000 mm<sup>3</sup> veya &gt;20.000 mm<sup>3</sup></li> <li>2. İmmatür/matür nötrofil oranı: &gt;0,2</li> <li>3. Platelet sayısı &lt;100.000 mm<sup>3</sup></li> <li>4. Crp &gt; 15mg/L(1,5 mg/dl) veya Prokalsitonin ≥ 2 ng/ml</li> <li>5. Kan şekeri izlemi :(en az 2 kez): <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Hiperglisemi (&gt;180 mg/dl veya 10mMol/L) veya</li> <li>b. Hipoglisemi (&lt;45 mg/dl veya 2,5 mmol/L)</li> </ol> </li> <li>6. Metabolik asidoz: baz açığı &lt; -10 mEq/L veya serum laktat &gt;2mMol/L</li> </ol> |                                                                                                                                                                      |
| <b>Tanı: 6 klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44. haftaya kadar kullanılabilir</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                      |

## **2.8.1. Tanı koydurucu testler**

### **2.8.1.1. Kan Kültürü**

Sepsiste kesin tanı kan kültürüyle konulmaktadır. Alınan kültürde yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların önüne geçmek için bazı kurallara dikkat etmek gerekir. Bunlar steril koşullarda, uygun ekipmanla, uygun miktarda (en az 1 ml) kan alınmasıdır (51).

Yanlış negatif kültür nedenlerinden bazıları da kültür alımından önce antibiyotik başlanması, antenatal annenin antibiyotik alması, yeterli volümde kanın alınmaması, bakteri yoğunluğunun düşük olmasıdır. Arter ve venden steril bir şekilde 0,5-1 ml kan alınmalıdır. Göbek kateterinden alınan arteriyel kan kültürü düşük kontaminasyon riski nedeniyle tercih edilmektedir. Umbilikal venöz kateter kültür örnekleme daha fazla kontaminasyon riski taşımaktadır. Günümüz teknolojisiyle kan kültürü 24-48 saate hatta bazı yöntemlerle 8 saate kadar kısa sürede sonuçlanmaktadır. Ama genelde 5 günlük bir inkübasyon süresi uygulanır(2,52).

Her ne kadar kan kültürü yenidoğan sepsisi tanısında altın standart olsa da en iyi durumda bile sensitivite %50-80 aralığında kalmaktadır. Hatta ağır sepsisli olgularda postmortem kan kültür örneklerinde bile üreme vakaların ancak %80 inde elde edilmiştir. Dolayısıyla pozitif kan kültürü tanı koydurmakla beraber negatif kan kültürü sepsis tanısını ekarte etmez (2,51,52).

### **2.8.1.2. İdrar Kültürü**

EBNS’de idrar kültür pozitifliği bakteriyemi ile ilişkili olup ilk 72 saatte üreme ihtimali düşük olması nedeniyle rutin idrar kültürü alınması önerilmez. GBNS’de ise üriner sistem enfeksiyonları daha sık görüldüğü için idrar kültürü rutin alınması gerekmektedir. Kültür alınırken sterilité koşullarına uyulması kontaminasyon riski yüksek olduğu için önemlidir. İdeal idrar kültürü suprapubik aspirasyon veya steril koşullarda kateter ile girilerek alınır (51,53).

En sık üreyen etken E.coli olup Klebsiella türleri, diğer gram negatif bakteriler, enterobakter suşları üreyebilmektedir. Suprapubik aspirasyon veya

mesane kateterizasyonu ile alınan kültürde >10.000 koloni varlığı pozitif kabul edilir (51,54,55).

#### **2.8.1.3. Trakeal Aspirat Kültürü (TAK)**

Postnatal ilk 12 saat içerisinde ve entübasyondan hemen sonra alınan trakeal aspirasyon kültüründe üreme saptanması daha anlamlıdır. Entübasyondan günler sonra alınan kültürlerde kontaminasyon riski fazladır. Trakeal aspiratın gram boyaması ile bakterinin tanımlanması pozitif saptanan kültürün doğruluğunu artırır. Genel olarak tanı koydurucu özelliği zayıftır (51,52).

#### **2.8.1.4. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Kültürü**

Menenjit sepsise eşlik edebilen en önemli komplikasyonlardan biridir. Yenidoğanlarda klinik olarak menenjit tanısını koymak zor olduğu için sepsis düşünülen hastalara LP(lomber ponksiyon) yapılmalıdır. Bu açıdan yenidoğan sepsisinde BOS örneğinin biyokimyasal incelemesi ve kültüre ekilmesi tanısal açıdan önem teşkil etmektedir. LP yapılan hastalarda tanısal amaçlı BOS'ta hücre, protein, glukoz bakılır. BOS'ta hücre sayımı >20-30 hücre/mm<sup>3</sup>, proteinin pretermelerde >150 mg/dl termelerde >100 mg/dl, glukoz düzeyinin pretermelerde <20 mg/dl termelerde <30 mg/dl veya eş zamanlı kan şekerinden %70-80 daha az olması menenjit lehine değerlendirilir(51,56).

Cilt bütünlüğü bozulmuş olup bu bölgenin enfekte olduğu, meningomiyelosel, trombositopeni-koagülopati gibi ciddi kanama diyatezi durumunda, kafa içi basınç artışı(herniasyon riskini artırır) varsa ve genel durumu bozuk ise LP yapılmaz menenjitmiş gibi tedavi başlanır (11,51).

## 2.8.2. Nonspesifik Tanı Testleri

### 2.8.2.1. Lökosit Sayısı

Yenidoğan sepsisi tanısında tanı koydurucu özelliği zayıf olan total lökosit sayısının sepsis vakalarının %60'ında normal sayıda olduğu görülmüştür. Birçok çalışmada yenidoğan döneminde lökosit üst sınırı 30.000-40.000 mm<sup>3</sup> olarak gösterilmiş olsa da birçok sepsis tanılı bebekte lökosit sayısı normaldir. Sepsiste hem lökositoz hem de lökopeni görülebilmektedir. Fakat tek başına bu yükseklik ve düşüklüğün belirleyici özelliği zayıftır (51,57). Annede görülen ateş, preeklampsi, hipertansiyon, uzamış EMR, perinatal asfiksi, doğum şekli, mekonyum aspirasyonu, intraventriküler kanama, pnömotoraks, nöbet, hemolizle giden hastalıklar gibi durumlarda lökosit ve nötrofil yoğunluğu değişmektedir. Beyaz küre sayısı ilk 24 saatte 6.000-30.000 mm<sup>3</sup> sonrasında ise 5.000-20.000 mm<sup>3</sup> olarak değişmektedir (11,12,22,51).

Yenidoğan sepsisinde kullanılan bir diğer parametre nötrofil sayısıdır. Nötrofil sayısı normal aralığı doğum haftasına göre değişmektedir. Tanısal anlamda nötropeni, nötrofiliden daha değerlidir (11,51,57).

**Tablo 10. Doğum haftasına ve postnatal yaşa göre nötrofil sayısı (11)**

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

Total lökosit dışında periferik yayma ile bakılan mutlak nötrofil sayısı, I/T (immatür nötrofil/total nötrofil) oranı, immatür nötrofil sayısı tanıda yardımcıdır (58).

Tüm bunların içinde I/T oranı sepsiste tanısal değeri en yüksek en duyarlı parametredir. Özellikle negatif kestirim doğruluğu yüksektir yani negatifse sepsis olmama ihtimali oldukça güçlüdür (51,58).

**Tablo 11. I/T doğum ve sonrası değerleri (58)**

| Doğumda | 60. saatte | Patolojik değer |
|---------|------------|-----------------|
| 0,16    | 0,12       | >0,2            |

#### 2.8.2.2. Trombosit Sayısı

Bakteriyel sepsisli yenidoğanların yarısından fazlasında trombositopeni görülmektedir. Ayrıca yenidoğan sepsisinde trombosit hücre hacminde artış görülebilmektedir. Trombositopeni bakteri ve bakteriyel ürünlerin agregasyonu arttırmasının yanı sıra, immün mekanizmalar aracılığıyla trombosit yıkımının artması sonucu gelişmektedir. Trombosit sayısının düşük olması sepsisin geç ancak özgül olmayan bir bulgusudur. Bakteriyel, viral hastalıklar, yapılan girişimler ve anneye bağlı hastalıkların sonucu olarak ortaya çıkabildiği için ayırıcı tanıda kullanımı sınırlıdır (51,57,59,60).

#### 2.8.2.3. C-Reaktif Protein (CRP)

Bir akut faz reaktanı olan CRP enfeksiyon ortaya çıktıktan sonra 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 36-48 saat içerisinde maksimum düzeye ulaşır. Yarılanma ömrü ortalama 19 saattir. Tedavi sonrası 5-10 gün içerisinde normal düzeylere düşer. Bu açıdan tedaviye cevabın takibi için kullanılır. Yenidoğan döneminde 1mg/dl'nin altında seyreder (11,51,61).

Sadece sepsiste değil annede EMR, ateş, bebekte mekonyum aspirasyonu, asfiksi, zor doğum, steroid kullanılması durumlarında da yükselme eğilimi görülebilir (11,62).

Her ne kadar tek bir CRP değerinin tanıda duyarlılık ve özgüllüğü sınırlıysa da 12-24 saatlik aralarla bakılan ardışık CRP değerleri enfeksiyon tanısı veya dışlanması oldukça faydalıdır. CRP düzeylerinin normal saptanması sepsis tanısını dışlayacak kadar anlamlıdır. Belli aralarla bakılan düzey anormalse veya değişmemişse tedavinin gözden geçirilmesi gerekebilir (61-63,64).

#### 2.8.2.4. Prokalsitonin (Pct)

Enfeksiyon tanısında CRP ‘den sonra en fazla kullanılan yardımcı test olan Pct postnatal 24. saatte kanda maksimum düzeye ulaşır. 72. saate kadar ise 0,5ng/ml’nin altına iner. Bakteri endotoksini ile vücudun karşılaşmasından sonra 2-4 saat içerisinde artmaya başlar , 6-8 saatte pik düzeye ulaşır ve sonrasında en az 24 saat tepe düzeyde sabit kalır. Sepsis ne kadar şiddetliyse Pct düzeyinin artışı o kadar belirgin olur. Özellikle 72. Saatten sonra yapılan ölçümlerde bu düzeyin 2,5ng/ml’den yüksek olması enfeksiyon durumunu düşündürmelidir (12,51,65).

Postnatal erken döneminde spontan artışın saptanması ve aynı zamanda preeklampsi, asfiksi, intrakraniyal kanama, hipoksi, koryoamniyonit gibi durumlarda da artma eğiliminde olması tanısal değerini kısıtlamaktadır. Tek bir değer yerine tekrarlayan ölçümler tanı ve tedavi kararı açısından daha değerlidir. Ayrıca diğer enfeksiyon tanı parametreleri ile kullanılması tanı ve dışlama değerini güçlendirmektedir. Örneğin 36. saatte CRP’nin 1,6mg/dl ve Pct’nin 2,7ng/ml’den düşük bulunması, sepsisi ekarte etme konusunda sensitivitesinin %100 olduğu saptanmıştır (11,12,51,66,67).

#### 2.8.2.5. İnterlökin-6 (IL-6)

Bakteri proteinleri ile karşılaştıktan sonra kısa süre içerisinde yükselir. Tedavi başlanması sonrası tedaviye cevap var ise inflamasyon düşüşü ile IL-6 düzeyi hızla düşüp genellikle 24 saat içerisinde normal düzeylere iner. Negatif prediktif değeri yüksektir. CRP den daha hızlı yükselip daha hızlı düşer (11,68).

Diğer tanıda yardımcı testler serum amiloid A, TNF-alfa, IL-8, CD64 ve CD11b gibi yüzey molekülleri olarak sayılabilir. CRP ve Pct dışındaki yardımcı tanı testleri standardizasyon, maliyet, ulaşılabilirlik ve yapılan çalışmalarda farklı duyarlılık ve özgüllük sonuçlarının bildirilmesi nedeni ile yaygın olarak kullanılmamaktadır (51,63)

## 2.9. Ayırıcı tanı

Yenidoğan sepsisinde hiçbir belirti ve bulgunun özgül olmaması nedeniyle sepsis dışı nedenlere bağlı bulgular yanlış tanı konulmasına neden olabilir. Bu nedenle tüm sistemler göz önünde bulundurularak olası başka patolojiler dikkatle değerlendirilmelidir (11,12,51).

**Tablo 12.Sepsiste Ayırıcı Tanılar**

| SİSTEMLER                      | HASTALIKLAR                                                         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Kalp Hastalıkları</b>       | Miyokardit, konjenital kardiyak patolojiler                         |
| <b>Solunum Sistemi</b>         | TTN, RDS, konjenital pnömoni, pulmoner hipoplazi                    |
| <b>Gastrointestinal Sistem</b> | NEK, trakeoözafajiyal fistül, perforasyonlar                        |
| <b>Metabolik</b>               | Organik asidemiler, Galaktozemi, Hipoglisemi, Üre siklus defektleri |
| <b>Nörolojik Hastalıklar</b>   | Hipoksik iskemik ensefalopati                                       |
| <b>Hematolojik Hastalıklar</b> | İntrakraniyal kanama, purpura fulminans                             |
| <b>Endokrin Hastalıklar</b>    | Adrenal yetmezlik                                                   |

## 2.10. Tedavi

### 2.10.1. Antibiyotik Tedavisi

Sepsis tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin seçimi hastalığın başlama zamanı (erken ya da geç sepsis), hastane florası, antibiyotik direnci, muhtemel odak ve ilaçların güvenilirlik profilleri gibi birçok faktöre bağlı olarak değişir. Yenidoğan sepsisinde genellikle ikili antibiyotik tedavisi tercih edilir. Böylece etki spektrumu genişlerken ilaçların sinerjistik etkisinden faydalanılmış olur (51).

#### 2.10.1.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Erken sepsiste GBS ve E.coli sık saptanan etkenler olduğu için başlanacak antibiyotikler her ikisine de etkili olmalıdır. Burada tercih edilmesi gereken antibiyotikler GBS etkinliği olan ampisilin ile E.coli etkinliği olan bir aminoglikozid (öncelikle gentamisin) kombinasyonudur. Sefotaksim L.monositogenez ve Enterokok etkinliğinin olmaması ve hızlı direnç gelişmesi

nedeniyle ampirik tedavide yer almamalıdır. Ancak menenjit söz konusuysa BOS geçişi daha iyi olması ve yüksek bakterisit özelliği nedeniyle ampisilin + sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir. Yine preterm, annede EMR, genel durumun kötü olması gibi risk faktörleri varsa tedaviye sefotaksim eklenebilir (11,12,22,69).

Klinik sepsiste 7-10 gün, ispatlanmış sepsiste ise 10 antibiyotik tedavisi verilir. Aminoglikozidlerin yan etkileri dolayısıyla en fazla 7-10 gün kullanılmalıdır (11,12,42,51).

#### **2.10.1.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis**

Geç sepsiste tedavi kararı enfeksiyonun toplum kökenli veya hastane kaynaklı olmasına göre değişmektedir. Toplum kaynaklı ise ampisilin + gentamisin veya ampisilin + sefotaksim kombinasyonlarından biri seçilir. Tedavi süresi 7-10 gündür. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ise ampirik tedavi seçiminde yoğun bakım florası dikkate alınmalıdır. Başlangıç tedavisi olarak vankomisin + gentamisin (veya amikasin) veya vankomisin + seftazidim, sefotaksim gibi 3. kuşak bir sefalosporin ile başlanabilir. Tedavi süresi hastane kaynaklı geç sepsis olgularında 10-14 gündür (11,42,51).

Menenjit durumu söz konusuysa tedavide BOS geçişi iyi olan bir sefalosporin (sefotaksim, seftazidim) bulunmalı. Gerekli görüldüğü taktirde tedaviye bir aminoglikozit grubu ilaç (gentamisin, amikasin) eklenebilir. Fakat yüksek yan etki profili nedeniyle aminoglikozidler en fazla 7-10 gün kadar kullanılmalıdır. Gram negatif sepsislerde çoklu direnç söz konusuysa duyarlılığına bakılarak bir aminoglikozit grubu antibiyotik başlanmalı buna meropenem, seftazidim gibi gram negatif etkinliği yüksek antibiyotiklerden biri eklenmelidir. Şayet menenjit dışlanabildiyse piperasilin-tazobaktam da eklenecek antibiyotikler arasında düşünülebilir. Fungal enfeksiyonların tedavisinde ise amfoterisin B seçeneği ön planda düşünülmeli (11,12,22,51).

Tedavi cevabı takibinde hastanın klinik durumu ve laboratuvar değerleri kullanılır. Tedavi sonrası 24-48 saat içerisinde klinik iyileşme, 48-72 saat içerisinde ise hemogram ve akut faz reaktanlarında normal düzeylere gerileme eğilimi görülmelidir. Kültür pozitif saptanan bebeklerde tedavi başlanmasından sonraki 48. ve 72. saatlerde kan kültürleri tekrar alınmalıdır. Klinik iyileşme görülmeyen veya genel durumunda kötüleşme saptanan bebeklerden tekrar kan kültürü alınmalı ve yapılmadıysa LP yapıp BOS örneği alınmalı, kültüre ekilip biyokimyasal ve hücrel inceleme yapılmalıdır (11,51).

#### **2.10.1.3. Yenidoğan Menenjit**

Kültür pozitif menenjit sıklığı gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 0,3 oranında görülürken; gelişmekte olan ülkelere bu oran 0,8-61 olarak bildirilmiştir. Ölüm oranı term bebeklere karşın pretermelerde 2 kat daha fazladır. Erken sepsiste (ilk 72 saat) menenjit saptanan hastaların %70'inden fazlasında etkenler GBS ve E.coli'dir. Bunun dışında çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) olan hastalarda gram negatif çomaklar, enterokoklar, L. monositogene, stafilokoklar da görülebilmektedir. Geç başlangıçlı menenjitte KoNS, S. aureus, Klebsiella, E.coli daha sık görülmektedir (11,70).

Emmede azalma, letarji, huzursuzluk, apne, fontanelde bombelik, kusma hipoaktivite, ateş gibi menenjit dışı sepsislerde de görülebilen nonspesifik bulgularla ortaya çıkabilir. Nörolojik bulgular olmasa bile menenjit dışlanmalıdır (11,51).

Erken yenidoğan menenjitinde ampirik tedavi ampisilin + sefotaksim şeklinde olmalıdır. Geç menenjitte ise vankomisin + sefotaksim kullanılması önerilmektedir. Gram negatif çoklu ilaç direnci varsa meropenem tedavide yer almalıdır. Tedavi süresi gram pozitif bakteriler (istisna olarak GBS için 21 gün) için 14 gün, gram negatif bakteriler için 21 gündür. Hem gram pozitif hem gram negatif etkenler için negatif kültür saptanmasından sonra 14 gün tedaviye devam edilmelidir. Ventrikülit, beyin apsisi durumunda tedavi 6-8 haftaya tamamlanmalıdır (11,51,71).

#### **2.10.1.4. Yenidoğan Pnömonisi**

Prematürite, EMR, annede GBS kolonizasyonu, koryoamniyonit erken başlangıçlı pnömoni için riskli durumlardır. Geç başlangıçlı pnömonide ise prematürelilik, BPD, mekanik ventilatör ihtiyacı, uzun yatış süresi, beslenme sonrası aspirasyon risk faktörleri olarak sayılabilir (11,12,51,72).

Gelişmiş ülkelerde erken başlangıçlı pnömonide en sık saptanan etken GBS olarak karşımıza çıkmaktadır. GBS pnömonisi akciğer grafisinde RDS tablosuna benzer görüntü verir. GBS dışında E.coli, S.pneumoniae, S.aureus, Klebsiella türleri de pnömoni yapan bakteriler arasındadır (11,72).

Geç yenidoğan pnömonisi çoğunlukla hastane kaynaklı olup en sık görülen etkenler Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Klebsiella, Citrobacter, Proteus, S.aureus, S.pyogenes, gram negatif çomaklar olarak sayılabilir(11,72) .

Tedavide erken sepsis pnömonisinde ampicilin + gentamisin veya ampicilin + sefotaksim, geç sepsis pnömonisinde hastane florası da dikkate alınarak vankomisin+ aminoglikozid (gentamisin veya amikasin) veya vankomisin + 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) 7-10 gün boyunca verilebilir (11,51).

#### **2.10.1.5. İdrar Yolları Enfeksiyonu (İYE)**

Erkeklerde daha sık görülür. Erken başlangıçlı sepsiste İYE sık görülmediği için rutin idrar kültürü alınması önerilmez. Özellikle geç başlangıçlı sepsis ve üriner sistem anomalisi olan hastalar İYE açısından tetkik edilmelidir. Belirtiler arasında ateş, emmede azalma, sarılık, kusma, yetersiz tartı alımı sayılabilir (11,51).

En sık görülen etkenler başta E.coli olmak üzere Klebsiella, Enterobacter gibi gram negatif bakterilerdir. Hastanede takip edilen hastalarda KoNS, Klebsiella ve candida türleri sıklıkla görülmektedir (73).

Tedavide ilk tercih ampicilin + aminoglikozit (gentamisin veya amikasin) olmalıdır. Hastanede tedavi gören bebekler için vankomisin + aminoglikozit (gentamisin/amikasin) kombinasyonu tercih edilmelidir (11,73).

#### **2.10.1.6. Yenidoğan Mantar Enfeksiyonları**

Mevcut tedaviye rağmen genel durumunda kötüleşme saptanan ve kan kültüründe üreme saptanmayan hastalarda fungal enfeksiyon düşünülmelidir. Yenidoğan fungal enfeksiyonları özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde risk oluşturmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ADDA bebek, trombositopeni, steroid kullanımı, beslenememe, uzun süre TPN (total parenteral nütrisyon) kullanımı, entübe olma, kardiyovasküler sistem sorunu fungal enfeksiyon riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Amfoterisin B ampirik olarak ilk başlanacak antifungal olmalıdır. Bunun dışında flukonazol ve mikafungin de ampirik tedavide kullanılabilir (55,74).

Tedavi SSS tutulumu varsa 3 hafta, endokardit ya da renal tutulum varsa en az 4-6 hafta olmalıdır (11,55,74).

#### **2.10.2. Destek ve Yardımcı Tedaviler**

Hastalar yenidoğan ünitesinde monitörize edilerek izlenmeli ve vital bulgular yakından takip edilmelidir. Katabolik sürecin hastanın genel durumunu bozacağı unutulmamalı ve erken beslenme başlanmalıdır. Ortaya çıkabilecek solunum ve kardiyak bozukluklar için hazırlıklı olunmalıdır. Anemi, trombositopeni, DIC gibi sorunların ortaya çıkması durumunda uygun transfüzyon desteği verilmelidir (11,12,51).

Yenidoğan döneminde kullanılan başlıca kan ürünleri eritrosit süspansiyonu (ES), trombosit süspansiyonu (TS) ve taze donmuş plazma(TDP)'dir. ES, bebeğin hematokrit değerini uygun düzeylerde tutmak için kullanılır. Transfüze edilecek hacim 10-20 ml/kg olarak hesaplanır. TS, kanama riskinin arttığı durumlarda, genellikle trombosit sayısının 50.000/uL altına düştüğü durumlarda verilir. Fakat cerrahi öncesi kanama riski yüksek olan, aktif kanayan bebeklerde bu sınır 100.000/uL'ye kadar çıkılabilir. Kanaması olmayan stabil yenidoğanlarda ise 20-30.000/uL düzeylerine kadar tolere edilebilir. İntravenöz transfüzyon hacmi 10-15 ml/kg olarak hesaplanır. TDP, pıhtılaşma

faktörleri eksikliklerine bağlı kanama diyatezlerinde, yoğun ES transfüzyonunda dilüsyonel koagülopatinin engellenmesinde ve tam kan değişiminde yıkanmış eritrositlerle tam kan oluşturmak için 10-15cc/kg kullanılır (51,75).

#### **2.10.2.1. İntravenöz İmmünglobulin (İVİG) ve Koloni Stimüle Edici Faktörler (G-CSF)**

Yapılan çalışmalarda sepsis tedavisinde İVİG kullanımının mortaliteyi ve majör komplikasyonları önlemediği saptanmıştır. Bu nedenle sepsiste rutin İVİG kullanımı önerilmemektedir. Mevcut çalışmalar ışığında ne rutin tedavi ne de profilakside G-CSF kullanımı için yeterli kanıt yoktur (22,76,77).

#### **2.10.2.2. Pentoksifilin**

Yapılmış olan az sayıda çalışma ışığında pentoksifilin desteğinin sepsis tedavisinde mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olsa da sepsis ve NEC tedavisine katkı olarak kullanılabilirliğinin kanıtlanması veya reddedilmesi açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (78).

### **2.11. Korunma**

#### **2.11.1 Sürveyans**

Verilerin toplanması, analiz edilmesi ve sonuçların yayınlanması aşamaları gerçekleştirilir. Bu şekilde ünitenin problemlerini bulmak ve iyileştirilebilir faktörleri saptamak amaçlanır (18).

#### **2.11.2. Önleme ve Kontrol**

##### **İzolasyon Tedbirleri**

Enfekte ve kolonize olmuş kişilerle direk, bulaş olmuş cisimlerle indirekt temas kontrol altına alınmalıdır. Hava ve damlacık yoluyla ortaya çıkabilecek

bulaşlar engellenmelidir. Tüm bunların engellenmesi için hasta gerekirse izole edilmelidir (18,79).

### **El Hijyeni**

Enfeksiyonların önlenmesinde en önemli, en etkili ve en ekonomik yöntemdir. Mikroorganizmaların en yaygın geçiş yolunun eller olduğu göz önünde bulundurulacak olursa el hijyenine dikkat etmenin sepsis riskini azaltacağı açıktır. Servise girince ilk el yıkama işlemi en az 20 sn sürmelidir. Üniteye girdikten sonra gözle görülür bir kir yoksa el temizliği alkol bazlı dezenfektanlar ile yapılabilir. Tırnaklar kısa kesilmeli ve bileklik, yüzük gibi aksesuarlar kullanılmamalıdır (18,22,79,80).

### **Kateter Bakımı**

Kateter nedenli enfeksiyonların çoğu kateter kaynaklıdır. Hastanın parenteral beslenmesi, ilaç uygulamalı ve kan transfüzyonu gibi işlemler nedeniyle kontaminasyon riski artmaktadır. Umblikal arteriyel kateter kullanımı 7 gün, umblikal venöz kateter kullanımı ise 14 gün ile sınırlandırılmalıdır. Periferik yerleşimli kateterler ise bozulmadığı ve kontamine olmadığı sürece bir aydan uzun süre kullanılabilir.

Cilt antisepsisi için %70 alkol veya %10'luk povidon iyodine kullanılabilir. Deri 30-60 sn boyunca silinmeli ve 2-3 dakika kurumaya bırakılmalıdır. Şeffaf flasterler haftalık, gazlı bezle yapılmış olan pansumanlar ise 2 günde bir değiştirilmelidir (18,22,79,81).

### **Cilt Bakımı**

Özellikle prematür bebeklerde cilt maturasyonu tamamlanmamış olup bariyer fonksiyonu yetersizdir. Bu nedenle bakteriyel invazyon ve su kaybı riski ortaya çıkmaktadır. Çeşitli emülsiyonlarla günlük cilt bakımı yapılarak hem mekanik hem de kimyasal koruma sağlanabilir (18,79).

### **2.11.3. Doğru Tanı**

Doğru tanıya ulaşmak için yeterli ve doğru bir şekilde alınan kan, kültüre ekilmelidir. Kültür için en az 1 ml olacak şekilde iki örnek alınmalıdır. Bu şekilde

yalancı pozitiflik ve negatiflik önlenecektir. İdrar kültürü steril koşullarda sonda ile veya suprapubik yolla en az 1cc olacak şekilde alınmalıdır (11,18,79).

#### **2.11.4. Tıbbi Malzeme Bakımı**

Direk veya indirekt enfeksiyon kaynağı olabildikleri için tıbbi malzemeler mümkünse tek kullanımlık olarak seçilmeli yoksa düzenli aralıklarla bakımı yapılmalıdır (80).

#### **2.11.5. Anne Sütü Önceliği**

Erken anne sütü alımı sepsis riskini azalttığı için ilk 2-3 gün içerisinde anne sütü ile beslenmeye geçilmelidir. Anne sütünde mevcut olan laktoferrin, sekretuvar immünglobülinler gibi koruyucu moleküller ile sütün prebiyotik özelliği enfeksiyon kontrolünde bebek için uygulanabilecek en ucuz ve en etkin yöntemlerden biridir (79).

#### **2.11.6. Ünitelerin Dizaynı ve Tıbbi Malzeme Kullanımı**

Her ünite yeterli alan ve yeterli malzemeye sahip olmalıdır. Her bebeğe ait derece, aspirasyon seti, stetoskop, laringoskop, personel forması, oksijen maskesi bulundurulmalıdır. Ventilator devreleri tek kullanımlık olmalı, küvözler 2-3 haftada bir değiştirilmelidir (18).

#### **2.11.7. Sağlık Çalışanları Eğitimi Programları**

Çalışanların belli aralarla eğitilmesi enfeksiyon sıklığını azaltabileceği için el yıkama, kateter bakımı gibi uyulması gereken standartlar hakkında bilgi ve eğitim verilmelidir (18,80).

### **2.11.8. Enfeksiyon Kontrolü Yapan Çalışanın Rolü**

Enfeksiyonların belirlenmesi, bunlara karşı önlemlerin alınması için gerekli eğitimlerin verilmesi ve çalışma disiplininin sağlanması ilgili personelin görevidir (18).

### **2.11.9. Akılcı Antibiyotik Kullanımı**

Her ünite de antibiyotik tedavisinin ne zaman başlanıp hangi durumlarda erken kesilebileceği ve uygun antibiyotik seçimini de içeren akılcı antibiyotik kullanımı rehberi olmalıdır (18,79,80).

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.01.2019-31.12.2022 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen sepsis tanılı 0-30 gün yaş aralığındaki 1805 yenidoğan olgu geriye dönük olarak değerlendirildi.

Çalışmaya başlamadan önce İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.10.2023 tarihinde KAEK/2023.10.137 sayılı etik onay alındı.

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde tedavi alan ve dahil edilme ölçütlerine uyan hastalar çalışma kapsamında değerlendirildi.

## **ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ**

- Yaşın 30 günden küçük olması
- Tıbbi kayıtların tam olması
- Sepsis ya da enfeksiyon tanısı almış olması
- Kültüründe üreme olması
- Antibiyogramın çalışılmış olması

### **ÇALIŞMADAN DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ**

- Yaşı 30 günü aşmış olması
- Tıbbi kayıtların tam olmaması
- Sepsis ya da enfeksiyon tanısı almamış olması
- Kültüründe üreme olmamış olması
- Antibiyogramın çalışılmamış olması

### **3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI**

Hastaların verilerine hastane veri tabanı, hasta dosyaları, günlük epikrizleri, konsültasyon notları ve laboratuvar sonuçları taranarak ulaşıldı, veriler çalışma formuna kaydedildi.

**Çalışmamızda aşağıda bahsedilen parametreler geriye dönük olarak incelendi:**

- Gestasyonel yaş (hafta) ve doğum ağırlığı(gram)
- Cinsiyet
- Doğum şekli (Normal / C/S )
- Baş çevresi, boy, doğum ağırlığı
- APGAR
- Anne yaşı

- Çoğul gebelik
- Akraba evliliği
- Annede olan risk faktörleri (EMR, koryoamniyonit, oligohidramniyoz, preeklampsi, GDM(gestasyonel diyabetes mellitus), erken doğum tehdidi (EDT), plasenta dekolmanı, kronik hastalık)
- Antenatal steroid tedavisi
- Obstetrik komplikasyonlar
- Mekonyumlu doğum
- Asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz, sarılık
- İnvaziv girişimler: İleri Düzey Solunum Desteği (Mekanik Ventilasyon), kateter
- Hastane Yatış Süresi
- Sepsis başlama zamanı, yatış süresi, tanıları, risk faktörleri
- Fizik muayene bulguları
- Hematolojik parametreler (Lökosit, Trombosit, Nötrofil, Lenfosit sayıları)
- Görüntüleme verileri (Ultrason, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), Bilgisayar Tomografi (BT))
- Kültür sonuçları
- Antibiyogram sonuçları
- Tedavi Şekli ve Başlanma Süresi
- Morbidite ve Mortaliteyi Etkileyen Sekonder Hastalıklar (ROP, BPD, PTX, NEK, RDS, PERİNATAL ASFİKSİ, İVK)
- Mortalite

Postnatal yaşı <72 saat olan olgular EBNS, ≥72 saat olanlar GBNS olarak kabul edildi. EMR, membran rüptürü üzerinden en az 18 saat geçtiği durum olarak değerlendirildi. ÇDDA <1500 gr, ADDA <1000 gr olarak kabul edildi. 37 hafta altı doğumlar prematür-preterm doğum, 37-42 hafta arası doğumlar term, 42 hafta üstü doğumlar postterm olarak kabul edildi.

Sepsis tanısı EMA sepsis skorlamasına göre yapıldı. Skorlamada 6 klinik kategoriden en az ikisi ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisi pozitif olması durumunda sepsis tanısı konuldu. Kültürde üreme saptanan hastalar ise kanıtlanmış veya kültür pozitif sepsis olarak değerlendirildi. Lökosit sayısının <4000 mm<sup>3</sup> olması lökopeni >20.000 mm<sup>3</sup> olması lökositoz, trombosit sayısının <100.000 mm<sup>3</sup> olması trombositopeni, nötrofil sayısının <1000 mm<sup>3</sup> olması nötropeni olarak kabul edildi. Hastanemizde sınır değerler CRP için 5 mg/L, Prokalsitonin için 0.5 mcg/L olarak kabul edildi.

Hastanemizde EBNS tanısı alan hastalara ampirik olarak ampicilin+gentamisin, GBNS tanılı hastalara sefotaksim+ amikasin başlanmaktadır. Başlangıç tedavisine kültür sonucu çıkana kadar devam edildi. Kültür sonucuna göre üreyen etkenin antibiyotik duyarlılığına göre gerekirse tedavisi tekrar düzenlendi.

Tam kan sayımı parametreleri EDTA' lı tüplerde Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda akım sitometri ve empedans yöntemiyle Mindray CAL8401 ve Mindray BC6800 PLUS Hematoloji Analizatörü(ÇİN) cihazı kullanılarak çalışılmıştır. Biyokimyasal değerler için kuru jelli tüplere alınan örnekler immuno spektrometrik yöntemiyle ROCHE Cobas 8000 c 702 (İSVİÇRE) cihazında çalışılmıştır.

Dört yıl içerisinde (2019-2022) YDYBÜ ne yatan sepsis tanılı olup kültür pozitif saptanan olgular çalışmaya dahil edildi. Kanıtlanmış sepsis olgularının kültür sonuçları incelendi. Kültürde üreme saptanan fakat kliniği ve laboratuvar parametreleri sepsis düşündürmeyen, tedavi başlanmayan veya 48 saat içerisinde antibiyoterapisi kesilen hastalar bulaş olarak değerlendirildi ve çalışma dışı bırakıldı.

Kan kültürleri pozitif saptanan hataların kültür sonucu ve üreyen etkenin antibiyotik duyarlılığı Mikrobiyoloji laboratuvar verilerinden alınıp incelendi.

Kan kültürü için hastadan steril koşullarda her biri en az 0,5-1mL olacak şekilde çift kol kan örneği alınarak pediatrik hemokültür şişelerine doğrudan ekilmiştir. Hemokültür sistemi olarak BACT/ALERT 3D (biomerieux, FRANCE) sistemi kullanılmıştır. Hemokültür şişeleri inkübatöre yüklenmiş olup sinyal veren şişeler ileri incelemeye alınmıştır. Bu şişeden PREVI COLOR GRAM (biomerieux, FRANCE) cihazıyla Gram boyama yapıp sonuç ilgili hekime bildirilmiş, hemokültür şişesinden Çikolatamsı Agar, %5 Koyun Kanlı Agar, CPSE Agar besiyerlerine ve eğer Gram incelemede maya hücreleri görüldü ise ayrıca Sabouroud Dekstroz Agar besiyerine ekilmiş, üreyen etkenler ileri incelemeye alınmıştır. Konvansiyonel yöntemlerle yapılan belirlemeler, gerektiğinde API (bioMerieux, Fransa), Phoenix (Becton Dickinson, USA) kitleriyle de doğrulanmıştır. Elde edilen mikroorganizmaların türüne göre, antibiyotik duyarlılıkları VITEKS MS (biomerieux, FRANCE) , antibiyotik dirençleri VITEKS 2 COMPACT (biomerieux, FRANCE) cihazlarıyla Clinical and Laboratory Standards İnstitue (CLSI) ve 2014 yılından sonra The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre yapılmıştır.

Steril koşullarda alınmış olan idrar örnekleri Kanlı Agar besiyerine ekilmiş olup en az 24 saatlik inkübasyon sonrası değerlendirildi. Yapılan kültürde 10.000 cfu ve üzeri değerler anlamlı kabul edildi. Anlamlı üreme saptanması durumunda üreyen etkenin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığı tespiti için MALDI-ToF MS (VITEK MS, bioMerieux, FRANCE) cihazı kullanıldı.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

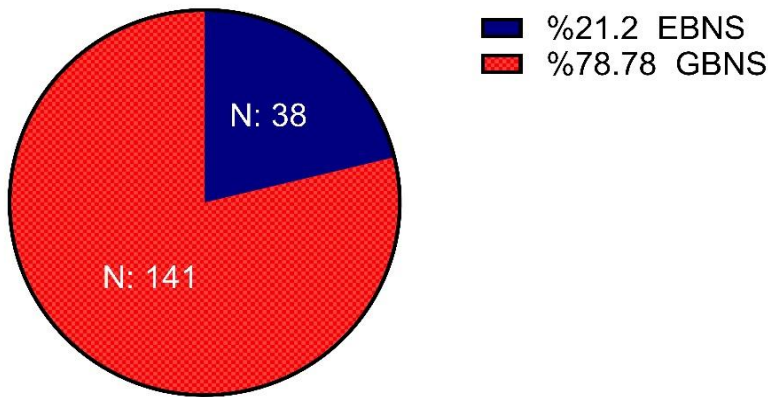
Çalışmada kullanılan veriler IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp, Armonk, NY) ve MedCalc Statistical Software version 20.217 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) ve JMP Pro Software (SAS Institute Inc., Cary, United States) istatistik programlarına aktarılmış ve tüm istatistiksel analizler bu programlar kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için D'Agostino-Pearson testi kullanılmıştır ve normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca ve IQR, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde kullanılmıştır.

İkili karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan sürekli veriler için bağımsız örneklem t-Testi, normal dağılıma uymayanlar içinse Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımsız iki kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-Kare Testi ile incelenmiş olup Ki-Kare beklenen değer varsayımı sağlanamadığı durumlarda ise Fisher's Kesin (Exact) Testi kullanılmıştır.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

S.B.Ü Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ'ne 01.01.2019-21.12.2022 tarihleri arasında toplam 3791 hasta yatırılmış olup bu hastaların 1805'i (%47,61) sepsis tanısı almıştır. Sepsis tanılı 1805 hastadan kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis tanısı alan 179'u (%9,92) çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların %21,2'sinde (n=38) EBNS, %78,8'inde (n=141) GBNS tespit edildi.

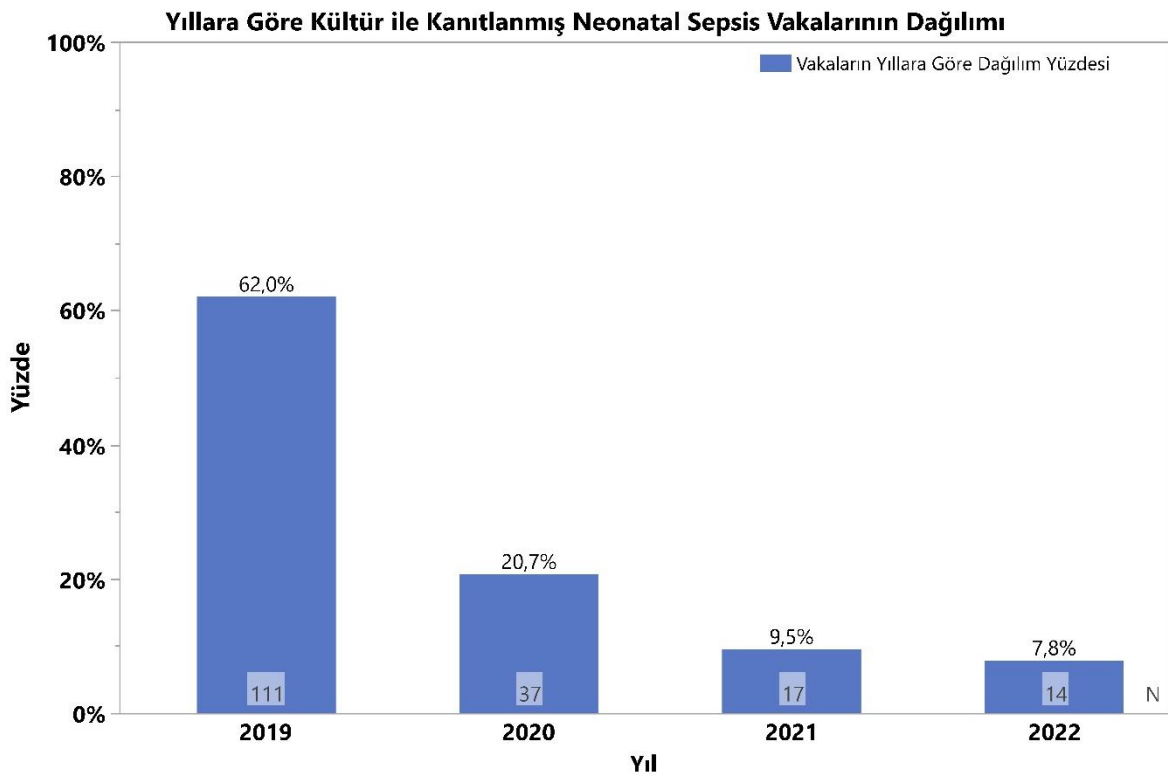


**Toplam = 179**

EBNS: Erken başlangıçlı neonatal sepsis, GBNS: Geç başlangıçlı neonatal sepsis

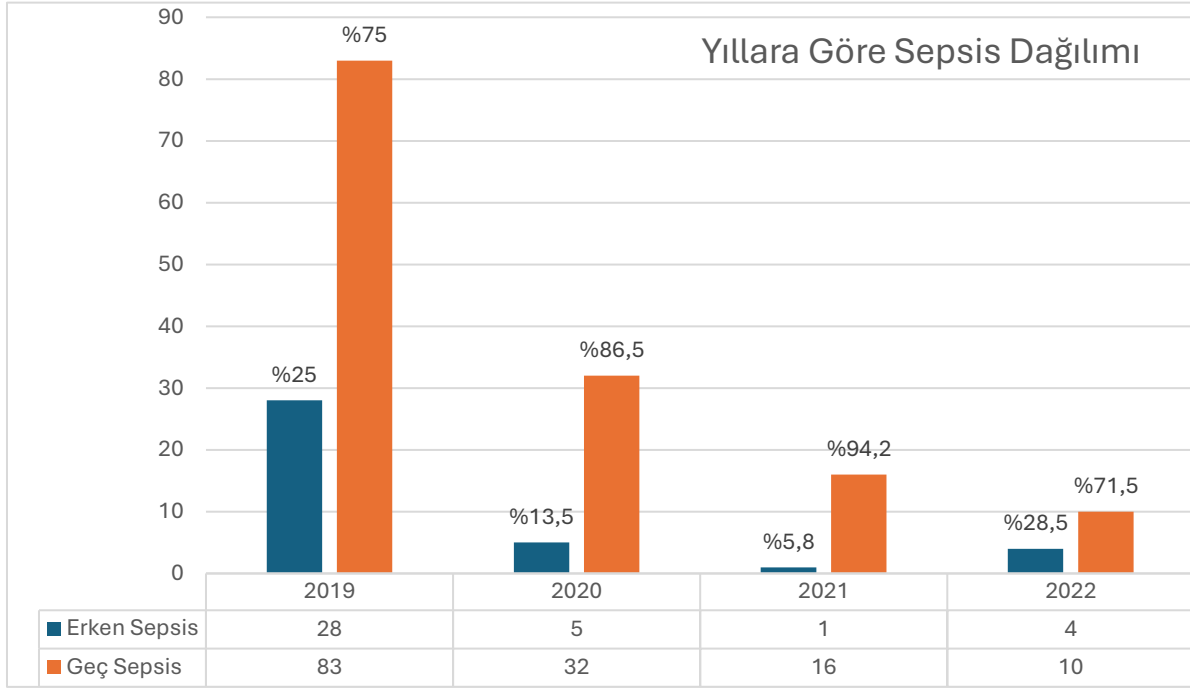
**Şekil 1. Hastaların sepsis tipine göre dağılımı**

Hastaların %62'si (n=111) 2019, %20,7'si (n=37) 2020, %9,5'i (n=17) 2021, %7,8'i (n=14) 2022 yılında YDYBÜ'nde tedavi görmüştü. Hastaların yıllara göre dağılımına Şekil 2'de yer verilmiştir.



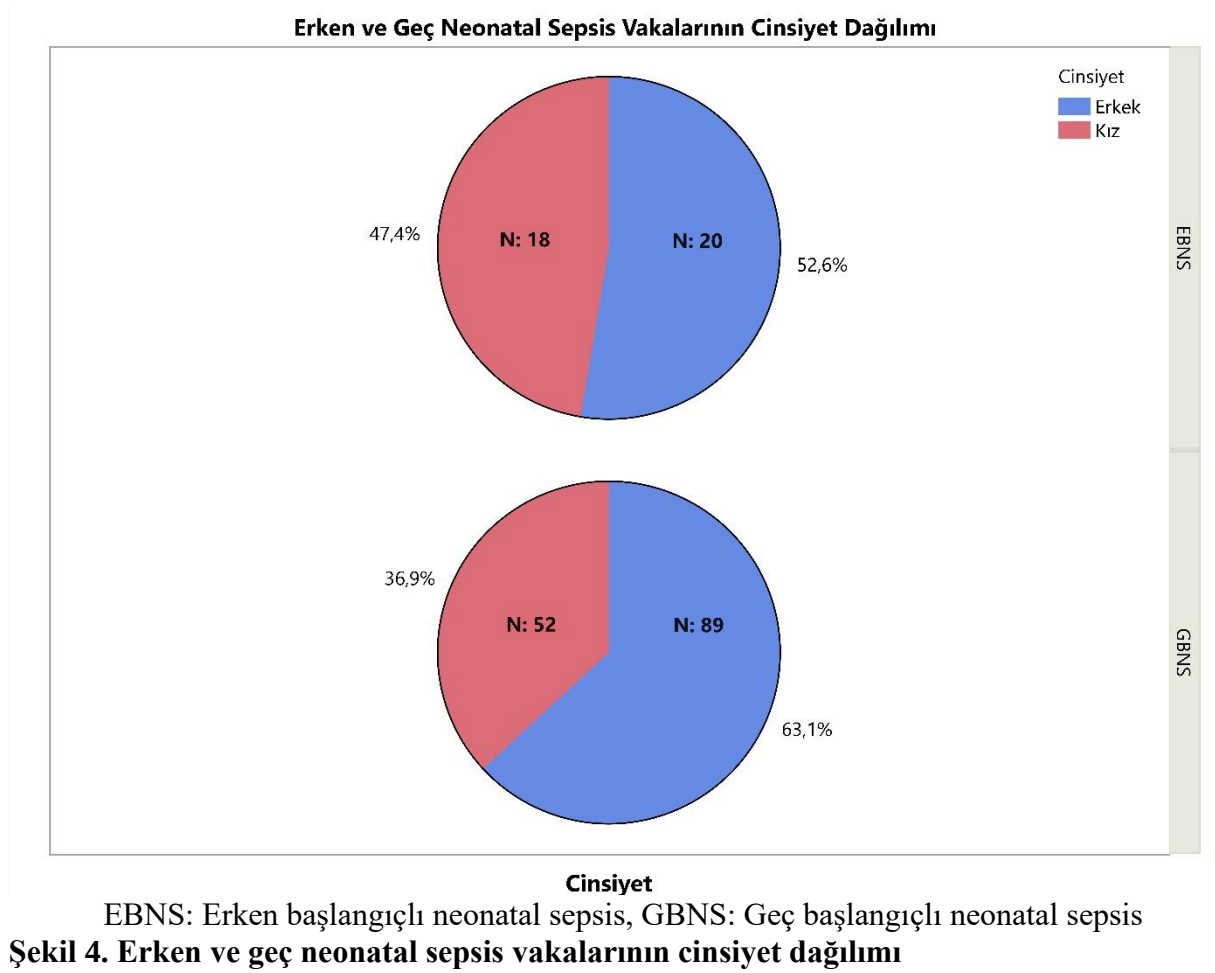
**Şekil 2.Yıllara göre kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis vakalarının dağılımı**

2019 yılında %25'inde (n=28) EBNS ve %75'inde (n=83) GBNS, 2020 yılında %13,5'inde (n=5) EBNS ve %86,5 inde (n=32) GBSN, 2021 yılında %5,8'inde (n=1) EBSN ve %94,2'sinde (n=16) GBSN, 2022 yılında %28,5'inde (n=4) EBSN ve %71,5'inde (n=10) GBSN tespit edildi. Hastaların yıllara göre kültür ile kanıtlanmış erken ve geç sepsis dağılımı Şekil 3'te verilmiştir.

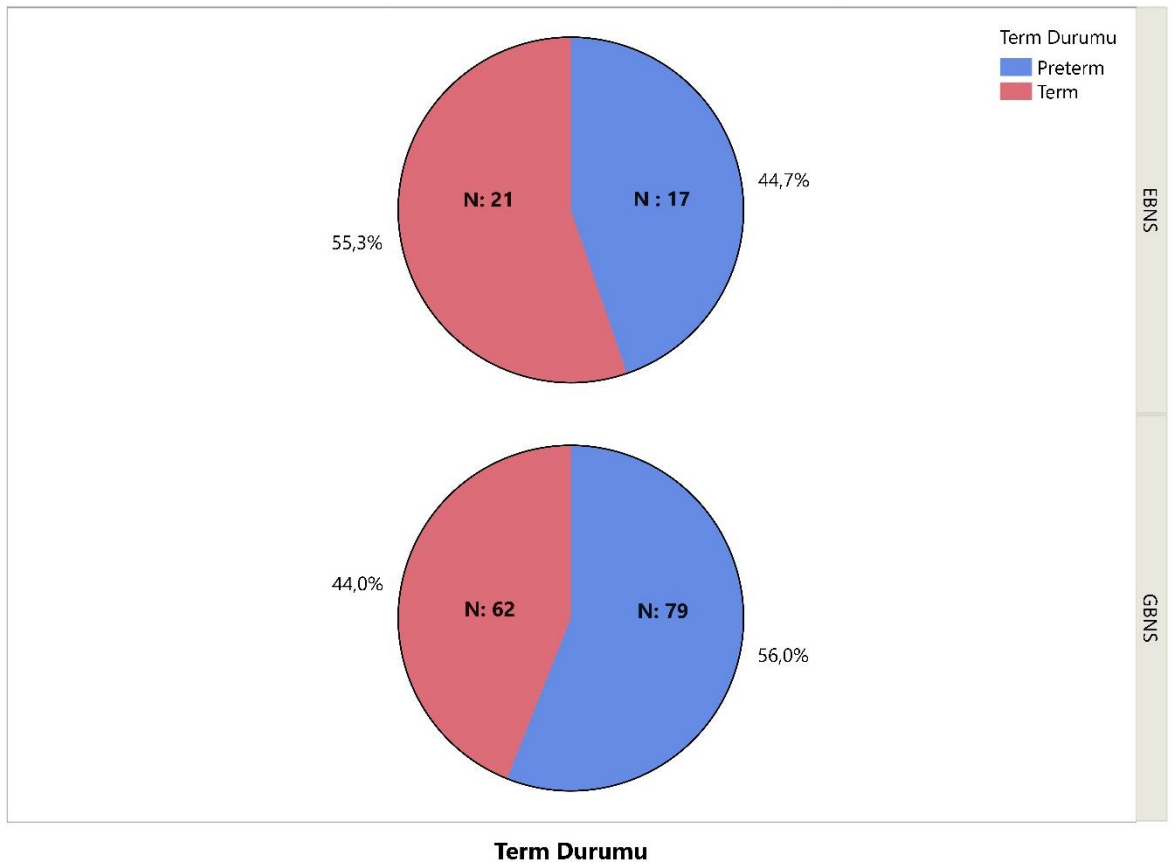


**Şekil 3.Yıllara göre kültür ile kanıtlanmış erken ve geç sepsis dağılımı**

Hastaların yatış yaşı ortalama değeri  $3,06 \pm 6,16$  (ortanca 0) (0-27) gün olarak bulunmuş olup olguların %39,1'i (n=70) kız, %60,9'u (n=109) erkekti. İki grup arasında cinsiyet bakımından anlamlı fark mevcut değildi ( $p = 0,24$ ). Erken ve geç neonatal sepsis vakalarının cinsiyet dağılımına Şekil 4'te yer verilmiştir.

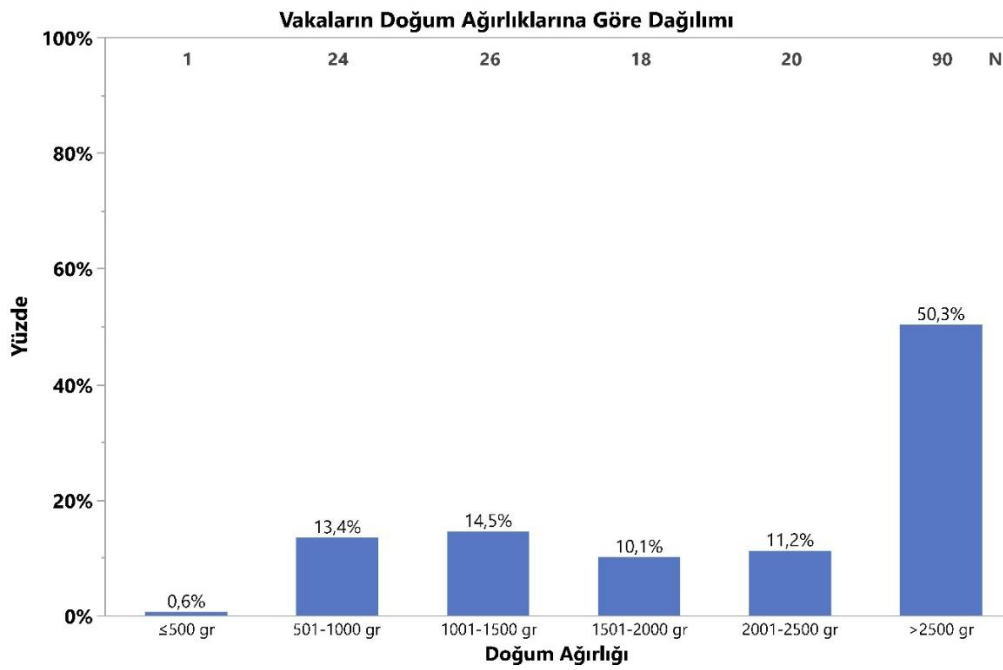


Hastaların doğum hafta ortalaması  $34,37 \pm 5,23$  (21,9-41,4) olup bunların %53,6'sı (n=96) preterm, %46,4'ü (n=83) ise term doğumdu. EBNS tanılı hastaların %44,7'si (n=17) preterm, %55,3'ü ise (n=21) term, GBNS tanılı hastaların %56'sı (n=79) preterm, %44'ü (n=62) term doğumdu. İki grup arasında gebelik haftası bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi ( $p = 0,215$ ). Preterm hastaların %82,3'ünde (n=79) GBNS, %17,7'sinde (n=17) EBNS saptandı. İki grup arasında gebelik haftası bakımından anlamlı fark vardı ( $p=0,03$ ). Erken ve geç neonatal sepsis vakalarının gebelik haftasına göre dağılımı Şekil 5'te verilmiştir.



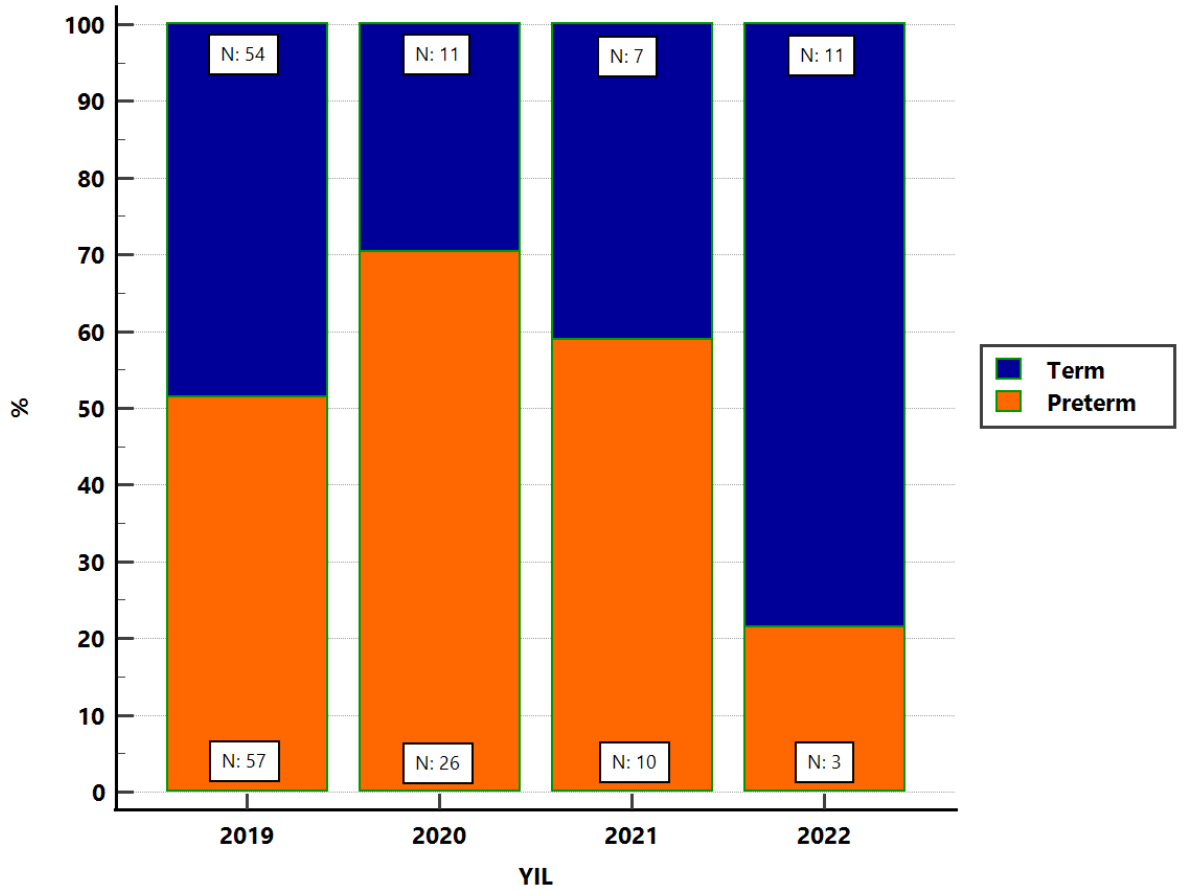
EBNS: Erken başlangıçlı neonatal sepsis, GBNS: Geç başlangıçlı neonatal sepsis  
**Şekil 5. Erken ve geç neonatal sepsis vakalarının gebelik haftasına göre dağılımı**

Hastaların doğum ağırlık ortalaması  $2385,5 \pm 1104,545$  (450-5095) gram olup boy ortalama değeri  $44,8 \pm 7,03$  (26-57) cm, baş çevresi ortalama değeri ise  $31,92 \pm 4,48$  (20-40) cm olarak saptandı. Doğum ağırlıklarına göre sepsis oranları  $\leq 500$  gr için GBNS %100 (n=1), 500-1000 gr için EBNS %12,5 (n=3) GBNS %87,5 (n=21), 1000-1500 gr için EBNS %11,5 (n=3) GBNS %88,5 (n=23), 1500-2000 gr için EBNS %28 (n=5) GBNS %72 (n=13), 2000-2500 gr için EBNS %30 (n=6) GBNS %70 (n=14),  $\geq 2500$  gr için EBNS %23,3 (n=21) GBNS %76,7 (n=69) şeklinde bulundu. Doğum ağırlıklarına göre dağılımına Şekil 6'da yer verilmiştir. Doğum ağırlığı gruplarına göre sepsis oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir ( $p = 0,49$ ).



**Şekil 6. Vakaların doğum ağırlıklarına göre dağılımı**

Yıllara göre preterm doğum oranları incelendiğinde; 2019 yılında %51,4 (n= 57), 2020 yılında %70,3 (n=26), 2021 yılında %58,8 (n=10), 2022 yılında %21,4 (n= 3) saptanmış olup preterm görülme sıklığı bakımından yıllar arasında anlamlı fark mevcuttu (p = 0,016). Hastaların yıllara göre gebelik haftası bakımından dağılımına Şekil 7’de yer verilmiştir.



**Şekil 7. Vakaların yıllara göre gebelik haftası bakımından dağılımı**

Hastaların %73,7’si (n= 132) hastanemizde, %26,3’ü (n=47) dış merkezde doğmuş olup doğum şekli olguların %54,2’sinde (n=97) sectio , %45,8’inde (n=82) ise normal spontan vajinal doğumdu (Tablo 13).

Preterm hastaların %68,8’i (n=66), term hastaların ise %37,3’ü (n=31) sezaryen doğumdu. Doğum şekli bakımından preterm ve term hastalar arasında anlamlı düzeyde fark mevcuttu (p < 0,001).

**Tablo 13. Doğum şekli bakımından hastaların dağılımı**

| Doğum Şekli | n  | %    |
|-------------|----|------|
| C/S         | 97 | 54,2 |
| NSD         | 82 | 45,8 |

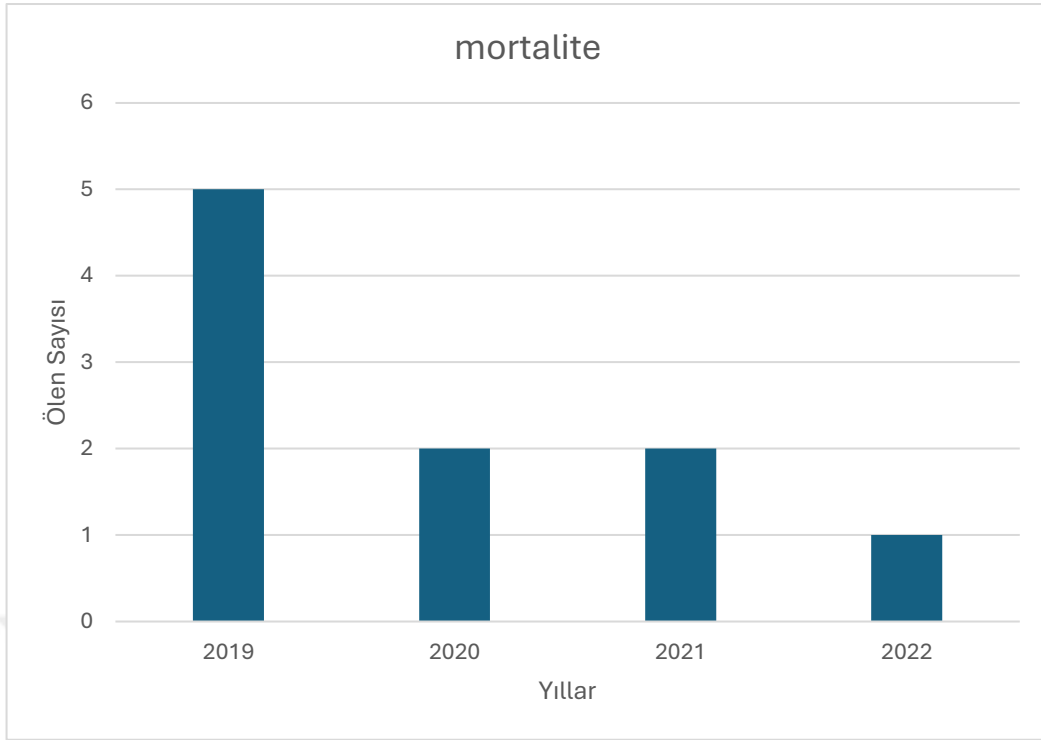
NSD: Normal spontan vajinal doğum C/S: Sectio-sezaryen

Hastaların ortalama APGAR değeri  $6,82 \pm 2,15$  (0,5-9,5) olarak bulundu. Ortalama APGAR değeri EBNS tanılı hastalar için  $7,6 \pm 1,72$  (2-9,5), GBNS tanılı hastalar için  $6,61 \pm 2,21$  (0,5-9,5) olarak saptandı. Ortalama APGAR değeri için gruplar arasında anlamlı düzeyde fark mevcuttu ( $p = 0,005$ ).

Hastaların hastanede yatış süresi ortalama  $38,23 \pm 34,18$  (ortanca 24) (3-166) gündü ve uzamış yatış öyküsü olan ( $\geq 14$  gün) 142 hasta (%79,3) mevcuttu. EBNS tanılı hastaların yatış süresi ortalama  $26,53 \pm 26,31$  (ortanca 16,5) (3-127) gün olup GBNS tanılı hastaların ortalama değeri olan  $41,39 \pm 35,43$  (ortanca 27) (4-166) günden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ( $p = 0,006$ ).

Kültür sonucuna göre Gram (-) üreme tespit edilen hastaların ortalama yatış süresi  $41,51 \pm 37,14$  (ortanca 27) (4-166) gün, Gram (+) üreme tespit edilen hastaların ortalama yatış süresi  $34,54 \pm 29,65$  (ortanca 21) (3-146) gün, mantar kaynaklı kültürde üreme tespit edilen hastaların ortalama yatış süresi ise  $73,83 \pm 59,76$  (ortanca 70) (13-138) gündü. Gram (+) ile Gram (-) üreme saptanan hastalar arasında yatış süresi bakımından anlamlı bir fark mevcut değildi ( $p = 0,18$ ). Mantar üreyen hastaların ortalama yatış süresi gram pozitif ve gram negatif bakteri üreyen olgulardan anlamlı düzeyde yüksekti( $p=0,03$ ).

Hastaların %5,6'sında ( $n=10$ ) mortalite gözlemlendi. Bu hastaların %70'i ( $n=7$ ) preterm, %30'u term ( $n= 3$ ) olup mortalite görülme sıklığı bakımından gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi. EBNS tanılı hastaların %2,6'sında ( $n=1$ ) ve GBNS tanılı hastaların %6,4'ünde ( $n=9$ ) mortalite gelişmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi ( $p = 0,343$ ,  $p = 0,691$ ). Olguların yıllara göre ölüm sayısına şekil 8'deki grafikte yer verilmiştir.



**Şekil 8.Yıllara göre ölen hasta sayısı**

Hastaların anne yaş ortalaması  $28,39 \pm 6,62$  (15-46) olarak tespit edildi. Annelerin %9,5'inde (n=17) komorbidite mevcuttu. Hastaların %35,8'i (n=64) takipli gebelik öyküsüne sahipken %64,2'si (n=115) takipsiz gebelik öyküsüne sahipti. Preterm hastaların %32,3'i (n= 31), term hastaların ise %39,8'i (n=33) takipli gebelik öyküsüne sahipti. Takipli gebelik öyküsü bakımından preterm ve term hastalar arasında anlamlı fark mevcut değildi ( $p = 0,29$ ).

Anneye ait perinatal sorunlar incelendiğinde; annelerin %5'inde (n= 9) GDM, %2,8'inde (n= 5) koryoamniyonit, %10,1'inde (n= 18) EMR, %8,9'unda (n= 16) preeklampsi, %3,9'unda (n= 7) dekolman, %16,8'inde (n= 30) İYE tespit edildi. (Tablo 14).

**Tablo 14. Anneye ait perinatal sorunlar**

| Perinatal Sorun | EBNS n(%) | GBNS n(%) | Toplam n(%) | p    |
|-----------------|-----------|-----------|-------------|------|
| GDM             | 2(5,3)    | 7(5)      | 9(5)        | 0,94 |
| Koryoamniyonit  | 1(2,6)    | 4(2,8)    | 5(2,8)      | 0,94 |
| EMR             | 7(18,4)   | 11(7,8)   | 18(10,1)    | 0,04 |
| Preeklampsi     | 4(10,5)   | 12(8,5)   | 16(8,9)     | 0,75 |
| Dekolman        | 0         | 7(5)      | 7(3,9)      | 0,35 |
| İYE             | 2(5,3)    | 28(19,9)  | 30(16,8)    | 0,03 |

EMR: erken membran rüptürü, GDM: gestasyonel diyabetes mellitus, İYE: idrar yolu enfeksiyonu.

Hastalar risk faktörleri bakımından incelendiğinde; hastaların %53,6'sında (n=96) prematüre doğum, %6,1'inde (n=11) asfiksi, %0,6'sında (n=1) mekonyum aspirasyon sendromu, %3,4'ünde (n=6) NEC, %59,2'sinde (n=106) santral kateter, %19,6'sında (n=35) RDS, %10,1'inde (n=18) konjenital sorun, 0,54%15,1'inde (n=27) sarılık tespit edildi (p=0,04, p=0,2, p=0,35, p=0,4, p=0,03, p=0,32, p=0,77, p= 0,54). Santral kateter ve prematürite sıklığı anlamlı düzeyde yüksekti. (Tablo 15).

Hastaların % 62'sinde (n=112) gram (+), %34'ünde (n=61) gram (-) üreme saptandı. Gram (+) ve gram (-) üreme saptanan hasta grupları arasında prematürite, asfiksi, MAS, NEC, santral kateter, RDS, konjenital sorun, sarılık sıklığı bakımından anlamlı fark mevcut değildi(p=0,54, p=0,72, p=0,35, p=0,09, p=0,40, p=0,27, p=0,99, p= 0,82).

**Tablo 15. Bebeğe ait risk faktörleri**

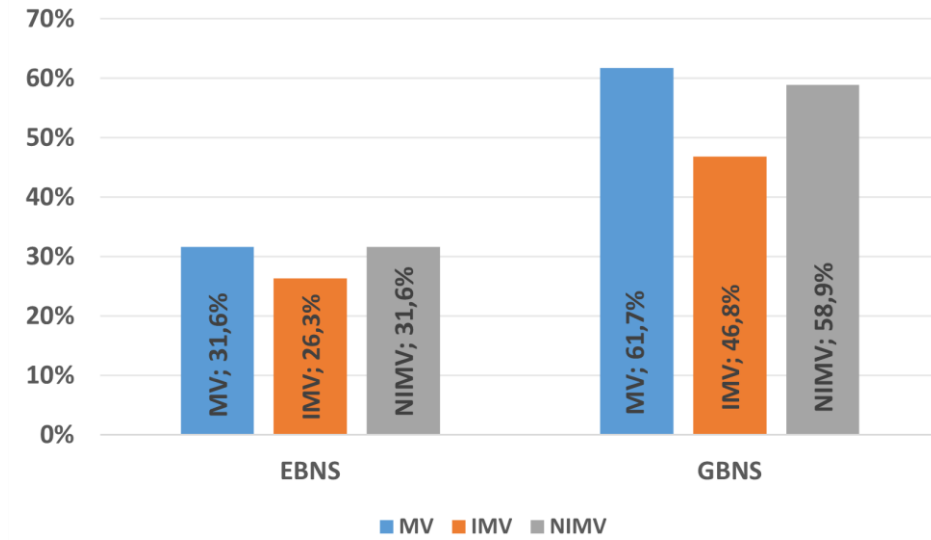
| Risk Faktörleri      | n   | %    |
|----------------------|-----|------|
| Prematüre(<37 hafta) | 96  | 53,6 |
| Asfiksi              | 11  | 6,1  |
| MAS                  | 1   | 0,6  |
| NEC                  | 6   | 3,4  |
| Santral Kateter      | 106 | 59,2 |
| RDS                  | 35  | 19,6 |
| Konjenital Sorun     | 18  | 10,1 |
| Sarılık              | 27  | 15,1 |

NEC: Nekrotizan enterokolit, RDS: Respiratuar distres sendromu. MAS: Mekonyum aspirasyon sendromu

Hastaların %55,3'ünün (n= 99) ventilatör desteği aldığı saptandı. Ventilatör desteği alan hastaların %42,5'i (n= 76) invaziv, %53,1'i (n=95) ise non-invaziv solunum desteği almıştı.

EBNS tanılı hastaların %31,6'sı (n=12) mekanik ventilasyon desteği, %26,3'ü (n=10) invaziv, %31,6'sı (n=12) non-invaziv solunum desteği almıştı. GBNS tanılı hastaların ise %61,7'si (n=87) mekanik ventilasyon desteği, %46,8'i (n=66) invaziv, %58,9'u (n=83) ise non-invaziv solunum desteği almıştı (Şekil 9).

Erken ve geç başlangıçlı neonatal sepsisli hasta grupları arasında ventilasyon desteği alma sıklığı, invaziv ve non-invaziv solunum desteği alma sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,02$ ,  $p = 0,003$ ).



EBNS: Erken başlangıçlı neonatal sepsis, GBNS: Geç başlangıçlı neonatal sepsis  
**Şekil 9. Sepsis gruplarının ventilasyon desteği bakımından dağılımı**

Mekanik ventilatör desteği alan hastalar ortalama  $14,89 \pm 23,92$  (ortanca 16) (1-127) gün, invaziv solunum desteği alan hastalar ortalama  $6,94 \pm 15,47$  (ortanca 7) (1-110) gün, non-invaziv solunum desteği alan hastalar ise ortalama  $7,96 \pm 13,02$  (ortanca 9) (1-70) gün solunum desteği aldı. EBNS tanılı hastalar ortalama  $9,5 \pm 23,54$  (ortanca 24) (3-127) gün, GBNS tanılı hastalar ortalama  $16,35 \pm 23,89$  (ortanca 13) (1-114) gün ventilatör desteği aldı (Tablo 16).

Ventilatör desteği alma süresi, invaziv ve non invaziv solunum desteği alma süreleri incelendiğinde EBNS ve GBNS grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,97$ ,  $p=0,39$ ,  $p=0,82$ ).

**Tablo 16. Ventilasyon desteği alma süresi bakımından hasta grupları**

| Ventilasyon             |                          |                          |                         |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Desteği Süresi<br>(gün) | Tüm Hastalar             | EBNS                     | GBNS                    |
| IMV                     | $6,94 \pm 15,47$ (1-110) | $4,89 \pm 18,58$ (1-110) | $7,49 \pm 14,59$ (2-42) |
| NIMV                    | $7,96 \pm 13,02$ (1-70)  | $4,61 \pm 9,58$ (0-42)   | $8,86 \pm 13,69$ (0-70) |

EBNS: Erken başlangıçlı neonatal sepsis, GBNS: Geç başlangıçlı neonatal sepsis, IMV: invaziv mekanik ventilasyon, NIMV: non-invaziv mekanik ventilasyon.

Hastaların %59,2'sine (n= 106) kateter takıldı ve kateter takılan hastaların %64,2'sinde (n= 68) Gram (+) etkenli, %31,1'inde (n=33) Gram (-) etkenli, %4,7'sinde (n=5) mantar etkenli sepsis tespit edildi (Tablo 17). Gram (+) ve Gram (-) etkenli sepsis hastaları arasında kateter takılma sıklığı bakımından anlamlı fark mevcut değildi (p = 0,39).

Kateter takılan hastaların, %82,1'inde (n=87) GBNS, %17,9'unda (n=19) EBNS saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark mevcut değildi (p = 0,19).

Ortalama kateter takılı kalma süresi  $38,31 \pm 33,31$  (ortanca 22) (3-145) gün olarak bulunmuş olup bunlardan EBNS tanılı hastaların süre ortalaması  $14,03 \pm 24,86$  (ortanca 17) (0-126) günken GBNS tanılı süre ortalaması  $25,82 \pm 32,87$  (ortanca 24) (0-145) gündü. Kateter takılı kalma süresi bakımından iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu (p = 0,018).

**Tablo 17. Kateteri olan hastalarda sepsis etkenleri**

| Etken    | n  | %    |
|----------|----|------|
| Gram (+) | 68 | 64,2 |
| Gram (-) | 33 | 31,1 |
| Mantar   | 5  | 4,7  |

Hastaların %3,3'ünde mantar üremesi saptandı. Mantar kaynaklı üreme tespit edilen hastaların %16,7'si (n=1) term, %83,3'ü (n=5) preterm olup ortalama yatış süresi  $73,83 \pm 59,76$  (13-138) gündü. Bu hastaların %83,3'ü (n= 5) TPN aldı. Mantar üreyen hastaların %83,3'ünde (n=5) kateter vardı.

Tüm hastalar arasında TPN alma sıklığı % 59 (n=106), ortalama gün sayısı  $13 \pm 9,68$  olarak saptandı. Preterm hastaların %77,1'i (n=74), term hastaların %38,6'sı (n=32) TPN almış olup TPN alma sıklığı bakımından iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu (p < 0,001). EBNS tanılı hastaların %36,8'i (n=14) GBNS tanılı hastaların %65,2'si (n=92) TPN almış olup EBNS hastalarından TPN alma sıklığı anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,02). TPN alan preterm hastaların süre ortalaması  $27,14 \pm 24,47$  (ortanca 21) (2-120) günken term hastaların süre

ortalaması  $10,56 \pm 10,15$  (ortanca 8) (1-45) gündü. Her iki grup arasında TPN alma süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p < 0,001$ ).

EBNS tanılı hastaların hemoglobin değerinin ortalaması  $16,48 \pm 2,47$  (10,2-21,5) g/dl olarak, GBNS tanılı hastaların hemoglobin değerinin ortalaması ise  $14,1 \pm 2,96$  (6,5-21,7) g/dl olarak saptandı. Her iki grup arasında hemoglobin değeri bakımından anlamlı düzeyde fark mevcuttu ( $p < 0,001$ ). Diğer laboratuvar parametreleri bakımından EBNS ve GBNS tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 18).

**Tablo 18. Erken ve geç neonatal sepsisli hastaların laboratuvar parametreleri bakımından karşılaştırılması**

|                                                            | EBNS, n=38                             | GBNS, n=141                             | p                |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------|
| Lökosit, Ortalama $\pm$ SD (min-maks), $10^3/\mu\text{l}$  | $12,98 \pm 5,79$ (4,36-30,73)          | $13,56 \pm 6,31$ (3,02-37,3)            | 0,60             |
| Nötrofil, Ortalama $\pm$ SD (min-maks), $10^3/\mu\text{l}$ | $7,3 \pm 4,78$ (0,91-25,63)            | $7,14 \pm 5,4$ (0,51-28,36)             | 0,87             |
| Hemoglobin, Ortalama $\pm$ SD (min-maks), g/dl             | $16,48 \pm 2,47$ (10,2-21,5)           | $14,1 \pm 2,96$ (6,5-21,7)              | <b>&lt;0,001</b> |
| Platelet, Ortalama $\pm$ SD (min-maks), $10^3/\mu\text{l}$ | $251,97 \pm 98,98$ (101-566)           | $303,93 \pm 158,223$ (43-806)           | 0,06             |
| CRP, Ortalama $\pm$ SD (min-maks), (Ortanca)               | $17,4 \pm 35,26$ (0,04-182,97), (6,07) | $25,83 \pm 51,03$ (0,04-304,12), (6,58) | 0,34             |
| Prokalsitonin, Ortalama $\pm$ SD (min-maks), (Ortanca)     | $5,3 \pm 9,68$ (0,08-42,78), (1,4)     | $3,29 \pm 7,14$ (0,02-58,95), (0,55)    | 0,26             |

\* Bağımsız örneklem t-Testi testi kullanılmıştır; CRP, C-reaktif protein; EBNS, erken başlangıçlı neonatal sepsis; GBNS, geç başlangıçlı neonatal sepsis; SD, standart sapma.

Nötrofil sayı ortalaması gram (+) üreme saptanan hastalarda  $7,8 \pm 5,66$  (0,84-28,36)  $10^3/\mu\text{l}$ , gram (-) üreme saptanan hastalarda ise  $5,93 \pm 4,2$  (0,51-18,44)  $10^3/\mu\text{l}$  olarak saptanmış olup gram(+) üreme saptanan hastalarda anlamlı düzeyde yüksekti(Tablo 19).

Gram (+) etken saptanan hastaların CRP değerinin ortalaması  $16,23 \pm 29,4$  (0,06-182,97) olup Gram (-) etken saptanan hastaların CRP ortalama değeri olan  $39,23 \pm 69,69$  (0,04-304,12)'den anlamlı düzeyde düşüktü ( $p = 0,025$ ,  $p = 0,016$ ).

**Tablo 19. Gram (+) ve Gram (-) etkenli sepsis hastaların laboratuvar parametreleri bakımından karşılaştırılması**

|                                                                        | Gram (+) Etken, n=112                  | Gram (-) Etken, n=61                    | p     |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-------|
| Lökosit, Ortalama $\pm$ SD (min-maks), $10^3/\mu\text{l}$              | $13,9 \pm 6,72$ (3,24-23,04)           | $12,47 \pm 5,06$ (3,02-37,3)            | 0,15  |
| Nötrofil, Ortalama $\pm$ SD (min-maks), $10^3/\mu\text{l}$ , (Ortanca) | $7,8 \pm 5,66$ (0,84-28,36), (6,19)    | $5,93 \pm 4,2$ (0,51-18,44), (4,33)     | 0,02  |
| Hemoglobin, Ortalama $\pm$ SD (min-maks), g/dl                         | $14,77 \pm 2,9$ (8-21,5)               | $14,41 \pm 3,29$ (6,5-21,7)             | 0,45  |
| Platelet, Ortalama $\pm$ SD (min-maks), $10^3/\mu\text{l}$             | $287,71 \pm 135,77$ (74-770)           | $300,48 \pm 165,97$ (43-806)            | 0,59  |
| CRP, Ortalama $\pm$ SD (min-maks), (Ortanca)                           | $16,23 \pm 29,4$ (0,06-182,97), (6,14) | $39,23 \pm 69,69$ (0,04-304,12), (6,81) | 0,016 |
| Prokalsitonin, Ortalama $\pm$ SD (min-maks), (Ortanca)                 | $3,52 \pm 7,62$ (0,02-58,11), (0,64)   | $4,06 \pm 8,2$ (0,05-42,78), (0,51)     | 0,712 |

\* Bağımsız örneklem t-Testi testi kullanılmıştır; CRP, C-reaktif protein; EBNS, erken başlangıçlı neonatal sepsis; GBBS, geç başlangıçlı neonatal sepsis; SD, standart sapma.

Hastalara ait tüm kültürler incelendiğinde en sık üreyen mikroorganizmalar KoNS %48 (n=86) ve E.coli'ydi %16,8 (n=30). Tüm mikroorganizmaların dağılımına Tablo 20'de yer verilmiştir.

**Tablo 20. Tüm hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma            | n  | %    |
|---------------------------|----|------|
| KoNS                      | 86 | 48   |
| Escherichia coli          | 30 | 16,8 |
| Enterococcus spp.         | 14 | 7,8  |
| Klebsiella spp.           | 14 | 7,8  |
| Pseudomonas aeruginosa    | 6  | 3,4  |
| Staphylococcus aureus     | 6  | 3,4  |
| Candida spp.              | 6  | 3,4  |
| Enterobacter spp.         | 4  | 2,2  |
| Streptococcus agalactiae  | 2  | 1,1  |
| Streptococcus pneumoniae  | 2  | 1,1  |
| Serratia marcescens       | 2  | 1,1  |
| Acinetobacter lwoffii/hae | 1  | 0,6  |
| Burkholderia gladioli     | 1  | 0,6  |
| Dermabacter hominis       | 1  | 0,6  |
| Haemophilus influenzae    | 1  | 0,6  |
| Pantoea agglomerans       | 1  | 0,6  |
| Ralstonia pickettii       | 1  | 0,6  |
| Streptococcus pyogenes    | 1  | 0,6  |

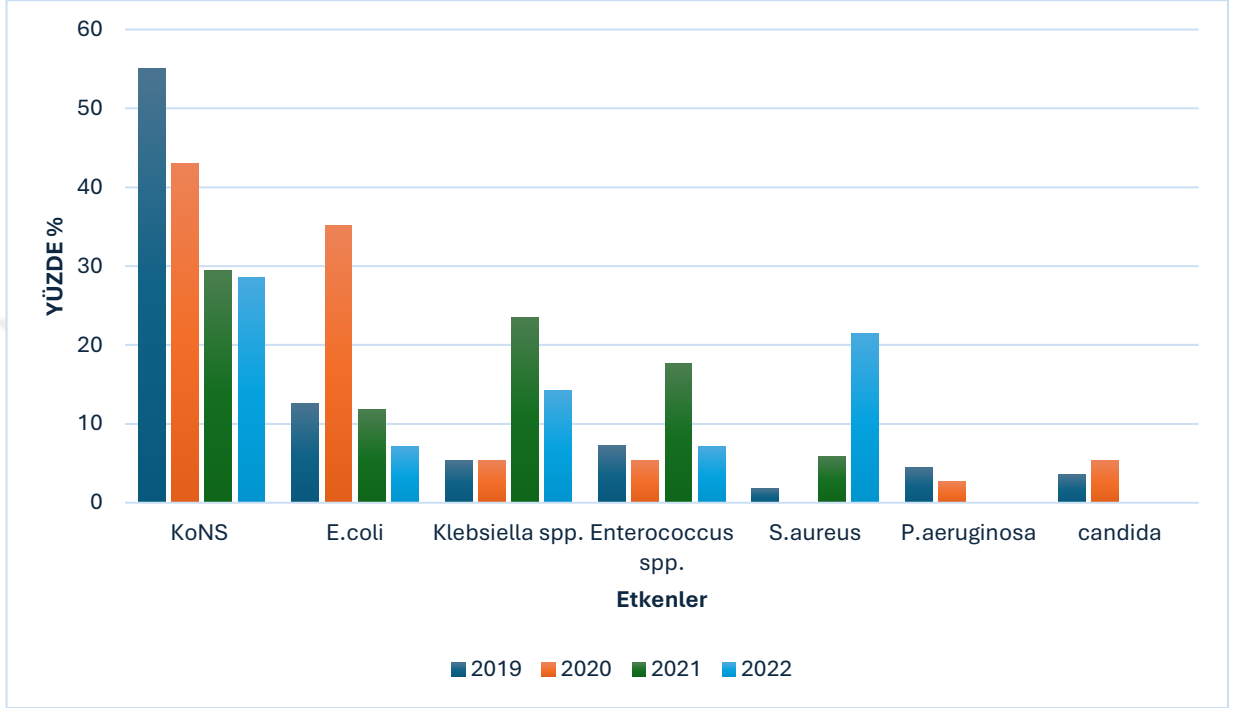
KoNS: koagülaz negatif stafilokok

Kültürde E.coli üreme sıklığı bakımından yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ( $p = 0,012$ ). Kültürde KoNS üreme sıklığı bakımından yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir ( $p = 0,073$ ). Diğer etkenlerle ilgili olarak da yıllar arasında anlamlı bir fark yoktu. Yıllara göre üreme sıklığı değerlerine tablo 21’de yer verilmiştir.

**Tablo 21. Üreyen etkenlerin yıllara göre dağılımı**

| Etkenler                  | 2019 %(n) | 2020 %(n) | 2021 %(n) | 2022 %(n) |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| KoNS                      | 55 (61)   | 43,2 (16) | 29,4 (5)  | 28,6 (4)  |
| E.coli                    | 12,6 (14) | 35,1 (13) | 11,8 (2)  | 7,1 (1)   |
| Klebsiella spp.           | 5,4 (6)   | 5,4 (2)   | 23,5 (4)  | 14,2 (2)  |
| Enterococcus spp.         | 7,2 (8)   | 5,4 (2)   | 17,6 (3)  | 7,1 (1)   |
| Staphylococcus aureus     | 1,8 (2)   | 0         | 5,9 (1)   | 21,4 (3)  |
| Pseudomonas aeruginosa    | 4,5 (5)   | 2,7 (1)   | 0         | 0         |
| Enterobacter spp.         | 2,7 (3)   | 0         | 5,9 (1)   | 0         |
| Candida spp.              | 3,6 (4)   | 5,4 (2)   | 0         | 0         |
| Streptococcus agalactia   | 0,9 (1)   | 0         | 0         | 7,1 (1)   |
| Streptococcus pneumoniae  | 0,9 (1)   | 0         | 0         | 7,1 (1)   |
| Streptococcus pyogenes    | 0,9 (1)   | 0         | 0         | 0         |
| Serratia marcescens       | 0,9 (1)   | 0         | 5,9 (1)   | 0         |
| Haemophilus influenzae    | 0         | 0         | 0         | 7,1 (1)   |
| Acinetobacter lwoffii/hae | 0,9 (1)   | 0         | 0         | 0         |
| Burkholderia gladioli     | 0,9 (1)   | 0         | 0         | 0         |
| Ralstonia pickettii       | 0,9 (1)   | 0         | 0         | 0         |
| Dermabacter hominis       | 0         | 2,7 (1)   | 0         | 0         |

KoNS: koagülaz negatif stafilokok. E.coli: Escherichia coli



**Şekil 10.Yıllar içerisinde etken sıklığı değişimi**

EBNS tanılı hastaların kültürlerinde üreyenler incelendiğinde en sık üreyen mikroorganizmalar KoNS %63,2 (n=24) ve Klebsiella pneumoniae (K.pneumoniae)'ydi %5,3 (n=2). Tüm mikroorganizmaların dağılımına Tablo 22'de yer verilmiştir.

**Tablo 22. EBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma            | n  | %    |
|---------------------------|----|------|
| KoNS                      | 24 | 63,2 |
| Klebsiella pneumoniae     | 2  | 5,3  |
| Enterococcus faecalis     | 2  | 5,3  |
| Enterococcus faecium      | 2  | 5,3  |
| Acinetobacter lwoffii/hae | 1  | 2,6  |
| Dermabacter hominis       | 1  | 2,6  |
| Enterobacter spp.         | 1  | 2,6  |
| Escherichia coli          | 1  | 2,6  |
| Haemophilus influenzae    | 1  | 2,6  |
| Pantoea agglomerans       | 1  | 2,6  |
| Ralstonia pickettii       | 1  | 2,6  |
| Staphylococcus aureus     | 1  | 2,6  |

EBNS: erken başlangıçlı neonatal sepsis, KoNS: koagülaz negatif stafilokok

GBNS tanılı hastaların kültürleri incelendiğinde en sık üreyen mikroorganizmalar KoNS %44 (n=62) ve E.coli %.20,6 (n=29). Tüm mikroorganizmaların dağılımına Tablo 23'te yer verilmiştir.

**Tablo 23. GBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma           | n  | %    |
|--------------------------|----|------|
| KoNS                     | 62 | 44   |
| Escherichia coli         | 29 | 20,6 |
| Klebsiella pneumoniae    | 11 | 7,8  |
| Enterococcus spp.        | 10 | 7,1  |
| Pseudomonas aeruginosa   | 6  | 4,3  |
| Staphylococcus aureus    | 5  | 3,5  |
| Candida spp.             | 6  | 4,3  |
| Enterobacter spp.        | 3  | 2,1  |
| Serratia marcescens      | 2  | 1,4  |
| Streptococcus agalactiae | 2  | 1,4  |
| Streptococcus pneumoniae | 2  | 1,4  |
| Burkholderia gladioli    | 1  | 0,7  |
| Klebsiella oxytoca       | 1  | 0,7  |
| Streptococcus pyogenes   | 1  | 0,7  |

GBNS: geç başlangıçlı neonatal sepsis, KoNS: koagülaz negatif stafilokok

Hastaların %57'sinde (n=102) kan kültüründe üreme saptanmış olup en sık üreyen mikroorganizmalar KoNS %69,6 (n=71) ve E.coli'ydi %.5,9 (n=6). Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımına Tablo 24'te yer verilmiştir.

**Tablo 24. Tüm hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma            | n  | %    |
|---------------------------|----|------|
| KoNS                      | 71 | 69,6 |
| Escherichia coli          | 6  | 5,9  |
| Enterococcus spp.         | 6  | 5,9  |
| Staphylococcus aureus     | 4  | 3,9  |
| Candida albicans          | 3  | 2,9  |
| Enterobacter spp.         | 3  | 2,9  |
| Klebsiella pneumoniae     | 2  | 2    |
| Acinetobacter lwoffii/hae | 1  | 1    |
| Burkholderia gladioli     | 1  | 1    |
| Dermabacter hominis       | 1  | 1    |
| Ralstonia pickettii       | 1  | 1    |
| Serratia marcescens       | 1  | 1    |
| Streptococcus pneumoniae  | 1  | 1    |
| Streptococcus pyogenes    | 1  | 1    |

KoNS: koagülaz negatif stafilokok.

Hastaların %21,8'inde (n=39) idrar kültüründe üreme saptanmış üreyen mikroorganizmalar E.coli %.48,7 (n=19) ve K.pneumoniae 'ydi %15,4 (n=6). İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımına Tablo 25'te yer verilmiştir.

**Tablo 25. Tüm hastaların idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma           | n  | %    |
|--------------------------|----|------|
| Escherichia coli         | 19 | 48,7 |
| Klebsiella pneumoniae    | 6  | 15,4 |
| Enterococcus faecalis    | 4  | 10,3 |
| Pseudomonas aeruginosa   | 2  | 5,1  |
| Staphylococcus aureus    | 2  | 5,1  |
| Streptococcus agalactiae | 2  | 5,1  |
| Candida kefyr            | 1  | 2,6  |
| Enterobacter spp.        | 1  | 2,6  |
| Klebsiella oxytoca       | 1  | 2,6  |
| Serratia marcescens      | 1  | 2,6  |

Hastaların %6,7'sinde (n=12) BOS kültüründe üreme saptanmış olup en sık üreyen etken KoNS %50 (n=6) ve Enterococcus faecium'dur %25 (n=3) . BOS kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımına Tablo 26'da yer verilmiştir.

**Tablo 26. Tüm hastaların BOS kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma      | n | %    |
|---------------------|---|------|
| KoNS                | 6 | 50   |
| Enterococcus spp.   | 4 | 33,3 |
| Escherichia coli    | 1 | 8,3  |
| Pantoea agglomerans | 1 | 8,3  |

KoNS: koagülaz negatif stafilokok.

Hastaların %14'ünde (n=25) TAK kültüründe üreme saptanmış olup en sık üreyen etkenler KoNS %32 (n=8) ve K.pneumoniae 'ydi %20 (n=5). TAK kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımına Tablo 27'de yer verilmiştir.

**Tablo 27. Tüm hastaların TAK kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma           | n | %  |
|--------------------------|---|----|
| KoNS                     | 8 | 32 |
| Klebsiella pneumoniae    | 5 | 20 |
| Escherichia coli         | 4 | 16 |
| Pseudomonas aeruginosa   | 4 | 16 |
| Candida kefyr            | 2 | 8  |
| Haemophilus influenzae   | 1 | 4  |
| Streptococcus pneumoniae | 1 | 4  |

KoNS: koagülaz negatif stafilokok

Kateter takılan EBNS'li hastalarda (n=19) en sık üreyen etkenler KoNS %57,9 (n=11 *K.pneumoniae* %10,5 (n=2) ve *Enterococcus faecalis*'i (*E.faecalis*) %10,5 (n=2). Kateter takılan EBNS hastalarının kültürde üreyen etkenlere göre dağılımı Tablo 28'de verilmiştir.

**Tablo 28. Kateter takılan ve EBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma                   | n  | %    |
|----------------------------------|----|------|
| KoNS                             | 11 | 57,9 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>     | 2  | 10,5 |
| <i>Enterococcus faecalis</i>     | 2  | 10,5 |
| <i>Acinetobacter lwoffii/hae</i> | 1  | 5,3  |
| <i>Enterobacter spp.</i>         | 1  | 5,3  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>    | 1  | 5,3  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>     | 1  | 5,3  |

EBNS: erken başlangıçlı neonatal sepsis, KoNS: koagülaz negatif stafilokok

Kateter takılan GBNS'li hastalarda en sık üreyen etkenler KoNS %56,3 (n=49) ve E.coli'ydi %12,6 (n=11). Kateter takılan GBNS hastalarının kültürde üreyen etkenlere göre dağılımı Tablo 29'da verilmiştir.

**Tablo 29. Kateter takılan ve GBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma         | n  | %    |
|------------------------|----|------|
| KoNS                   | 49 | 56,3 |
| Escherichia coli       | 11 | 12,6 |
| Klebsiella spp.        | 8  | 9,1  |
| Pseudomonas aeruginosa | 6  | 6,9  |
| Candida spp.           | 5  | 5,7  |
| Staphylococcus aureus  | 2  | 2,3  |
| Enterococcus faecalis  | 3  | 3,4  |
| Burkholderia gladioli  | 1  | 1,1  |
| Enterobacter spp.      | 1  | 1,1  |
| Serratia marcescens    | 1  | 1,1  |

GBNS: geç başlangıçlı neonatal sepsis, KoNS: koagülaz negatif stafilokok

Term ve EBNS olan hastalarda en sık üreyen etkenler KoNS %58,8 (n=10) ve K.pneumoniae 'ydi %11,8 (n=2). Bu hastalarda üreyen etkenlerin dağılımı Tablo 30'da verilmiştir.

**Tablo 30. Term ve EBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma            | n  | %    |
|---------------------------|----|------|
| KoNS                      | 10 | 58,8 |
| Klebsiella pneumoniae     | 2  | 11,8 |
| Staphylococcus aureus     | 1  | 5,9  |
| Enterobacter spp.         | 1  | 5,9  |
| Enterococcus faecalis     | 1  | 5,9  |
| Ralstonia pickettii       | 1  | 5,9  |
| Acinetobacter lwoffii/hae | 1  | 5,9  |

EBNS: erken başlangıçlı neonatal sepsis, KoNS: koagülaz negatif stafilokok

Term ve GBNS olan hastalarda en sık üreyen etkenler KoNS %40,3 (n=25) ve E.coli'ydi % 27,4 (n=17). Bu hastalarda üreyen etkenlerin dağılımı Tablo 31'de verilmiştir.

**Tablo 31. Term ve GBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma           | n  | %    |
|--------------------------|----|------|
| KoNS                     | 25 | 40,3 |
| Escherichia coli         | 17 | 27,4 |
| Enterococcus spp.        | 6  | 9,7  |
| Klebsiella pneumoniae    | 5  | 8,1  |
| Staphylococcus aureus    | 2  | 3,2  |
| Streptococcus pneumoniae | 2  | 3,2  |
| Candida kefyr            | 1  | 1,6  |
| Enterobacter spp.        | 1  | 1,6  |
| Pseudomonas aeruginosa   | 1  | 1,6  |
| Streptococcus agalactiae | 1  | 1,6  |
| Streptococcus pyogenes   | 1  | 1,6  |

GBNS: geç başlangıçlı neonatal sepsis, KoNS: koagülaz negatif stafilokok

Preterm ve EBNS olan hastalarda en sık üreyen etkenler KoNS %58,8 (n=10) ve Klebsiella pneumoniae'ydi %11,8 (n=2). Bu hastalarda üreyen etkenlerin dağılımı Tablo 32'de verilmiştir.

**Tablo 32. Preterm ve EBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma            | n  | %    |
|---------------------------|----|------|
| KoNS                      | 10 | 58,8 |
| Klebsiella pneumoniae     | 2  | 11,8 |
| Acinetobacter lwoffii/hae | 1  | 5,9  |
| Enterobacter spp.         | 1  | 5,9  |
| Enterococcus faecalis     | 1  | 5,9  |
| Ralstonia pickettii       | 1  | 5,9  |
| Staphylococcus aureus     | 1  | 5,9  |

EBNS: erken başlangıçlı neonatal sepsis, KoNS: koagülaz negatif stafilokok

Preterm ve GBNS olan hastalarda en sık üreyen etkenler KoNS %46,8 (n=37) ve E.coli'ydi % 15,2 (n=12). Bu hastalarda üreyen etkenlerin dağılımı Tablo 33'te verilmiştir.

**Tablo 33. Preterm ve GBNS tanılı hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma           | n  | %    |
|--------------------------|----|------|
| KoNS                     | 37 | 46,8 |
| Escherichia coli         | 12 | 15,2 |
| Klebsiella spp.          | 7  | 8,9  |
| Pseudomonas aeruginosa   | 5  | 6,3  |
| Candida spp.             | 5  | 6,3  |
| Enterococcus spp.        | 4  | 5,1  |
| Staphylococcus aureus    | 3  | 3,8  |
| Enterobacter spp.        | 2  | 2,5  |
| Serratia marcescens      | 2  | 2,5  |
| Streptococcus agalactiae | 1  | 1,3  |
| Burkholderia gladioli    | 1  | 1,3  |

GBNS: geç başlangıçlı neonatal sepsis, KoNS: koagülaz negatif stafilokok

TPN alan preterm hastalarda en sık üreyen etkenler KoNS %51,4 (n=38) ve E.coli'ydi %12,2 (n=9). Üreyen mikroorganizmaların dağılımına Tablo 34'te yer verilmiştir.

**Tablo 34. TPN alan preterm hastalarda üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma            | n  | %    |
|---------------------------|----|------|
| KoNS                      | 38 | 51,4 |
| Escherichia coli          | 9  | 12,2 |
| Klebsiella spp.           | 7  | 9,5  |
| Pseudomonas aeruginosa    | 5  | 6,8  |
| Candida spp.              | 4  | 5,5  |
| Enterococcus spp.         | 4  | 5,5  |
| Staphylococcus aureus     | 2  | 2,7  |
| Enterobacter spp.         | 1  | 1,4  |
| Serratia marcescens       | 1  | 1,4  |
| Streptococcus agalactiae  | 1  | 1,4  |
| Acinetobacter lwoffii/hae | 1  | 1,4  |
| Burkholderia gladioli     | 1  | 1,4  |

KoNS: koagülaz negatif stafilokok.

TPN alan term hastalarda en sık üreyen etkenler KoNS %56,3 (n=18) ve E.coli’ydi %18,8 (n=6). Üreyen mikroorganizmaların dağılımına Tablo 35’te yer verilmiştir.

**Tablo 35. TPN alan term hastalarda üreyen mikroorganizmaların dağılımı**

| Mikroorganizma           | n  | %    |
|--------------------------|----|------|
| KoNS                     | 18 | 56,3 |
| Escherichia coli         | 6  | 18,8 |
| Klebsiella pneumoniae    | 2  | 6,3  |
| Streptococcus pneumoniae | 2  | 6,3  |
| Candida kefir            | 1  | 3,1  |
| Enterococcus faecalis    | 1  | 3,1  |
| Haemophilus influenzae   | 1  | 3,1  |
| Pseudomonas aeruginosa   | 1  | 3,1  |

KoNS: koagülaz negatif stafilokok.

Kültürlerde üreyen mikroorganizmaların etken bağımsız antibiyotik dirençlerine bakıldığında; Penisilin G direnci %88,7 (n= 86), Ampisilin direnci %86,7 (n=124), Amikasin direnci %19 (n=23), ), Gentamisin direnci %55 (n=82), Teikoplanin direnci %7 (n=6), Klindamisin direnci %57,2 (n=55), Linezolid direnci %2,2 (2), İmipenem/Meropenem direnci %3,7 (n=2), Aztreonam direnci %2 (n=3), Tmp-Smx direnci %22,7 (n=22), Pip-Taz direnci %23,8 (n=10), Sefiksim/Sefotaksim direnci %53 (n=17), Sefepim direnci %40,6 (13), Seftazidim direnci %55,1 (n=26), Sefiksim/Sefotaksim direnci % 53 (n=17), Siprofloksasin direnci %49 (n=68), Amoksisilin/klavunat direnci %78 (n=97), Sefoksitin direnci %66 (n=23), Fusidik asit direnci %52 (n=44), Fosfomisin direnci %17 (n=13) olarak saptandı. Vankomisin direnci ise tespit edilmedi. Antibiyotik direnç oranlarına Tablo36'da yer verilmiştir.

**Tablo 36. Etkenden bağımsız antibiyotik direnci, % (n)**

| Antibiyotik          | Tüm Etkenler İçin<br>Direnci % (n) | Gram (+)<br>Direnci % | Gram (-)<br>Direnci% |
|----------------------|------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Ampisilin            | 86,7(124)                          | 88(80)                | 80(44)               |
| Penisilin G          | 88,7(86)                           | 90(73)                | -                    |
| Gentamisin           | 55(82)                             | 70(64)                | 31(18)               |
| Amikasin             | 19(23)                             | 30(20)                | 5,5(3)               |
| Teikoplanin          | 7(6)                               | 7(6)                  | -                    |
| Vankomisin           | 0                                  | 0                     | -                    |
| İmipenem/Meropenem   | 3,7(2)                             | -                     | 3,7(2)               |
| Sefepim              | 40,6(13)                           | -                     | 40,6(13)             |
| Pip-Taz              | 23,8(10)                           | -                     | 23,8(10)             |
| Klindamisin          | 57,2(55)                           | 57,2(55)              | -                    |
| Sefiksim/Sefotaksim  | 53(17)                             | -                     | 53(17)               |
| Sefoksitin           | 66(23)                             | 65(13)                | 67(10)               |
| Seftazidim           | 55,1(26)                           | -                     | 55,1(26)             |
| Siprofloksasin       | 49(68)                             | 55,9(52)              | 34(16)               |
| Tmp-smx              | 22,7(34)                           | 22,7(22)              | 22,7(12)             |
| Linezolid            | 2,2(2)                             | 2,2(2)                | -                    |
| Aztreonam            | 2(3)                               | -                     | 2(3)                 |
| Nitrofurantoin       | 8,3(3)                             | -                     | 13,6(3)              |
| Fosfomisin           | 17(13)                             | 19(11)                | 10(2)                |
| Amoksisilin-Klavunat | 78(97)                             | 88(61)                | 65(36)               |
| Fusidik asit         | 52(44)                             | 52,4(43)              | -                    |

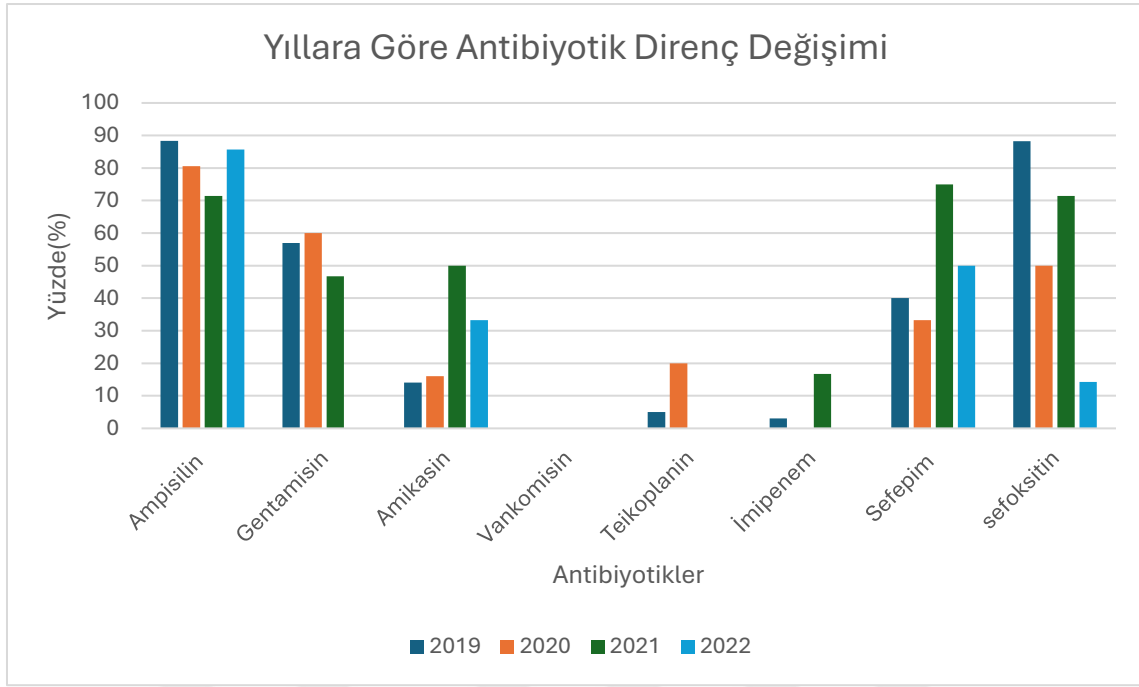
Tmp-Smx: Trimetoprim/Sülfometoksazol Pip-Taz: Piperasilin Tazobaktam

Yıllar arasında Amikasin direnci artarken ve Sefoksitin direnci azalmıştı, yıllar içindeki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,015, p=0,006$ ). Diğer antibiyotikler için anlamlı fark saptanmadı. Yıllara göre antibiyotik direnç değişimlerine Tablo 37’de yer verilmiştir.

**Tablo 37. Yıllara göre etkenden bağımsız antibiyotik direnci, % (n)**

| Antibiyotik            | 2019<br>%(n) | 2020<br>%(n) | 2021<br>%(n) | 2022<br>%(n) | p-değeri |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------|
| Ampisilin              | 88,3 (83)    | 80,6 (25)    | 71,4 (10)    | 85,7 (6)     | 0,35     |
| Gentamisin             | 57 (57)      | 60 (18)      | 46,7 (7)     | -            | 0,07     |
| Amikasin               | 14,1 (11)    | 16 (4)       | 50 (7)       | 33,3 (1)     | 0,015    |
| Vankomisin             | -            | -            | -            | -            | -        |
| Teikoplanin            | 5 (3)        | 20 (3)       | -            | -            | 0,22     |
| Klindamisin            | 56,9 (37)    | 61,1 (11)    | 57,1 (4)     | 37,5 (3)     | 0,72     |
| Piperasilin-Tazobaktam | 27,3 (6)     | 9,1 (1)      | 60 (3)       | -            | 0,12     |
| İmipenem/Meropenem     | 3,1 (1)      | -            | 16,7 (1)     | -            | 0,32     |
| Seftazidim             | 51,9 (14)    | 54,5 (6)     | 71,4 (5)     | 33,3 (1)     | 0,7      |
| Siprofloksasin         | 50 (47)      | 50 (13)      | 42,9 (6)     | 40 (2)       | 0,9      |
| Sefepim                | 40 (8)       | 33,3 (2)     | 75 (3)       | -            | 0,5      |
| Tmp-smx                | 22,5 (20)    | 18,8 (6)     | 29,4 (5)     | 25 (3)       | 0,9      |
| Sefiksim/Sefotaksim    | 43,8 (7)     | 62,5 (5)     | 75 (3)       | 50 (2)       | 0,7      |
| Sefoksitin             | 88,2 (15)    | 50 (2)       | 71,4 (5)     | 14,3 (1)     | 0,006    |

Tmp-Smx: Trimetoprim/Sülfometoksazol



Şekil 11.Yıllar içerisinde antibiyotik direnç değişimi

Kültürde Gram (+) etkenlerle üremesi olan hastaların (n= 112) mikroorganizmalara göre antibiyotik direnç oranlarına Tablo 38’de yer verilmiştir.

**Tablo 38. Gram(+) Mikroorganizmalarda antibiyotik direnci, % (n)**

| Antibiyotik          | KoNS      | S.aureus | Enterococcus spp. | S.pneumoniae | S.agalactiae | S.pyogenes |
|----------------------|-----------|----------|-------------------|--------------|--------------|------------|
| Ampisilin            | 100 (73)  | 100 (3)  | 40(2)             | 100 (2)      | -            | -          |
| Penisilin G          | 97 (68)   | 100 (2)  | 40(2)             | 100 (1)      | -            | -          |
| Vankomisin           | -         | -        | -                 | -            | -            | -          |
| Teikoplanin          | 9,4 (6)   | -        | -                 | -            | -            | -          |
| Klindamisin          | 58 (47)   | 33,3 (2) | 71,4 (5)          | -            | -            | -          |
| Linezolid            | 2,7 (2)   | -        | -                 | -            | -            | -          |
| Gentamisin           | 76 (58)   | -        | 47 (6)            | -            | -            | -          |
| Fosfomisin           | 19,6 (11) | -        | -                 | -            | -            | -          |
| Fusidik asit         | 50 (34)   | 16,7 (1) | 100 (8)           | -            | -            | -          |
| Siprofloksasin       | 64 (48)   | -        | 40(2)             | -            | 100 (1)      | 100 (1)    |
| Tmp-Smx              | 16 (13)   | -        | 69 (6)            | 100 (2)      | -            | 100 (1)    |
| Sefoksitin           | 60 (6)    | -        | 100 (7)           | -            | -            | -          |
| Amoksisilin Klavunat | 98 (58)   | 50 (1)   | 33 (3)            | -            | -            | -          |
| Amikasin             | 19,2 (11) | -        | 87 (9)            | -            | -            | -          |

KoNS: koagülaz negatif stafilokok, Tmp-Smx: trimetoprim/sülfometoksazol

Kültürde Gram (-) etkenlerle üremesi olan hastaların (n=61) mikroorganizmalara göre antibiyotik direnç oranlarına Tablo 39'ae yer verilmiştir.

**Tablo 39. Gram (-) mikroorganizmalarda antibiyotik direnci, % (n)**

| Antibiyotik             | <i>Escherichia Coli</i> | <i>Klebsiella Oxytoca</i> | <i>Klebsiella Pneumoniae</i> | <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> | <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>Serratia Marcescens</i> | <i>Enterobacter spp.</i> | <i>Acinetobacter Lwoffii/hae</i> | <i>Burkholderia Gladioli</i> | <i>Pantoea Agglomerans</i> | <i>Ralstonia Pickettii</i> |
|-------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Ampisilin               | 70 (21)                 | 100 (1)                   | 100 (13)                     | 100 (3)                       | 100 (1)                       | 100 (1)                    | 100 (3)                  | -                                | -                            | 100 (1)                    | -                          |
| Amikasin                | -                       | -                         | 9 (1)                        | 16,7 (1)                      | -                             | -                          | -                        | -                                | 100 (1)                      | -                          | -                          |
| Gentamisin              | 29 (8)                  | -                         | 38,5 (5)                     | 33,3 (2)                      | -                             | 50 (1)                     | 25 (1)                   | -                                | 100 (1)                      | -                          | -                          |
| Aztreaonam              | 33,3 (1)                | -                         | -                            | 100 (1)                       | -                             | -                          | 100 (1)                  | -                                | -                            | -                          | -                          |
| Sefiksim/<br>Sefotaksim | 57 (11)                 | -                         | 60 (3)                       | -                             | -                             | 100 (1)                    | 50 (2)                   | -                                | -                            | -                          | -                          |
| Sefepim                 | 46 (6)                  | -                         | 57 (4)                       | -                             | -                             | -                          | -                        | -                                | -                            | -                          | -                          |
| İmipenem/<br>Meropenem  | -                       | -                         | 7,7 (1)                      | 20 (1)                        | -                             | -                          | -                        | -                                | -                            | -                          | -                          |
| Nitrofurantoin          | -                       | -                         | -                            | 100 (2)                       | -                             | -                          | 100 (1)                  | -                                | -                            | -                          | -                          |
| Pip-Taz                 | 18 (3)                  | -                         | 33,3 (4)                     | 16,7 (1)                      | -                             | -                          | 33,3 (1)                 | -                                | -                            | -                          | -                          |
| Seftazidim              | 65 (13)                 | -                         | 55 (6)                       | 33,3 (2)                      | -                             | -                          | 50 (2)                   | -                                | 100 (1)                      | -                          | 100 (1)                    |
| Tmp-Smx                 | 28 (8)                  | -                         | 15,4 (2)                     | -                             | -                             | -                          | 25 (1)                   | 100 (1)                          | -                            | -                          | -                          |
| Siprofloksasin          | 24 (5)                  | -                         | 63 (7)                       | 60 (3)                        | 100 (1)                       | -                          | -                        | -                                | -                            | -                          | -                          |

KoNS: koagülaz negatif stafilokok, Pip-Taz: piperasilin/tazobaktam, Tmp-Smx: trimetoprim/sülfometoksazol

Kültürde mantar etkeni ile üremesi olan hastaların (n=6) mikroorganizmalara göre antibiyotik direnç yüzdelere Tablo 40'ta yer verilmiştir.

**Tablo 40. Mantarlarda antifungal direnci, % (n)**

| Antibiyotik | Candida albicans | Candida kefyr |
|-------------|------------------|---------------|
| Amfoterisin | -                | -             |
| Flukonazol  | -                | -             |
| Vorikonazol | -                | -             |
| Kaspofungin | -                | -             |
| Micafungin  | -                | -             |

## 5. TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk 28 gününde ortaya çıkan sistemik bulguların görüldüğü, kandan izole edilebilen bir etkene bağlanabilen klinik tablodur(4). Yenidoğan alanındaki tüm ilerlemelere rağmen gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde her yıl 1.3-3.9 milyon hasta yenidoğan sepsis tanısı almakta ve bunların 400 000 -700 000 kadarı hayatını kaybetmektedir(19).

Yenidoğan sepsisinde klinik belirti ve bulgular özgül olmaktan uzaktır. Bu nedenle hastanın kliniği ve laboratuvar sonuçları beraber değerlendirilmeli antibiyotik tedavisi geciktirilmeden başlanmalıdır(82). Ne yazık ki tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Her ne kadar kan kültürü tanıda altın standart olarak kabul edilse de etkenlerin kültürde üretilmesi her zaman mümkün olmamaktadır.

Erken tanı ile ampirik tedavinin ivedilikle başlanması sepsise bağlı komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Aynı zamanda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sık üreyen etkenler ve antibiyotik dirençlerinin tespit edilmesi, bu etkenlerin zamanla üreme sıklıklarındaki farklılık ve direnç profillerindeki değişimin saptanması ile uygun antibiyotik kombinasyonlarının başlanması önem teşkil etmektedir.

Yenidoğan sepsis insidansı gelişmiş ülkelerde, 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında iken gelişmekte olan ülkelerde klinik sepsis olguları da eklendiğinde bu insidans 1000 doğumda 170'e kadar çıkmaktadır(1,2). Ülkemizde yapılan çalışmalarda kültürle kanıtlanmış sepsis sıklığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan tüm hastalar dikkate alındığında Yalaz ve arkadaşlarının (ark.) yaptığı çalışmada %7,6, Türkmen ve ark. yaptığı çalışmada %5 olarak saptandı(38,83). Yine Türkiye'de yapılan iki çalışmada sepsis tanılı hastalar içerisinde kültür pozitif olgu sıklığı Özdemir ve ark. yaptığı çalışmada %32, Kara ve ark. yaptığı çalışmada %38 saptandı (5,84). Bizim çalışmamızda ise sepsis tanılı hastalar

içerisinde kültür pozitif olgu sıklığı %9,9 gibi düşük oranda saptandı. Merkez hastane olmamız sebebiyle doğum sayısının fazla olması, çevre hastanelerden merkezimize sevk oranlarının yüksek olması, uygun şartlarda kültür örneği alınamaması ve teknolojik yetersizlik hastanemizde çalışılan kültür sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda EBNS sıklığını % 21,2, GBNS sıklığını %78,8 olarak saptadık. Özdemir ve ark. yaptığı çalışmada EBNS sıklığı %70,3, GBNS sıklığı %29,7 Büyükeren ve ark. yaptığı çalışmada EBNS %51,2, GBNS %46,6, Gümüş ve ark. yaptığı çalışmada EBNS %36,7, GBNS %63,3 olarak bulundu(5,85,86). Merkez hastane olmamız nedeniyle prematür ve sorunlu yenidoğan sayısının fazla olmasının yanı sıra uzamış yatışlarda ÇGBNS olgularının da GBNS olguları içerisinde değerlendirilmesi GBNS olgularının fazlalığına neden olmaktadır.

Hastanemizde 2019-2022 yılları arasında kültür ile kanıtlanmış sepsis tanılı hasta sayısı 179 idi. Ancak yıllara göre bakıldığında hasta sayısının giderek azaldığı görülmektedir. 2019 yılında 111 hastada, 2020 yılında 37 hastada ,2021 yılında 17 hastada, 2022 yılında 14 hastada kültür kanıtlı sepsis saptandı. Ülkemizde 11 Mart 2020’de ilk vakanın görülmesiyle başlayan COVID-19 salgınında hastanemizin pandemi hastanesine dönüştürülmesi ve ünitenin bu dönemde tadilata girmesi başlıca iki neden olarak sayılabilir. Kapasitenin kademeli bir şekilde azaltılmasıyla tedavi edilen hasta sayısı azalmış bu da çalışmaya dahil ettiğimiz olgu sayısında yıllar içerisinde düşüşe neden olmuştur.

Yenidoğan sepsisinde erkek cinsiyet risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Aksoy ve ark. yaptığı çalışmada sepsis tanılı hastalarda erkek cinsiyet sıklığı %61,9, kız cinsiyet sıklığı %38,1, Bozkurt ve ark. yaptığı çalışmada erkek cinsiyet sıklığı %52,2, kız cinsiyet sıklığı %47,8, yurtdışında Salama ve ark. yaptığı bir çalışmada erkek cinsiyette sepsis sıklığı %56,8, kız cinsiyette sepsis sıklığı %43,2 olarak bulunmuş olup aynı çalışmada erkek cinsiyetin kız cinsiyete göre 1,7 kat daha yüksek sepsis riskine sahip olduğu

bulundu(24,37,87). Bizim çalışmamızda erkek cinsiyet sıklığı %60,9, kız cinsiyet sıklığı %39,1 olarak saptandı. Bu noktada hormonal faktörler ön plana çıkmaktadır. Cinsiyet hormonlarının erkeklerdeki immunsupresif etkisine karşın kızlarda immün uyarıcı etki göstermesi erkek cinsiyette sepsis sıklığının daha yüksek saptanmasına neden olmaktadır(88).

Preterm doğum hem erken hem geç sepsis için risk faktörüdür. Sepsis görülme sıklığı pretermelerde term bebeklerden 3-10 kat daha yüksektir(11). Özdemir ve ark. yaptığı çalışmada sepsis tanılı hastalarda preterm bebek oranı %19,8, term bebek oranı %80,2, Kara ve ark. yaptığı çalışmada kültür pozitif sepsis tanılı hastalarda preterm bebek oranı %67,3, term bebek oranı %32,7, Bozkurt ve ark. yaptığı çalışmada sepsis tanılı hastalarda preterm bebek oranı %73, term bebek oranı %27 olarak bulundu. Yurtdışında yapılmış olan çalışmalarda da ülkemizdekine benzer şekilde sepsisli olgular içerisinde preterm bebeklerin daha fazla olduğu görülmektedir (5,84,87,89,90). Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak preterm bebek oranı %53,6, term bebek oranı %46,4'tü. Ayrıca preterm hastaların %82,3'ünde GBNS, %17,7'sinde EBNS saptanmış olup prematür hastaların uzun yatış süresi ve olası komplikasyonlara daha fazla maruz kalması bu farkı belirginleştirmektedir.

Düşük doğum ağırlığı, sepsis için prematürite ile birlikte en belirgin risk faktörlerinden biridir. Gümüş ve ark. yaptığı bir çalışmada 2500 gr altında doğan bebek oranı %62,7 , 2500 gr üstü doğan bebek oranı %37,3 , Kara ve ark. yaptığı başka bir çalışmada 2500 gr altında doğan bebek oranı %71,2 , 2500 gr üstü doğan bebek oranı %28,8 olarak bulundu(84,86). Yurtdışında yapılan benzer araştırmalarda Salama ve ark. yaptığı çalışmada sepsis tanılı hastaların %68'i 2500 gr altı %32'si 2500 gr üstü olarak saptanmış olup Shah ve ark. yaptığı çalışmada sepsis tanılı hastaların %70'i düşük doğum ağırlığına sahipti. İngiltere'de kültür pozitif sepsis olgularının dahil edildiği Vergnano ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise 2500 gr altı olgu sıklığı %81'di (24,90,91). Çalışmamızda 2500 gr altında doğan bebek oranı %49,7, 2500 gr üstü doğan bebek oranı %50,3 olarak saptandı. Gruplar arasında GBNS ve EBNS açısından anlamlı fark

saptanmadı fakat araştırmada değerlendirilen tüm tartı aralıklarında GBNS sıklığı EBNS sıklığına göre belirgin yüksekti. Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda düşük doğum ağırlıklı hastalar tüm hastaların yaklaşık yarısını oluşturmaktaydı. Her ne kadar düşük ağırlıklı doğum sayımız fazla olsa da toplam doğum sayılarının yüksek olması ve bunların arasından 2500 gr üstü sepsisli olgu yatışlarının da sık görülmesi, ayrıca dış merkezlerden hastanemize normal tartılı hasta sevk oranlarının da yüksek olması bu sonuçların elde edilmesine neden olmuş olabilir.

Uzamış yatış süresi hastane kaynaklı enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Özellikle preterm hastalarda yatış süresi uzadıkça tekrarlayan sepsis riski belirginleşmektedir. Daha önce bu konuda yapılan çalışmalara bakıldığında Yalaz ve ark. ortalama yatış süresini preterm hastalar için 32,6 gün, term hastalar içinse 18,7 gün olarak bulmuştu. Turhan ve ark. sepsisli olguların dahil edildiği bir çalışmada, ortalama yatış süresi 43,6 gündü. Uzamış yatış oranı Kavuncuoğlu ve ark. yaptığı çalışmada %47 idi (83,92,93). Bu farklılıklar ünitelerde tedavi gören hasta sayısı, prematürite ve düşük doğum ağırlıklı bebek sayısı ve merkezin ilgilendiği ağır hastaların sayısına göre değişebilmektedir. Çalışmamızda olguların ortalama hastanede kalış süresi 38,2 gün olup bu sayı EBNS tanılı hastalarda 26,5 gün, GBNS tanılı hastalarda ise 41,4 gün olup GBNS’de anlamlı düzeyde yüksekti. Buna ek olarak uzamış yatış öyküsüne sahip olgu sıklığı %79,3’tü. Gram pozitif ve gram negatif olguların yatış süresi arasında anlamlı fark yoktu. Mantar üreyen hastalarda ortalama yatış süresi 73,8 gün olup gram pozitif ve gram negatif üreme saptanan olgulardan anlamlı düzeyde yüksekti. Preterm hasta oranımızın fazla olmasının yanı sıra tedavi sürecinde komplikasyonların gelişebilmesi ve tekrarlayan sepsis atakları ortalama yatış süresini arttıran faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla bağlantılı olarak GBNS olgularında preterm hasta popülasyonunun yüksek olması bu grupta yatış süresinin EBNS olgularına göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmasına katkı sağlamıştır.

Yenidoğan sepsisinde mortalite oranlarında son yıllarda düşüş görülmesine rağmen hala önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Turhan ve ark. yaptığı bir çalışmada kültür pozitif hastalarda mortalite sıklığı %6,8 olarak

saptanmış olup bu oran EBNS için %14 GBNS için %10 olarak bulundu. Büyükeren ve ark. çalışmasında tüm sepsisli olgularda toplam mortalite oranı %24,4 , EBNS için %17,9 GBNS için %31,1'di. Yurtdışında yapılan bir çalışmada Bulkowstein ve ark. yaptığı çalışmada mortalite sıklığı EBNS için %14 GBNS için %6 idi. Fleischmann ve ark. yaptığı neonatal sepsiste global mortalite sıklığının araştırıldığı tüm sepsis hastalarını içeren bir meta-analiz çalışmada ise mortalite sıklığı %17,6 olarak saptanmış olup, EBNS'de mortalite sıklığı %16,4 GBNS için %9,1 bulundu(14,85,92,94). Yaptığımız çalışmada mortalite sıklığı %5,6 olup EBNS için %2,6 GBNS için %6,4 idi. Diğer merkezlerde mortalite sıklığı açısından farklı sonuçlar görülmekle beraber GBNS hastalarda daha sık mortalite gözlenmesi ortak bulgu olarak dikkat çekmektedir. Farklı merkezlerde çalışmaya dahil edilen hasta profili, bakım kalitesi, teknolojik yeterlilik ve tecrübeli personel varlığı gibi durumlar mortalite oranlarını etkileyebilir. Bizim çalışmamızda Turhan ve ark. çalışmasına benzer şekilde yalnızca kültürde etkenin ürettiği hastaları kapsamaktaydı bu nedenle mortalite oranı diğer çalışmalara göre düşük saptandı. Çalışmamızda GBNS'de mortalite sıklığı diğer çalışmalardan farklı olarak EBNS'den daha yüksek saptandı. GBNS grubunda preterm ve komplike hastalar gibi mortaliteye eğilimi yüksek olan olguların sayıca fazla bulunması, bu grupta mortalitenin daha yüksek saptanmasına neden olmuştur. Ayrıca çalışmamızda mortalite sıklığındaki düşüşün gelişen bakım hizmeti ve yıllar içerisinde yatırılan hasta sayısındaki düşüşten kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yenidoğan döneminde anneye ve bebeğe ait risk faktörleri sepsise eğilim oluşturmaktadır. Salama ve ark. yaptığı çalışmada maternal risk faktörleri arasından 35 yaş üstü gebelik, vajinal doğum, <3 doğum, EMR , bebek risk faktörleri arasından ise erkek cinsiyet, 2500 gr altı doğum, preterm doğum, 7 altı APGAR, yenidoğan döneminin ilk 3 günü ile sepsis arasında anlamlı düzeyde ilişki saptandı. Bulkowstein ve ark. yaptığı çalışmada maternal risk faktörleri arasından non vajinal doğum (c/s veya vakum), EMR, koryoamniyonit, bebek risk faktörleri arasından mekanik ventilasyon, prematürite, kateter, <2000 gr doğum, 8 altı APGAR, erkek cinsiyet ile sepsis arasında anlamlı düzeyde ilişki bulundu. Kavuncuoğlu ve ark. yaptığı çalışmada EMR, evde doğum, prematürite, ventilatör

desteği sepsis için risk faktörleri olarak belirlendi(14,24,93). Çalışmamızda bebek risk faktörleri arasından prematürite ve kateter süresi, mekanik ventilasyon literatürle uyumlu olarak sepsis ile anlamlı düzeyde ilişkili bulundu. Maternal risk faktörleri arasında İYE GBNS ile anlamlı düzeyde ilişkili bulundu. Annede İYE oğunlukla EBNS ile ilişkilidir. Antenatal antibiyotik başlanması ile İYE'nin tedavi edilmiş olması aslında başka bir nedene bağlı GBNS'nin İYE ile ilişkilendirilmesine neden olmuş olabilir. Ayrıca düzenli tutulmayan kayıtlar nedeniyle aslında İYE kaynaklı EBNS'nin başka nedenlere bağlanması bunun da istatistiksel olarak birbiriyle ilişkilendirilmemesine neden olmuş olabilir.

Ventilatör desteği hastane yatışlarında neonatal sepsis riskini arttıran bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoğunlukla GBNS ile ilişkili bulunmuştur. Bizzarro ve ark. yaptığı çalışmada neonatal sepsisli olgularda EBNS için ventilatör desteği sıklığını %34, GBNS için ventilatör sıklığını %49 olarak bulmuş olup GBNS tanılı hastalarda ventilatör desteğini anlamlı düzeyde yüksek bulmuştur(95). Buna karşın Bulkowstein ve ark. yaptığı çalışmada ventilatör desteği alma sıklığı, EBNS için %48,6 , GBNS için %12,5 şeklinde saptanmış olup EBNS ile ventilatör desteği arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu gösterildi(14). Zakariya ve ark. alışmasında da ventilatör desteği, sepsis için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalardan Büyükeren ve ark. yaptığı çalışmaya dahil edilen kültür pozitif olguların %56,5'inin, Kavuncuoğlu ve ark. Çalışmaya dahil ettikleri sepsis tanılı hastaların %25,4'ünün ventilatör desteği aldığı görülmektedir(85,93,96). Bizim alışmamızda ise GBNS tanılı olgularımızın %61,7'si EBNS tanılı olgularımızın ise %31,6'sı ventilatör desteği almıştı. Toplamda ise hastaların %55,3' ventilatör desteği almıştı. Prematürite, uzamış yatış ve takip eden süreçte gelişen komplikasyonlar GBNS olgularıyla ilişkili olduğu için solunum desteği ihtiyaının bu grupta daha yüksek çıkmasına neden olmaktadır. Beklenildiği gibi geç sepsisli olgularda ventilatör desteği alma sıklığı erken sepsis olgularından anlamlı düzeyde yüksekti.

Yenidoğanlarda kullanılan kateterler patojenler için konak görevi görmekte olup sepsis riskini arttırmaktadır(97). Kılıç ve ark. yaptığı çalışmada kültür kanıtlı sepsis hastalarının %79,4'ünde, Turhan ve ark. çalışmasında sepsis tanılı hastaların %46,7'sinde kateter kullanıldı(92,98). Bizzarro ve ark. yaptığı çalışmada GBNS hastalarında kateter takılma sıklığı %78, EBNS hastalarında ise bu sıklık %10'du(95). Benzer bir çalışmada Bulkowstein ve ark. kateter takılma sıklığını EBNS için %61,8 GBNS için %13,4 olarak buldu(14). Yaptığımız çalışmada hastaların %59,2'sine kateter takılmıştı. Kateter takılan hastaların %82,1'i EBNS, %17,9'u GBNS tanılıydı. Kateter takılı kalma süresi bakımından GBNS olguları EBNS olgularından anlamlı düzeyde yüksekti. Geç sepsiste uzun süren tedavi ve bakım gerekliliği olan prematüre ve düşük doğum ağırlıklı hastaların, destek tedavi ihtiyacı ve komplikasyon riski daha belirgin olduğu için, daha uzun süre sorunsuz kullanıma imkan tanınması nedeniyle kateter kullanım gerekliliği ortaya çıkmakta, bu da geç sepsiste kateter kullanım oranlarının daha yüksek saptanmasına neden olmaktadır.

Düşük doğum ağırlığı ve kateter kullanımı mantar sepsisi için başlıca risk faktörleridir(74). Vergnano ve ark. yaptığı bir çalışmada mantar sepsis sıklığı %9 bulundu(91). Bu sıklık Gümüş ve ark. yaptığı çalışmada %6, Kavuncuoğlu ve ark. çalışmasında %1,6, Topçu ve ark. çalışmasında %2,9 olarak tespit edilmişti(86,93,99). Çalışmamızda mantar sepsis sıklığı %3,3 olarak saptanmış olup bu hastaların %83,3'preterm olup yine %83,3'ünde kateter vardı. Beklenildiği üzere mantar sepsisi tanılı hastaların çoğu ya pretermdi ya da bu hastalara kateter takılıydı.

Prematürite ya da gastrointestinal sistem patolojisi mevcudiyeti bebeklerde enteral beslenmenin tamamen veya kısmi yetersizliğine neden olarak TPN başlanmasını gerekli kılmakta bu da sepsis riskini arttırmaktadır(100). Yalaz ve ark. yaptığı çalışmada kültür kanıtlı sepsis hastalarında ortalama TPN alma süresi 15,9 gün, term hastalar için 9,9 gün, preterm hastalar için 22,3 gün olarak bulunmuş olup TPN alımının sepsis için risk oluşturduğu görüldü(83). Türkiye'de kültür kanıtlı sepsis olgularının dahil edildiği benzer bir çalışmada hastane

kaynaklı sepsis ile TPN arasında anlamlı düzeyde ilişki saptandı(85). Yine kültür kanıtlı sepsis olgularının karşılaştırıldığı Aldemir ve ark. yaptığı bir çalışmada ise, TPN ve sepsis arasında anlamlı düzeyde ilişki tespit edilmiş olup EBNS ve GBNS arasında TPN açısından anlamlı bir fark saptanmadı(101). İngiltere’de yapılan kültür kanıtlı sepsis hastalarının dahil edildiği bir çalışmada ise hastaların %88’i TPN almış olup GBNS ile TPN alımı arasında anlamlı düzeyde ilişki tespit edilmiştir(102). Başka bir yurtdışı çalışmasında benzer şekilde GBNS ile TPN alımı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(100). Bizim çalışmamızda olgularımızın %59’u TPN almış olup bunların %77,1’i preterm %38,6’sı ise termdi. Preterm hastaların TPN alma oranı term hastalardan anlamlı düzeyde yüksekti. GBNS olgularının %65,2’si EBNS olgularının %36,8’i TPN almış olup Haque ve ark. ve Kung ve ark. yaptığı çalışmalarla benzer şekilde GBNS tanılı hastaların TPN alma sıklığı EBNS tanılı hastalara göre anlamlı düzeyde yüksekti(100,102). Preterm hastalar, sindirim sisteminin immatür olması nedeniyle tam enteral beslenmeyi tolere edememekte ve TPN desteğine gereksinim duymaktadır. Ayrıca uzun yatış süreleri göz önüne alındığında preterm ve GBNS’li hastalarda TPN süresi ve sıklığındaki artış beklenen bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yenidoğan sepsisinde hematolojik parametrelerde meydana gelen değişiklikler tanıda yol gösterici olabilmektedir. Worku ve ark. yaptığı kültür pozitif sepsis olguların dahil edildiği bir çalışmada Hgb düşüklüğü ile GBNS arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmakla beraber, Adane ve ark. yaptığı prematür, konjenital anomali, RDS gibi komplike hastaların dahil edilmediği kültür pozitif sepsis hastalardan oluşan başka bir çalışmada Hgb düşüklüğünün EBNS ile ilişkili olduğu bulundu(103,104). Çalışmamızda GBNS tanılı hastalarda saptanan ortalama Hgb düzeyi EBNS tanılı hastalara göre anlamlı derecede düşüktü. Bilindiği gibi prematür bebeklerde hematopoetik sistem immatür olup kanamaya eğilim, sık kan alınması, sepsiste kemik iliğinin daha sık baskılanması söz konusudur. GBNS grubunda prematür hasta oranının fazla olması gruplar arasındaki bu farkı açıklamaktadır.

CRP düzeyleri değerlendirildiğinde Gram negatif üreme görülen hastaların ortalama CRP düzeyi, Gram pozitif üreme saptanan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksekti. Çalışmamızı destekleyen bir araştırmada Çelik ve ark. CRP düzeyini Gram negatif hastalarda Gram pozitif hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek buldu(105). Ülkemizde Alıcı ve ark. yaptığı başka bir çalışmada CRP düzeyi Gram negatif sepsislerde daha yüksek bulundu(106). Benzer şekilde Japonya’da yapılan bir çalışmada CRP düzeyi Gram negatif hastalarda Gram pozitif hastalara göre anlamlı düzeyde yüksekti(107). Gram negatif kaynaklı sepsislerin daha ağır seyretmesi ve proinflamatuvar mediyatörlerin daha yoğun salınması bu hastalarda daha yüksek CRP değerlerinin saptanmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda incelediğimiz bir başka parametre olan nötrofil sayısı, Gram negatif üreme saptanan hastalarda, Gram pozitif üreme saptanan hastalara göre anlamlı düzeyde düşüktü. Sumardi ve ark. yaptığı, hematolojik bozukluğu olan, steroid tedavisi alan, malignite saptanan hastaların dahil edilmediği sepsis tanılı erişkin hastalardan oluşan bir çalışmada, nötrofil sayısı Gram pozitif sepsislerde daha yüksek saptanmıştır(108). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Gram pozitif sepsis olgularında nötrofil değerleri, Gram negatif olgulardan daha yüksek bulunmuştur(109). Nötrofiller Gram negatif bakterileri ince hücre duvarları nedeniyle daha kolay etkisiz hale getirirler bundan dolayı yüksek nötrofil sayısına ihtiyaç duyulmamaktadır. Fakat parçalanma sonrası açığa çıkan endotoksinler bağışıklık sistemi cevabını uç noktalara taşıyabilmektedir. İşte bu noktada farklı sonuçlar elde etmemizin nedeni, çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda olduğu gibi bağışıklık sistemi tam gelişmemiş veya baskılanmış prematür, konjenital anomalili, steroid tedavisi alan olgularda Gram negatif etkenlerin immün disregülasyon oluşturmaları ve kemik iliğinin baskılanmasıdır(108).

Yenidoğan yoğun bakım servisinde sıklıkla üreyen etkenlerin ve kaynaklarının saptanarak antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi önleyici adımların planlanması ve etkin bir tedavi stratejisi belirlenmesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda tüm hastalar dahil edildiğinde en sık üreyen etkenler KoNS %48, E.coli %16,8, Klebsiella %7,9, Enterococcus spp. %7,9 idi. Kara ve ark. yaptığı çalışmada en sık üreyen etkenler KoNS %46,1, Klebsiella spp. %21,2, E.coli %9,6, Kavuncuoğlu ve ark. çalışmasında en sık üreyen etkenler KoNS %41, S.aureus %18, GBS %11, E.coli %3,3 , Özdemir ve ark. yaptığı bir çalışmada ise üreyen etkenler sıklık S.aureus %30 , K.pneumoniae %25,5, KoNS %16 olarak saptanmıştı(5,84,93). Yurtdışında yapılan tek merkezli bir çalışmada KoNS % 76, E.coli %18, GBS %10, S.aureus %9 sıklıkla üremiş olup İngiltere’de yapılan 30 merkezi kapsayan bir sürveyans araştırmasında ise sık üreyen etkenler KoNS %57, E.coli %6,2, S.aureus %6 olarak tespit edilmişti (102,110). Farklı üniteler arasında üreme sıklıkları değişiklik gösterebilmekle beraber KONS başta olmak üzere çoğunlukla benzer etkenlerin daha sık ürediği görülmektedir. Özellikle invaziv işlemlerde, bebek bakımı ve muayenesinde sterilite koşullarına uyulmasının kolonizasyon ihtimalini azaltarak üreme sıklığını azaltacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda EBNS tanılı hastalarda en sık üreyen etkenler KoNS %63,2, Enterococcus spp. %10,6, Klebsiella pneumoniae %5,3 idi. EBNS’de etken sıklığının araştırıldığı, ülkemizde yapılan çalışmalardan Türkmen ve ark. yaptığı çalışmada KoNS %44,9, Candida spp. %12, S.aureus %10,2 , Büyükeren ve ark. yaptığı çalışmada ise S.aureus %31,3,E.coli %19,4 , Klebsiella spp. %17,9, KoNS %11,9 ile en sık üreyen etkenlerdi(38,85). Benzer bir Türkiye çalışmasında Bozkurt ve ark. bu oranları KoNS için %55,5, Klebsiella spp. için %22,2, GBS için %11,1 olarak buldu (87). Mısırda yapılan benzer bir çalışmada Shehab El-Din ve ark. çalışmasında KoNS %52,9, Klebsiella spp. %15, Serratia marcescens %7,14 EBNS’de en sık üreyen etkenlerdi(35). Vergnano ve ark. yaptığı İngiltere’de 12 yenidoğan ünitesinin dahil edildiği bir çalışmada EBNS için en sık üreyen etkenler GBS %50, E.coli %18, İtalya’da Minotti ve ark. yaptığı tek

merkezli 12 yılı kapsayan bir çalışmada ise EBNS için sık üretilen etkenler GBS %44, E.coli %26 olarak bulunmuştu(91). Gelişmiş ülkelerde beklenildiği gibi EBNS etkenleri GBS ve E.coli sıklığı ön planda olmakla beraber bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde tuvalet temizliği alışkanlığı, çok eşliliğin az olması , davranışsal ve çevresel etkenler gibi florayı etkileyen faktörlerin yanı sıra teknolojik yetersizlikler sonucu GBS'nin üretilmemesi bu oranların daha düşük saptanmasına neden olmaktadır. Ayrıca yoğun bakım enfeksiyon önleme standartlarının tam olarak oturtulamaması nedeniyle farklı ünitelerde farklı etkenler üreyebilmektedir. Bu açıdan öncelikle ünitelerin enfeksiyon stratejileri ve bunların uygulama biçimleri yakından takip edilmeli, gerektiğinde etken bazında önlemler alınmalıdır.

GBNS tanılı hastalarda en sık üreyen etkenler KoNS %44, E.coli %20,6, Klebsiella spp. %8,5, Enterococcus spp. %7,1, Pseudomonas aeruginosa %4,3 olarak bulundu. GBNS'de etken sıklığının araştırıldığı, ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık üreyen etkenler Türkmen ve ark. çalışmasında KoNS %37,5, Candida %19, S.aureus %6,3,E.coli %6,3 , Büyükeren ve ark. çalışmasında KoNS %25, S.aureus %24,6, Klebsiella spp. %23, Enterococcus spp. %9,9, Bozkurt ve ark. çalışmasında KoNS %47, Klebsiella spp. %26, Enterobacter spp. %9,7 olarak bulunmuştu (38,85,87). Mısırdaki yapılan bir çalışmada GBNS olgularında en sık üreyen etkenler KoNS %46, Klebsiella spp. %21, Serratia marcescens % 8 olarak saptanmıştı(35). Diğer yurtdışı verilerine bakacak olursak Bulkowstein ve ark. çalışmasında E.coli %29, Streptococcus pneumoniae %12,9, S.aureus %9,7, Minotti ve ark. çalışmasında Klebsiella spp. % 19,5, S.aureus %18, Enterococcus spp. %17,5, E.coli %13, Vergnano ve ark. çalışmasında ise Enterobacteriaceae spp. %21, S.aureus %18, Enterococcus spp. %16, E.coli %13 olarak GBNS'de en sık üreyen etkenlerdi(14,91,111). Yerli çalışmalarda en sık üreyen etken KoNS olarak bulunmuş olup aynı durum gelişmiş ülke araştırmaları için söz konusu değildir. Muhtemelen bu ülkelerde KoNS kolonizasyonunu önleyici adımlar etkili bir şekilde uygulanmaktadır. Diğer üreyen etkenlerdeki farklılıklar ise yatırılan hastanın enfeksiyon kaynağına, hastane florasına veya bakım kalitesine bağlı olarak değişmektedir.

Tüm hastaların kan kültüründe en sık üreyen etkenler KoNS %69,9, E.coli %5,9, Enterococcus spp %5,9, S.aureus %3,9 idi. Kan kültüründe en sık üreyen etkenler Kavuncuoğlu ve ark. yaptığı çalışmada KoNS %41, S.aureus %18, GBS %11, Kara ve ark. yaptığı çalışmada KoNS %46,1, Klebsiella %21,2, E.coli %9,6 idi(84,93). Yurtdışındaki araştırmalardan Haque ve ark. çalışmasında KoNS %76, E.coli %18, GBS %10, S.aureus %9 kanda en sık üreyen etkenlerdi(102). Shehab El-Din ve ark. yaptığı çalışmada ise en sık üreyen etkenler KoNS %53, Klebsiella spp., Acinetobacter baumannii %5 olarak bulundu(35). İncelenen araştırmalar her ne kadar dünyanın farklı yerlerinde yapılmış olsa da KoNS sıklığı hepsi için benzerlik göstermekte olup yaygın bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer etkenler ünite özelinde değişiklik göstermekte olup etkene yönelik spesifik planlamaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda idrar kültüründe en sık üreyen etkenler E.coli %48,7, Klebsiella pneumoniae %15,4, Enterococcus faecalis %10,3 idi. Ülkemizde yapılan çalışmalarda idrarda en sık üreyen etkenleri Ergon ve ark. E.coli %42,8 Klebsiella spp. %34,3, Enterococcus sp. %6 , Arıkan ve ark. E.coli %58, Klebsiella spp. %25, Enterococcus spp. %6 olarak bulmuştu(112,113). Bu oranlar yurtdışı araştırmalarda Samayam ve ark. çalışmasında Klebsiella spp. %42, E.coli %33, Pseudomonas spp. %17, Bazaid ve ark. çalışmasında Klebsiella spp. %44, E.coli %39, Enterococcus spp. %7,5 olarak saptanmıştı(114,115).Araştırmamızda elde ettiğimiz verilerin diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü. Ürosepsis kaynağı etkenler beklenildiği gibi perine bölgesinde yoğun bulunan patojenlerinden oluşmaktadır. Ayrıca idrar kültürünün, alındığı bölgenin özelliği nedeniyle, kontaminasyon riski yüksek olup kültür alımında sterilit koşullarına uyum önem arz etmektedir.

Çalışmamızda BOS kültüründe en sık üreyen etkenler KoNS %50 Enterococcus spp. %33,3 idi. Kavuncuoğlu ve ark. yaptığı çalışmada en sık üreyen etkenler sırasıyla KoNS, S.aureus, Halil ve ark. yaptığı çalışmada KoNS %48, Klebsiella spp. %19 olarak bulundu(93,116). Kan kültüründeki KONS sıklığına benzer şekilde BOS kültüründe de KoNS sıklığı fazladır. Hematojen

yayılım nedeniyle bu beklenen bir sonuçtur. Ancak intrakraniyal şant ve cilt florası ile kontaminasyon da buna katkıda bulunmuş olabilir. Yurtdışı çalışmalarda ise daha farklı sonuçlar bildirilmektedir. Blauw ve ark. çalışmasında BOS kültüründe en sık üreyen bakteriler E.coli %31, GBS % 12,5, S.aureus %12,5, Wang ve ark. çalışmasında E.coli %39, GBS %28, S.aureus 20,8 (117,118), Al-Harthi ve ark. çalışmasında ise Klebsiella pneumoniae %31, Serratia marcescens %21, KoNS %9 olarak saptanmıştı(119). Gelişmekte olan ülkelerde neonatal menenjitte sorumlu mikroorganizma spektrumu farklıdır. Bu farklılığın nedenleri arasında popülasyonlar arasındaki kolonizasyon farklılıkları, BOS a yayılım öncesi hematogen yolda üreyen etkenlerin sıklığının farklı olması, bağışıklık tepkisindeki genetik farklılıklar ve muhtemelen patojen izolasyon teknikleri yer alabilir (120).

Çalışmamızda TAK kültüründe en sık üreyen etkenler KoNS %32, Klebsiella pneumoniae %20, E.coli %16 idi. Parlak ve ark. çalışmasında bu sıklık Pseudomonas aeruginosa %25, Klebsiella pneumoniae %24, KoNS %12 olarak bulundu. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada Pseudomonas spp. %50, KoNS %17, S.aureus %17 TAK kültüründe en sık üreyen etkenlerdi (121,122). Hindistan'da yapılan bir çalışmada Acinetobacter spp. %29,4, Klebsiella spp. %4,4, Pseudomonas spp. %3 en sık saptanan patojenlerdi (123). Almanya'da yapılan benzer bir çalışmada en sık üreyen etkenler KoNS %18, Saprofitik mikroplar %14, Klebsiella spp. %10,4, Enterococcus spp. %10,4 şeklinde bulunmuş olup Yadav ve ark. çalışmasında ise bu oranlar Acinetobacter spp. %48,8, E.coli %16,2, Enterobacter spp. %11,6, KoNS %2,3 olarak tespit edilmişti (124,125). TAK kültürleri sıklıkla gerçekleşen kontaminasyon nedeni ile ne yazık ki çok güvenilir değildir. Bununla birlikte ventilatör desteği alan hastalarda TAK kültüründe üreyen etkenler, nozokomiyal enfeksiyonlar ile ilişkili olarak değerlendirilmeli, ünitelerde olası salgınlara dikkat edilmelidir. Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda sıklık sırası değişebilmekte olup solunum yolları ilişkili sepsislerde hasta izolasyonu ve temas kurallarına uyularak yayılım önenebilir ve üreme sıklığı istenildiği gibi aşağıya çekebilir.

Araştırmamızda hem kateter takılı hastalarda hem de TPN alan hastalarda sırasıyla en sık üreyen etkenler KoNS, E.coli, Klebsiella spp. idi. Aygün ve ark. çocuk hastalarda kateter ilişkili sepsis sıklığının araştırıldığı çalışmada en sık üreyen etkenler KoNS %33, Campilobacter spp. %17, E.coli %8 olarak saptandı. Mazuel ve ark. çalışmasında KoNS %43, Enterococcus spp. %5, Klebsiella spp. %2,4, Kochanowicz ve ark. çalışmasında ise KoNS %60 (S.epidermidis %31,4), Enterococcus spp. %12, Klebsiella spp. %8 en sık üreyen etkenlerdi (126–128). Kateter ilişkili sepsiste cilt florası, el hijyeni, kateterizasyon sırasında ve kültür alımında sterilite koşullarına uyum, kateterin kullanım süresi, uygun kateter bakımı ve mikrobiyal üremeyi arttıran TPN ile uzun süreli beslenme, etkili faktörler arasındadır. KoNS cilt florasında saptanan başlıca bakterilerdir. Bundan dolayı kateterlerin kullanım süresinin uzaması, takılması ve bakımı ile ilgili kurallara yeterince uyulmaması nedeniyle KoNS kolonizasyonu sık görülmekte bu da en sık üreyen etken olmasına neden olmaktadır. Gram negatif etkenler ise çoğunlukla bakım yapan personelin el hijyeni ve dezenfeksiyon kurallarına uymaması nedeniyle üremektedirler.

Çalışmamızda yıllara göre en sık üreyen etkenler incelendiğinde, 2020 yılında E.coli üreme sıklığında belirgin yükseklik dikkat çekmekte olup bunun Covid-19 salgınında oluşan özel koşullar nedeniyle gerek personel gerekse ünite düzeyindeki aksaklıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. KoNS ve diğer etkenler ise yıllara göre her ne kadar farklı üreme oranlarına sahip olsa da bu farklılık istatistiksel anlam taşımamaktaydı.

Antibiyotik direnci, yerel farklılıkları barındırmakla beraber dünya genelinde ortak bir sorun olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Bu nedenle etkene yönelik uygun antibiyotik seçimi, direnç gelişiminin önlenmesi açısından önemlidir (120).

Çalışmamızda en sık üreyen etken olan KoNS'nin Ampisilin direncini %100, Penislin G direncini %97, Gentamisin direncini %76, Amikasin direncini

%19,2, Teikoplanin direncini %9,4 olarak bulduk. Vankomisin'e ise direnç saptanmadı. Yalaz ve ark. çalışmasında Penisilin direnci %100, Gentamisin direnci %46 olup Vankomisin ve Teikoplanin'e karşı direnç saptanmamıştı. Özdemir ve ark. yaptığı çalışmada Ampisilin direnci %85,7, Penisilin direnci %85,7, Amikasin direnci %28,5 iken Vankomisin ve Teikoplanin'e direnç yoktu. Gümüş ve ark. çalışmasında ise Ampisilin direnci %75, Penisilin direnci %66,7, Gentamisin direnci %28, Amikasin direnci %0 olup Vankomisin ve Teikoplanin'e direnç bulunmamıştı (5,83,86). Yurtdışı çalışmalardan Karimi ve ark. yaptığı çalışmada Ampisilin direnci %89,3, Gentamisin direnci %72,1 olarak bildirilmiş olup Vankomisin direnci saptanmamıştı. Almanya'da yapılan tek merkezli 8 yılı kapsayan bir çalışmada Penisilin direnci %89,4, Gentamisin direnci %64, Amikasin direnci %65, Teikoplanin direnci %6, Vankomisin direnci %0 olarak bulunmuştu (89,129). Yapılmış olan araştırmalardan da anlaşılacağı üzere KoNS'ların Ampisilin ve Penisilin dirençleri yüksek olup tedavide ilk tercih edilecek antibiyotikler olarak düşünülmemelidir. Amikasin ise Gentamisin'e göre daha düşük direnç oranına sahip olup KoNS sepsislerinde kombinasyon tedavisi şeklinde Gentamisin'e tercih edilebilir. Bir çalışma dışında bahsedilen diğer çalışmalarda Teikoplanin direnci bulunmamaktadır. Vankomisin direnci ise bahsedilen hiçbir çalışmada saptanmamıştı.

Araştırmamızda ikinci en sık üreyen etken olan E.coli için antibiyotik dirençleri Ampisilin için %70, Gentamisin için %29, Sefiksim/Sefotaksim için %57, Sefepim için %46, Piperasilin Tazobaktam(Pip-Taz) için %18, Seftazidim için %65 olarak bulunurken; Amikasin ve İmipenem/Meropenem için direnç saptamadık. Gümüş ve ark. yaptığı çalışmada direnç oranları Ampisilin için %88,9, Gentamisin için %35, Seftazidim için %52,9, Sefepim için %62,5, Amikasin için %21,4, İmipenem/Meropenem için %15,8 olarak bulunmuştu. Kılıç ve ark. yaptığı çalışmada bu oranlar Ampisilin için %40, Gentamisin için %55, Seftazidim için %75, Amikasin için %10, İmipenem/Meropenem direnci %10 olarak bildirilmiştir (86,98). Najeeb ve ark. çalışmasında Ampisilin %73,3, Gentamisin %60, Amikasin %3,3, Sefotaksim %30,8, Seftazidim %46, İmipenem/Meropenem %20 olacak şekilde direnç oranları bildirilmiştir(130). Minotti ve ark. yaptığı tek merkezli 12 yıllık bir çalışmada Gentamisin %24,

Amikasin %5,8, Sefotaksim %14,7, Pip-Taz %3,1, Meropenem %0 olacak şekilde direnç oranları bulunmuştur(111). Tessema ve ark. ise bu oranları Ampisilin için % 87, Sefotaksim için % 4,4, Seftazidim için % 4,4 olarak bulmuş olup Gentamisin, Amikasin, İmipenem/Meropenem ve Pip-Taz için ise direnç saptanmamıştı (129). Birçok ünite de gentamisin direnci oldukça yüksek saptanmıştır. Buna ek olarak 3. kuşak sefalosporinlere yönelik direncin fazlalığı, nispeten yeni bir ilaç olan Sefiksim/Sefotaksim'e direncin bizim çalışmamızda %57 bulunması dikkat çekicidir. Diğer çalışmalarda bu ilaca yönelik bir veri bulunmasa da 3. Kuşak sefalosporinlere yönelik direncin fazlalığı ünitelerin antibiyotik seçiminde daha hassas davranmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızda sık üreyen bir diğer etken ise Klebsiella spp. idi. Direnç sıklığına bakacak olursak Ampisilin %100, Gentamisin %38,5, Amikasin %9, Sefepim %57, Pip-Taz %33, Seftazidim %55, İmipenem/Meropenem %7,7 direnç oranlarına sahipti. Özdemir ve ark. çalışmasında direnç oranları Ampisilin %92, Gentamisin %92, Sefotaksim %92, Sefepim %61 iken amikasin ve meropenem direnci saptanmamıştı. Topçu ve ark. çalışmasında Ampisilin %100, Gentamisin %81,8, Amikasin %9, Seftazidim %81,8, Sefepim %72,7, İmipenem/Meropenem %9,1 direnç oranları görülmüştü. Kavuncuoğlu ve ark. çalışmasında ise direnç oranları Ampisilin %82, Amikasin %12, Sefotaksim %46, Seftazidim %43 olarak bulunmuştu (5,93,99). Najeeb ve ark. çalışmasında direnç sıklığı Ampisilin için %92,3, Gentamisin için %48,9, Amikasin için %26,6, Sefotaksim için %14,6, Seftazidim için %0, İmipenem/Meropenem için %7,65 olarak bildirilmiştir(130). Minotti ve ark. çalışmasında direnç sıklığı Gentamisin %3, Sefotaksim %8,5, Pip-Taz %23 olarak bulunmuş olup Meropenem ve Amikasin için direnç bildirilmemiştir (111). Tüm bu çalışmalarda Klebsiella için sefalosporinlerde artan direnç oranlarına karşın amikasin ve İmipenem/Meropenem direnci nispeten düşük düzeyde saptanmaktadır.

Araştırmamızda Enterococcus spp. direnç oranları Ampisilin %40, Penisilin %40, Klindamisin %71,4, Gentamisin %47 iken Vankomisin ve Teikoplanin direnci saptanmadı. Bozkurt ve ark. çalışmasında Enterococcus spp.

etkenine karşı antibiyotik direnci saptanmamıştı(87). Minotti ve ark. çalışmasında Ampisilin, Teikoplanin ve Vankomisin çalışılmış olup hiçbirine direnç saptanmamıştı(111). Antony ve ark. çalışmasında ise Ampisilin'e %81,3, Penisilin'e %90,6, Gentamisin'e %37,2, Vankomisin'e %17,5 direnç bildirilmiştir (131). Çalışmalar arasında farklı direnç oranları bildirilmekle birlikte hiçbirinde vankomisin direnci saptanmamıştır.

Çalışmamızda S.aureus direnci Ampisilin %100, Penisilin G %100, Klindamisin %33 idi. Vankomisin, Teikoplanin, Amikasin, Gentamisin direnci ise saptamadık. Yalaz ve ark. çalışmasında direnç oranları Penisilin için %100, Klindamisin için %28, Gentamisin için %43 olarak bulunmuş olup Vankomisin ve Teikoplanin direnci bulunmamıştı(83). Özdemir ve ark. çalışmasında Ampisilin %82,3, Penisilin %94,1, Amikasin %16,6, Teikoplanin %3,3 direnç oranlarına sahipken Vankomisin direnci yoktu(5). Kavuncu ve ark. çalışmasında ise bu oranlar Ampisilin %74, Penisilin %95, Teikoplanin %9, Vankomisin %1 olarak bulunmuştur (93). Minotti ve ark. çalışmasında Gentamisin direnci %21 saptanırken Vankomisin ve Teikoplanin direnci bildirilmemişti. Najeeb ve ark. çalışmasında Ampisilin direnci %77 olarak bulunmuş olup Vankomisin, Gentamisin ve Amikasin direnci saptanmamıştır (111,130). Çalışmalarda ortak bulgu olarak Ampisilin ve Penisilin direnci yüksek bulunmuş olup S.aureus düşünülen hastalarda ilk tercih ve tek başına olacak şekilde başlanmamalıdır. Vankomisin ve Teikoplanin ise direnç saptanmadığı için hala ilk tercih olma özelliğini sürdürmektedir.

Çalışmamızda Pseudomonas aeruginosa için antibiyotik dirençleri Ampisilin %100, Gentamisin %33, Amikasin %16,7, Seftazidim %33, Pip-Taz %16,7, İmipenem/Meropenem %20 olarak bulduk. Türkmen ve ark. çalışmasında Ampisilin %100, Gentamisin %50, Sefotaksim %100, Pip-Taz %100 direnç oranlarına sahip olup Amikasin için direnç saptanmamıştı(38). Topçu ve ark. çalışmasında Siprofloksasin için %50 direnç saptanmış olup Seftazidim, Pip-Taz, Amikasin, Gentamisin, İmipenem/Meropenem direnci saptanmamıştır (99). Minotti ve ark. çalışmasında Sefotaksim %50, Pip-Taz %21,4 oranında direnç

görülmekte olup Amikasin, Gentamisin, Meropenem için direnç bildirilmemiştir (111). Pseudomonas için Ampisilin direnci %100 ancak diğer antibiyotiklere ait direnç oranları oldukça farklılık göstermektedir. Bu durum her ünitenin kendi koşullarına ve direnç oranlarına göre antibiyotik seçimine dikkat etmesi gerektiğinin güzel bir örneğidir.

Ünitemizde üretilen Grup B Streptokok'larda (GBS) Penisilin ve Ampisilin direnci saptanmamış olup Kavuncuoğlu ve ark., Bozkurt ve ark. çalışmasında da direnç bildirilmemiştir(87,93). Benzer şekilde yurtdışı çalışmalarda da penisilin direnci bildirilmemiştir(111,129,132). GBS'lere karşı henüz direnç saptanmaması, başlangıç tedavilerinin olası GBS sepsislerini önleme konusunda yeterli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda Candida spp. sepsisinde kullanılan antifungal ilaçlardan hiçbirine karşı direnç saptamadık. Altuncu ve ark. yaptığı bir çalışmada Candida suşlarında Flukonazol direnci %5,5 saptanmış olup Amfoterisin B direnci saptanmamıştır(133). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada Flukonazol direnci %7,4, Vorikonazol %5, Kaspofungin %5 iken Amfoterisin B direnci tespit edilmemişti (134). Yurtdışı araştırmalarından Hassan ve ark. çalışmasında direnç sıklıkları Flukonazol %12,5 , Vorikonazol %18,75, Amfoterisin B %12,5, Kaspofungin %18,75 olarak bildirilmiştir(135). Biswas ve ark. yaptığı çalışmada Flukonazol direncini %14,29, Amfoterisin B direncini %3,57, Kaspofungin direncini %3,57 olarak bulmuştu (136). A.Pfaller ve ark. yaptığı, Asya, Amerika ve Avrupa verilerinin incelendiği bir çalışmada Flukonazol direnci Avrupa'da %1,28, L.Amerika'da %2,13, K.Amerika 'da %3,4, Asya'da %2,14 iken Mikafungin direnci Avrupa'da %0,3, K.Amerika 'da %0,7, saptanmış olup L.Amerika ve Asya'da direnç saptanmamıştır (137). Çalışmalar arasındaki bu farklar bakılan hasta popülasyonu ile ilgili olabilir.

Ünitemizde en sık kullanılan antibiyotikler Ampisilin, Gentamisin, Amikasin, Sefotaksim, Sefepim, Meropenem, Vankomisin ve Teikoplanin'dir.

Literatürle uyumlu olarak en sık direnç saptanan antibiyotikler Penisilin G %88,7 ve Ampisilin %87 idi. Bunların dışında Gentamisin %55, Sefepim %40, Amikasin %19, Teikoplanin %7 direnç oranlarına sahip olup çalışmamızda Vankomisin direnci hiçbir etkende saptanmadı. Yıllara göre antibiyotik direnç değişimlerine bakıldığında Amikasin ve Sefoksitin direncinde yıllar arasında anlamlı fark vardı. Bu dönemde Amikasin direncinde artış Sefoksitin direncinde azalma eğilimi dikkat çekmektedir. Bunun Amikasinin sık kullanılmasına karşın Sefoksitinin ünitemizde tercih edilen bir antibiyotik olmamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Diğer antibiyotiklerde ise her ne kadar farklı direnç oranları görölse de yıllar arasında anlamlı fark yoktu. Gram pozitif bakteriler içerisinde Penisilin G %90, Ampisilin %88, Gentamisin %70, Amikasin %30, Teikoplanin %9,4 direnç sıklığı görölmekte olup Vankomisin direnci saptamadık. Gram negatif bakteriler için direnç oranlarını Ampisilin %80, Gentamisin %31, Amikasin %5,5, Sefepim %60,6, Seftazidim %55,1, Pip-Taz %23,8, İmipenem/Meropenem %3,7 olarak bulduk.

Ünitemizde ampirik tedavide erken sepsis için Ampisilin + Gentamisin, geç sepsis için Sefotaksim + Amikasin uygulamaktayız. En sık üreyen ekenlerden KoNS çoğunlukla geç sepsiste görölmekte olup Amikasin duyarlılığı yüksekti. KoNS sepsisli hastaların büyük oranda mortal seyretmemesinde hatta mortalite oranlarının yıllar içerisinde düşmesinde etkili olan faktörlerin, ampirik tedavimizin KoNS etkenleri üzerinde etkili olması, bakım hizmetlerinin gelişmesi, hijyen kurallarına uyulması, enfeksiyon kontrol stratejilerinin doğru uygulanması olduğunu düşünmekteyiz. Buna ek olarak yatırılan hasta sayısının Covid-19 pandemisi ve tadilat nedeniyle azalması ile kronik hasta sayısının ve KoNS kolonizasyonuna neden olabilecek invaziv işlem oranının azalması da KoNS etkenlerinin daha az saptanmasına katkı sağlamış olabilir. İkinci sıklıkta üreyen etken E.coli'nin Amikasin ve Gentamisin duyarlılığı yüksek olup hem erken hem de geç sepsiste uyguladığımız tedavilerin etkili olduğunu görmekteyiz. Ünitemizde Karbapenem ve Glikopeptid direnci düşük saptanmıştır. Ampirik

tedavinin doğru kombinasyonlarla yeterli sürede uygulanması, sadece gerektiğinde ve kanıtlanmış veriler ile bir üst basamak tedaviye geçilmesi ile başlangıç tedavisi olarak Karbapenem ile Glikopeptid kombinasyonlarını tercih etmememiz bu iki grupta direnç oranlarının düşük saptanmasında etkili olabilir.

Farklı üniterde antifungal direnç sıklıkları yüksek saptanabilmektedir. Bu ünitelerde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, prematür hasta oranının yüksekliği, , invaziv işlemlerin yoğunluğu nedeniyle yüksek ampirik antifungal kullanımı, artmış direnç oranları olarak karşımıza çıkabilmektedir.

## **5.1. SINIR VE KISITLAMALAR**

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından birisi tek merkezli ve retrospektif olmasıdır. Sınırlı bir örneklem grubu olması verilerin genellenmesini zorlaştırmaktadır. Ayrıca yenidoğan ünitemizde pandemi ve tadilat nedeniyle servis koşullarının değişimi, tedavi gören hasta sayısı ve niteliğindeki farklılıklar da genelleme yapmayı zorlaştırmaktadır. Hastalıklar, etiyolojik etkenler ve bu etkenler ile verilen tedavinin etkinliği arasında daha net ve uygun bir nedensellik ilişkisi kurmak için uzun süreli prospektif çalışmalar gereklidir.

## **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

1. Ünitemize 1 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2022 tarih aralığında yatırılan hastaların 1805'i sepsis tanısı almış olup kültüründe üreme saptanmış olan 179 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.
2. Hastanemizde kültür ile kanıtlanmış sepsis tanılı hasta sayısı 2019-2022 yılları arasında azalma göstermiştir. Bu tarih aralığında hastanemiz COVID-19 salgını nedeniyle pandemi hastanesine dönüştürülüş olup hasta sirkülasyonumuz azalmıştır. Takip eden süreçte ünitemizin tadilata girmesi

sonrası servis kapasitesinin düşürülmesi, takip edilen hasta sayısının azalmasına neden olmuş bu da çalışma sonuçlarını etkilemiştir.

3. Çalışmaya dahil edilen hastaların %60,9'u erkek %39,1'i kız, %53,6'sı preterm, %46,4'ü termidi.
4. Olguların %21,2'si EBNS, %78,8'i GBNS tanısı aldı.
5. GBNS'de ortalama yatış süresi EBNS'den anlamlı düzeyde yüksekti.
6. Mantar üreyen hastalarda ortalama yatış süresi gram pozitif ve gram negatif bakteri üremesi saptanan hastalardan anlamlı düzeyde yüksekti.
7. Mortalite oranı %5,6 olarak saptandı.
8. Anneye ait risk faktörleri en sık İYE %30 ve EMR %18 olarak saptandı.
9. Bebeğe ait risk faktörleri arasında en sık santral kateter %59,5 ve prematürite %53,6 bulundu.
10. GBNS'de mekanik ventilatör alma sıklığı anlamlı düzeyde yüksekti.
11. GBNS'de kateterli gün ortalama süresi EBNS'ye göre anlamlı düzeyde yüksekti.
12. Kateter takılı olan hastalarda üreyen etkenler büyük oranda (%68) gram pozitif.
13. Mantar üreyen hastaların %83,3'ünde kateter vardı ve tamamı TPN almıştı.
14. GBNS'de ortalama hemoglobin düzeyi EBNS'den anlamlı düzeyde düşüktü.
15. Gram negatif olgularda ortalama nötrofil değeri gram pozitif olgulardan anlamlı düzeyde düşük olup gram negatif olgularda ortalama CRP düzeyi gram pozitif olgulardan anlamlı düzeyde yüksekti.
16. Ünitimizde en sık üreyen etken KoNS (%48), ikinci sıklıkta ise E.coli (%16,8) idi.
17. Kan kültüründe en sık üreyen etken KoNS (%69,6) olup ikinci sıklıkta E.coli (%5,9) üredi.
18. İdrar kültüründe en sık üreyen etken E.coli(%48,7) olup ikinci sıklıkta Klebsiella spp. (%18) üredi.
19. Yıllar içerisinde etken sıklıklarının değişiminde E.coli için anlamlı fark mevcuttu. 2020 yılında pik saptandı.
20. BOS kültüründe en sık üreyen etken KoNS (%50) olup ikinci sıklıkta Enterococcus spp. (% 33,3) üredi.
21. TAK kültüründe en sık üreyen etken KoNS (%32) olup ikinci sıklıkta Klebsiella spp.(%20) üredi.

22. Ünitimizde sık kullandığımız antibiyotikler arasında gram pozitif direnci en yüksek olanlar Ampisilin (%88), Gentamisin (%70), Klindamisin (%57,2), Amikasin (%30) iken gram pozitif direnci en düşük olanlar ise Vankomisin (direnç saptanmadı), Linezolid (%2,2), Teikoplanin (%7) idi.
23. Ünitimizde sık kullandığımız antibiyotikler arasında gram negatif direnci en yüksek olanlar Ampisilin (%80), Sefiksim/Sefotaksim (%53), Sefepim (%40,6), Gentamisin (%31) iken gram negatif direnci en düşük olanlar İmipenem/Meropenem (%3,7), Amikasin (%5,5) idi.
24. Mantar üreyen olgularda antifungal direncine rastlamadık.

Bilindiği gibi farklı YDYBÜ'lerde sepsis etken sıklıkları değişkenlik gösterebilmekte olup bu etkenlerin sıklığının saptanması kaynağa yönelik etkili çözümlerin hayata geçirilmesine yardımcı olacaktır. Her ünite de sürveyans çalışmalarıyla sepsis oranları izlenmeli, enfeksiyon kontrol komitesi ile eşgüdüm içerisinde önleyici politikalar geliştirilmelidir. Ayrıca ünite florası ve antibiyotik direnç profili dikkate alınarak akılcı antibiyotik kullanımı ve uygun ampirik tedavi uygulanması hedeflenmelidir. İlk basamak antibiyotikler olabildiğince dar spektrumlu olmalıdır. Kültürde üreme saptanmayan hastalarda antibiyotik tedavisinin, genel durum ve laboratuvar parametreleri göz önünde bulundurularak, erken kesilmesi düşünülmeli kliniği kötüleşen hastada ancak üst basamağa geçilmelidir. Üreme saptanan olgularda ise etkene yönelik uygun antibiyotikler ile tedaviye devam edilmesi doğru bir yaklaşım olacaktır. Sepsis kaynağı olabilecek invaziv işlemler mümkün olduğunca azaltılmalı, bakım veren personellerin eğitimi özenle takip edilmelidir. Ünitimizde ampirik tedavi olarak EBNS'de Ampisilin + Gentamisin, GBNS 'de ise Sefotaksim + Amikasin kullanılmaktadır. Her ne kadar ampisilin direnci belirgin yüksek saptanmış olsa da ampirik olarak başlanan hastalarda tedavi başarısızlığı bu derece yüksek saptanmamaktadır. Bunun nedeninin ikinci bir antibiyotikle kombine kullanılarak elde edilen sinerjistik etki olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca ampisilinin laboratuvar ortamında tespit edilen zayıf etkisinin aksine canlı sistemde nispeten daha yüksek etkinliğe sahip olması da buna katkı sağlamış olabilir. Çalışmamızda Vankomisin direnci saptamadık. KoNS sıklığının yüksek olduğu ünitimizde Vankomisin direncinin saptanmamasını akılcı antibiyotik kullanımına bağlamaktayız. Çalışmamızda elde

ettiğimiz veriler ışığında en sık üreyen etkenlerin cilt florası ve kontaminasyon kaynaklı olduğunu düşünecek olursak, invaziv ve noninvaziv işlem sayısını azaltmak ve hijyen kurallarını daha sıkı ele almak, sepsis ile mücadeleye katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Thaver D, Zaidi AKM. Burden of Neonatal Infections in Developing Countries. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;1;28(1):S3–9.
2. Nizet V, Klein JO. Bacterial Sepsis and Meningitis. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*. Elsevier; 2011. p. 222–75.
3. Nyenga AM, Mukuku O, Wembonyama SO. Neonatal sepsis: A review of the literature. *Theory and Clinical Practice in Pediatrics* [Internet]. 2021;3(1):94–101. Available from: <https://www.syncsci.com/journal/index.php/TCPP/article/view/TCPP.2021.1.006>
4. Majigo M, Makupa J, Mwazyunga Z, Luoga A, Kisinga J, Mwamkoa B, et al. Bacterial Aetiology of Neonatal Sepsis and Antimicrobial Resistance Pattern at the Regional Referral Hospital, Dar es Salam, Tanzania; A Call to Strengthening Antibiotic Stewardship Program. *Antibiotics*. 2023;4 1;12(4).
5. Avar Özdemir A, Elgörmüş Y. Retrospective evaluation of the cases with neonatal sepsis and antibiotic resistance of the causing microorganisms. *Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*. 2016;12 29;319–24.
6. Zaidi AKM, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2009 [cited 2024.07 8];28(SUPPL. 1). Available from: [https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2009/01001/pathogens\\_associated\\_with\\_sepsis\\_in\\_newborns\\_and.3.aspx](https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2009/01001/pathogens_associated_with_sepsis_in_newborns_and.3.aspx)
7. Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(4):F350–4.
8. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F257–63.
9. Coggins SA, Glaser K. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. Vol. 23, *NeoReviews*. NLM (Medline); 2022. p. 738–55.
10. Ballot DE, Nana T, Sriruttan C, Cooper PA. Bacterial Bloodstream Infections in Neonates in a Developing Country. *ISRN Pediatr*. 2012;2012:1–6.
11. Satar Ayşe Engin Arısoy İstemi Han Çelik M. YENİDOĞAN ENFEKSİYONLARI TANI VE TEDAVİ REHBERİ 2023 GÜNCELLEMESİ.
12. Satar M, Engin Arısoy A, Çelik İH. Turkish neonatal society guideline on neonatal infections - diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:S88–100.
13. Erdem I, Yıldırım I, Safak B, Karaali R, Erdal B, Ardic E, et al. A 5-year surveillance of healthcare-associated infections in a university hospital: A retrospective analysis. *SAGE Open Med*. 2022;04 1;10.
14. Bulkowstein S, Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Melamed R, Shany E, Greenberg D. Comparison of early onset sepsis and community-acquired late onset sepsis in infants less than 3 months of age. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):82.
15. Moftian N, Soltani TS, Mirnia K, Esfandiari A, Tabib MS, Hachesu PR. Clinical Risk Factors for Early-Onset Sepsis in Neonates: An International Delphi Study. *Iran J Med Sci*. 2023;01 1;48(1):57–69.
16. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. Vol. 96, *Jornal de Pediatria*. Elsevier Editora Ltda; 2020. p. 80–6.

17. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Sreekumaran Nair N. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019.04 1;14(4).
18. Uslu S, Can E, Bolat F, Cömert S, Nuho A. Yenidoğan döneminde nozokomiyal sepsis ve kontrol stratejileri. Vol. 2, *The Medical Bulletin of fiiflli Etfal Hospital*. 2010.
19. WHO. Global report on the epidemiology and burden of sepsis : current evidence, identifying gaps and future directions. 55 p.
20. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues.
21. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O’Sullivan MJ, et al. Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study. *Pediatrics* [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2024.6.11];105(1):21–6. Available from: /pediatrics/article/105/1/21/65685/Risk-Factors-and-Opportunities-for-Prevention-of
22. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Professor NS, Brumley GW, Professor J. Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis.
23. RISK FACTORS FOR NEONATAL SEPSIS IN NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT: EVIDENCE STUDY FATORES DE RISCO PARA SEPSE NEONATAL EM UNIDADE DE TERAPIA: ESTUDO DE EVIDÊNCIA [Internet]. Available from: <http://revistas.ufpr.br/cogitare/>
24. Salama B, Tharwat EM. A case control study of maternal and neonatal risk factors associated with neonatal sepsis. *J Public Health Res*. 2023.1.1;12(1).
25. Frieden TR, Director Harold Jaffe MW, Stephens JW, Thacker SB, Spriggs Terraye M Starr SR, Doan QM, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease [Internet]. 2009. Available from: [www.cdc.gov/mmwrhttp://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted.html](http://www.cdc.gov/mmwrhttp://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted.html)
26. Abbasalizadeh F, Poursaghary S, Shirizadeh M, Mousavi S, Ghojazadeh M, Hoseinifard H, et al. Prevalence of Group B Streptococcus in Vagina and Rectum of Pregnant Women of Islamic & Non-Islamic Countries: A Sys-tematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Vol. 50, *Iran J Public Health*. 2021. Available from: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
27. M K, Y KD, Ş G. Gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni. *Ege Tıp Dergisi* [Internet]. 2007.9.1 [cited 2024 Jun 11];46(3):151–4. Available from: <http://egetipdergisi.com.tr/tr/pub/etd/issue/31413/343691>
28. Urganci D, Demirkiran D, Kayaalp D, Aka D, Eftal Hastanasi Ş, Kliniği Ç, et al. Erken Membran Rüptürünün Fetal ve Neonatal İnfeksiyonlar Üzerine Etkisi RELATIONSHIP OF PREMATURE RUPTURE OF THE MEMBRANES TO FETAL AND NEONATAL INFECTIONS.
29. Rathore H, Rahman AJ, Salman M, Nasir M, Sherali S. Frequency of Early-onset Neonatal Sepsis Following Prolonged Rupture of Membranes. *Cureus*. 2020.2.4;
30. Beck C, Gallagher K, Taylor LA, Goldstein JA, Mithal LB, Gernand AD. Chorioamnionitis and Risk for Maternal and Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 137, *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 1007–22.
31. Ershad M, Mostafa A, Dela Cruz M, Vearrier D. Neonatal Sepsis. *Curr Emerg Hosp Med Rep* [Internet]. 2019.9.19;7(3):83–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40138-019-00188-z>
32. Wu M, Deng Y, Wang X, He B, Wei F, Zhang Y. Development of risk prediction nomogram for neonatal sepsis in Group B Streptococcus-colonized mothers: a retrospective study. *Sci Rep*. 2024.12.1;14(1).
33. Sarabia Alcocer B, Ake Canche B, Maria Maas Ortegón L, Alberto Perez Balan R, Armando Chan Keb C, Manuel de Jesus Mex Alvarez R, et al. RISK FACTORS OF NEONATAL SEPSIS. *Int J Adv Res (Indore)* [Internet]. 2020.12.31;8(12):508–14. Available from: <https://www.journalijar.com/article/35735/risk-factors-of-neonatal-sepsis/>
34. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Vol. 390, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1770–80.
35. Shehab El-Din EMR, El-Sokkary MMA, Bassiouny MR, Hassan R. Epidemiology of neonatal sepsis and implicated pathogens: A Study from Egypt. *Biomed Res Int*. 2015;2015.

36. Cengiz Ali Bülent. Yenidoğan Sepsisi. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2009;3(1):174–81.
37. Aksoy Handan, Orbay Ekrem, Akın Yasemin, Vitrinel Ayça. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif incelenmesi. *Türk Aile Hek Derg*. 2002;6(1):18–23.
38. TÜRKMEN MÜNEVVER KAYNAK, TELLİ MURAT, ERIŞEN SEDA, GÜZÜNLER MELİKE, EYİĞÖR METE. NEONATAL SEPSİSLİ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ. *ADÜ tıp fakültesi dergisi*. 2010;11(3):15–20.
39. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D, Harris-Haman PA. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. Vol. 21, *Advances in Neonatal Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 49–60.
40. Attia Hussein Mahmoud H, Parekh R, Dhandibhotla S, Sai T, Pradhan A, Alugula S, et al. Insight Into Neonatal Sepsis: An Overview. *Cureus*. 2023.9.19;
41. Dağoğlu Türkan, Ovalı Fahri. *Neonatoloji*. Vol. 3. 2017. 707–744 p.
42. Mustafa Törehan ASLAN. Neonatal Sepsise Güncel Bakış. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* [Internet]. 2020;12(3):140–6. Available from: [www.kliniktipdergisi.com](http://www.kliniktipdergisi.com)
43. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Vol. 390, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1770–80.
44. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. Vol. 91, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2022. p. 337–50.
45. profesör NG. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2004;89:229–35. Available from: [www.archdischild.com](http://www.archdischild.com)
46. St JW, Geme DL, Murray J, Carter RN, Hobel CJ, Leake RD, et al. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes." An analysis risk and management.
47. Yurdakök Murat, Yiğit Şule, Çelik H.Tolga. Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları. Yurdakök Murat, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2019. 66–74 p.
48. T611ner U. Pediatrics Early Diagnosis of Septicemia in the Newborn Clinical Studies and Sepsis Score. Vol. 138, *European Journal of Eur J Pediatr*. 1982.
49. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. FETAL AND NEONATAL MEDICINE Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system.
50. Tomasi P, Herold R, Botgros R, Soriano MS, Eichler I, Bax R, et al. 7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis EMA London [Internet]. 2010. Available from: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
51. Gomella Tricia Lacy, Cunningham Douglas, G.Eyal Fabien. *Neonatoloji*. 7th ed. Gomella Tricia Lacy, editor. Vol. 1. Mc Graw Hill; 2017. 189–933 p.
52. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Vol. 51, *Pediatric Clinics of North America*. 2004. p. 939–59.
53. Behrman RE, Visser VE, Hall RT, City K. FETAL AND NEONATAL MEDICINE.
54. Bonadio W, Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: A 10-year evaluation. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(4):342–4.
55. Dağoğlu Türkan, Ovalı Fahri. *Neonatoloji*. 2nd ed. TÜRKAN Dağoğlu, OVALI Fahri, editors. Vol. 1. istanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007. 681,827-696,830.
56. Garges HP, Anthony Moody M, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal meningitis: What is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics*. 2006;117(4):1094–100.
57. Hornik CP, Becker KC, Benjamin DK, Li J, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012.8;31(8):799–802.
58. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: The Manroe and Mouzinho charts revisited. *Journal of Perinatology*. 2008.4;28(4):275–81.
59. Arabdin M, Khan A, Zia S, Khan S, Khan GS, Shahid M. Frequency and Severity of Thrombocytopenia in Neonatal Sepsis. *Cureus*. 2022.2.28;

60. Wang J, Wang Z, Zhang M, Lou Z, Deng J, Li Q. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 99, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. E21649.
61. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. Vol. 39, *Journal of Perinatology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 893–903.
62. Tiozzo C, Mukhopadhyay S. Noninfectious influencers of early-onset sepsis biomarkers. Vol. 91, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2022. p. 425–31.
63. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. Vol. 451, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2015. p. 46–64.
64. Ozdemir AA, Elgormus Y. Diagnostic Value of Presepsin in Detection of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol*. 2017.5.1;34(6):550–6.
65. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: A meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017.4.24;17(1).
66. Stocker M, van Herk W, el Helou S, Dutta S, Fontana MS, Schuerman FABA, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). *The Lancet*. 2017.8.26;390(10097):871–81.
67. Stocker M, Van Herk W, El Helou S, Dutta S, Schuerman FABA, Van Den Tooren-De Groot RK, et al. C-Reactive protein, procalcitonin, and white blood count to rule out neonatal early-onset sepsis within 36 hours: A secondary analysis of the neonatal procalcitonin intervention study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021.7.15;73(2):E383–90.
68. Sun B, Liang LF, Li J, Yang D, Zhao XB, Zhang KG. A meta-analysis of interleukin-6 as a valid and accurate index in diagnosing early neonatal sepsis. *Int Wound J*. 2019.4.1;16(2):527–33.
69. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at  $\leq 34\frac{6}{7}$  Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES [Internet]. Available from: [www.aappublications.org/news](http://www.aappublications.org/news)
70. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. Vol. 42, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2015. p. 29–45.
71. Obiero CW, Seale AC, Berkley JA. Empiric Treatment of Neonatal Sepsis in Developing Countries. Vol. 34, *Pediatric Infectious Disease Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 659–61.
72. Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. Vol. 22, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 206–13.
73. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. Vol. 42, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2015. p. 17–28.
74. Hsieh E, Smith PB, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M, Manzoni P, et al. Neonatal fungal infections: When to treat? Vol. 88, *Early Human Development*. 2012.
75. Perk Begüm Atasay Merih Çetinkaya Y. KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYON REHBERİ 2021 GÜNCELLEMESİ. 2021.
76. Carr R, Modi N, Doré CJ. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003.7.21;
77. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
78. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
79. Ramasethu J. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017.12;3(1).

80. Zaidi AKM, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *The Lancet* [Internet]. 2005 Mar 26 [cited 2024.8.5];365(9465):1175–88 Available from: <http://www.thelancet.com/article/S014067360571881X/fulltext>
81. O NP, Alexander M, Burns LA, Patchen Dellinger E, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections (2011).
82. NICE. Neonatal infection Quality standard-and-conditions#notice-of-rights) [Internet]. 2014. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/qs75](http://www.nice.org.uk/guidance/qs75)
83. Yalaz M, Cetin H, Akisu M, Aydemir S, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2006;
84. Kara H, Ertuğrul S, Gündoğuş N, Akpolat N, Özmen Ö. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki kültür ile kanıtlanmış sepsisli hastaların değerlendirilmesi. *Dicle Medical Journal / Dicle Tıp Dergisi*. 2015.9.1;42(3).
85. Büyükeren M. The Evaluation of Newborn Patients with Diagnosis of Culture Proven Sepsis. *South Clin Istanbul Eurasia*. 2020;
86. GÜMÜŞ H, KAZANASMAZ H. Kültür Kanıtlı Geç Neonatal Sepsis Olgularında Sıklık, İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direncinin Araştırılması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2018.10.15;13(3):81–4.
87. Bekis Bozkurt H. Yenidoğan Sepsisli Olgularımızın Etken Mikroorganizma ve Antibiyotik Direnci Yönünden Değerlendirilmesi. *Journal of Pediatric Infection*. 2018.9.29;12(3):99–104.
88. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis: Cardiovascular and immunological aspects. Vol. 5, *Virulence*. Taylor and Francis Inc.; 2014. p. 12–9.
89. Karimi F, Lewis LE, Thunga G, Najmi A, Sahu P, Kunhikatta V. Relationship between antibiotic consumption pattern and antibiotic resistance in neonatal sepsis. *Med Pharm Rep*. 2023;96(1):35–40.
90. Shah A, Mulla S, Revdiwala S. Neonatal sepsis: High antibiotic resistance of the bacterial pathogens in a neonatal intensive care unit of a tertiary Care hospital. *J Clin Neonatol*. 2012;1(2):72.
91. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: The neonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011.1;96(1).
92. Turhan EE, Gürsoy T, Ovalı F. Factors which affect mortality in neonatal sepsis. *Turk Pediatri Ars*. 2015.9.5;50(3):170–5.
93. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Kültür Pozitif Sepsisli Olguların Sıklık Etiyolojik Faktörler Etken Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnci Yönünden İncelenmesi, Kavuncuoğlu Sultan, Kazancı Selcen, Yıldız Hayrettin, Aldemir Esin, Türel Özden, et al. *Klinik Araştırma. JOPP Dergisi*. 2011;3(3):129–38.
94. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, Horner R, Harder T, Markwart R, et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 106, *Archives of Disease in Childhood*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 745–52.
95. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005.9;116(3):595–602.
96. Zakariya BP, Bhat B V, Harish BN, Arun Babu T, Joseph NM. Risk factors and predictors of mortality in culture proven neonatal sepsis. *Indian J Pediatr*. 2012.3;79(3):358–61.
97. Ferreira J, Camargos PAM, Rosado V, Mourão PHO, Romanelli RM de C. Risk factors for central venous catheter-related bloodstream infection in neonates. *Am J Infect Control*. 2020.9.1;48(9):1102–3.
98. KILIÇ M, ASLAN H, YILDIRIM İ, DEVECİ MF, HAMİDANOĞLU M. Kültür Pozitif Yenidoğan Sepsis Tanılı Olguların Etken Mikroorganizma ve Antibiyogramlarının Değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2023.12.31;20(3):657–61.

99. Firtina Topcu K, Hasbek M, Çabuk A. Investigation of the Agents Isolated From the Blood Cultures of a University Hospital Neonatal Intensive Care Unit and Their Antimicrobial Susceptibility. *Guncel Pediatri*. 2023;21(2):171–81.
100. Kung YH, Hsieh YF, Weng YH, Lien RI, Luo J, Wang Y, et al. Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2016.6.1;49(3):430–5.
101. Aldemir E, Kavuncuoğlu S, Türel Ö. Yenidoğan Sepsis Epidemiyolojisi: Etken Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Journal of Pediatric Infection*. 2019 Dec 31;13(4):199–205.
102. Haque KN, Khan MA, Kerry S, Stephenson J, Woods G. Pattern of Culture-Proven Neonatal Sepsis in a District General Hospital in the United Kingdom. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004.9;25(9):759–64.
103. Worku M, Aynalem M, Biset S, Woldu B, Adane T, Tigabu A. Role of complete blood cell count parameters in the diagnosis of neonatal sepsis. *BMC Pediatr*. 2022.12.1;22(1).
104. Adane T, Worku M, Tigabu A, Aynalem M. Hematological Abnormalities in Culture Positive Neonatal Sepsis. *Pediatric Health Med Ther*. 2022.6;Volume 13:217–25.
105. Celik IH, Demirel G, Uras N, Oguz SS, Erdevi O, Dilmen U. The role of serum interleukin-6 and C-reactive protein levels for differentiating aetiology of neonatal sepsis. *Arch Argent Pediatr*. 2015.12.1;113(6):534–7.
106. Alıcı A, Çetin Ş, Çetin M, Dörtok H. The Role of Procalcitonin and C-Reactive Protein in Prediction of Etiology of Bloodstream Infections. *KLİMİK Derg*. 2023;36(4):268–73.
107. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care*. 2010.3.4;14(2).
108. Sumardi U, Prihardianti DR, Sudjana P. Neutrophil–lymphocyte count ratio is a better indicator of sepsis with gram-positive bacterial infection. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2021.6.1;25(7):795–9.
109. DOĞAN Ö, ÇALIŞKAN E, ALTINÖZ AYTAZ A. Investigation of Neutrophil Volume, Conductivity, and Light-Scattering Parameters for Early Diagnosis of Bacterial Infections. *Sağlık Bilimlerinde Değer*. 2022.9.20;12(3):468–73.
110. Cailles B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattnayak S, Greenough A, Matthes J, et al. Epidemiology of UK neonatal infections: The neonIN infection surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018.11.1;103(6).
111. Minotti C, Di Caprio A, Facchini L, Bedetti L, Miselli F, Rossi C, et al. Antimicrobial Resistance Pattern and Empirical Antibiotic Treatments in Neonatal Sepsis: A Retrospective, Single-Center, 12-Year Study. *Antibiotics*. 2023.10.1;12(10).
112. YANGIN ERGON E, ACAR BH, ÇELİK K, ÇOLAK R, ALKAN ÖZDEMİR S, KESKİN GÖZMEN Ş, et al. Urinary Tract Infections in Neonates. *Turkish Journal of Pediatric Disease [Internet]*. 2017 Aug 10; Available from: <http://tchdergisi.org/index.php/tchd/article/view/1023>
113. İnci Arkan F, Çelikel Acar B, Tıraş Ü, Tazegül A, Dallar Y, S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği A. İdrar Yolu Enfeksiyonları. Vol. 5, / *Medical Journal of Bakırköy*. 2009.
114. Samayam P, Chander BR. Study of urinary tract infection and bacteriuria in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr*. 2012.8;79(8):1033–6.
115. Bazaid AS, Aldarhami A, Gattan H, Barnawi H, Qanash H, Alsaif G, et al. Antibigram of Urinary Tract Infections and Sepsis among Infants in Neonatal Intensive Care Unit. *Children*. 2022.5.1;9(5).
116. HALİL H, Özlür Işık Ş, SAYGAN S, Oğuz ŞS, Tayman C. Evaluation of simultaneous blood and cerebrospinal fluid culture findings in neonatal meningitis. *Cukurova Medical Journal*. 2019.9.30;44(3):829–34.
117. de Blauw D, Bruning A, Vijn LJ, Wildenbeest JG, Wolthers KC, Biezeveld MH, et al. Blood and cerebrospinal fluid characteristics in neonates with a suspected central nervous system infection. *Medicine*. 2019.6.1;98(25):e16079.

118. Wang H, Zhu X. Cerebrospinal fluid culture-positive bacterial meningitis increases the risk for neurologic damage among neonates. *Ann Med*. 2021;53(1):2199–204.
119. AA Al-Harhi, KA Dagriri, AA Asindi, CS Bello. Neonatal Meningitis. Al-Harhi AA, Dagriri KA, Asindi AA, Bello CS Neonatal meningitis Saudi Med J 2000 Jun;21(6):550-3 PMID: 11500704. 2000.6;21(6):550–3.
120. Furyk JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: Neonatal meningitis in the developing world. Vol. 16, *Tropical Medicine and International Health*. 2011. p. 672–9.
121. Parlak E, Kahveci H, Köksal Alay H. Nosocomial infections in neonatal intensive care unit. *Guncel Pediatri*. 2014.4.1;12(1):1–8.
122. Sarı E. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Prematürelerde Nozokomiyal Sepsis. *Journal of Contemporary Medicine*. 2019.3.15;
123. Kumar Gupta M, Mondkar J, Swami A, Hegde D, Goel S. Endotracheal Aspirate Microscopy, Cultures and Endotracheal Tube Tip Cultures for Early Prediction of Ventilator Associated Pneumonia in Neonates. Vol. 211, *INDIAN PEDIATRICS*. 2017.
124. Bär A, Schmitt-Grohé S, Held J, Lubig J, Hanslik G, Fahlbusch FB, et al. Evaluating the Use of Neonatal Colonization Screening for Empiric Antibiotic Therapy of Sepsis and Pneumonia. *Antibiotics*. 2023.2.1;12(2).
125. Yadav Manju, Kumar Mala, Tripathi Shalini, Singh SN. East African Scholars Journal of Medical Sciences Abbreviated Key Title: East African Scholars J Med Sci. Available from: <http://www.easpublisher.com/easjms/>
126. Aygün F, Aygün D, Çokuğraş H, Çam H, Camcioğlu Y. Çocuk Hastalarda Kateter İlişkili Enfeksiyon Sıklığı; Bir Yıllık Deneyim. *Journal of Pediatric Infection*. 2017.6.29;11(2):76–81.
127. Mazuel M, Moulier V, Bourrel AS, Guillier C, Tazi A, Jarreau PH, et al. Systematic culture of central catheters and infections related to catheters in a neonatal intensive care unit: an observational study. *Sci Rep*. 2024.12.1;14(1).
128. Kochanowicz JF, Nowicka A, Al-Saad SR, Karbowski LM, Gadzinowski J, Szepecht D. Catheter-related bloodstream infections in infants hospitalized in neonatal intensive care units: a single center study. *Sci Rep*. 2022.12.1;12(1).
129. Tessema B, Lippmann N, Knüpfer M, Sack U, König B. Antibiotic resistance patterns of bacterial isolates from neonatal sepsis patients at university hospital of Leipzig, Germany. *Antibiotics*. 2021.3.1;10(3).
130. Najeeb S, Gillani S, Ullah R, Ur Rehman A. CAUSATIVE BACTERIA AND ANTIBIOTIC RESISTANCE IN NEONATAL SEPSIS [Internet]. Vol. 24, *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2012. Available from: <http://www.ayubmed.edu.pk/JAMC/24-3/Shahzad.pdf>131
131. Antony E, Gayathree L. Neonatal septicaemia due to enterococci species and their antibiotic susceptibility pattern in a tertiary care hospital, Hassan. *Indian Journal of Microbiology Research*. 2020;7(2):199–202.
132. Ferreira A, Sousa E, Freitas J, Viana M, Miranda F, Pereira Da Silva F. NASCER E CRESCER BIRTH AND GROWTH MEDICAL JOURNAL ORIGINAL ARTICLES Positive blood culture and neonatal sepsis-A five-year study Hemocultura positiva e sépsis neonatal-Casuística de cinco anos. *Growth Medical Journal*. 2022;31(2):106–14.
133. Altuncu E, Bilgen H, Çerikçioğlu N, İlki A, Ülger N, Bakir M, et al. NEONATAL KANDİDA ENFEKSİYONLARI VE ETKENLERİNİN ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI NEONATAL CANDIDA INFECTIONS AND THE ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITIES OF THE RELATED CANDIDA SPECIES.
134. Sütçü M, Acar M, Erköse Genç G, Kökçü İ, Aktürk H, Atay G, et al. Evaluation of Candida species and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis. *Turk Pediatri Ars*. 2017.9.1;52(3):145–53.
135. Hassan DM, Yousef RHA, Elhamed WAA, Ali AA, Madkour LA. Candidemia in the neonatal intensive care unit: Insights on epidemiology and antifungal drug susceptibility patterns. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2019;7(1).

136. Biswas B, Sharma AK, Seema K, Kumar A, Boipai M, Kumar\* M. Emerging threat of candida resistance among neonates at a teaching institute of Jharkhand. J Family Med Prim Care. 2023.5;12(5):946–52.
137. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among Candida bloodstream infection isolates: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). J Clin Microbiol. 2011.1;49(1):396–9.

