



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ KAN KÜLTÜR
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. AHMET YILDIRIM
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2015



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ KAN KÜLTÜR
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. AHMET YILDIRIM
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Yrd. Doç. Dr. İLYAS YOLBAŞ
TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR–2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan HASPOLAT ve diğer hocalarım Prof. Dr. M. Ali TAŞ, Prof. Dr. M. Fuat GÜRKAN, Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. Aydın ECE, Prof. Dr. Ahmet YARAMIŞ, Prof. Dr. M. Celal DEVECİOĞLU, Doç. Dr. Ayfer GÖZÜPİRİNÇÇİOĞLU, Doç. Dr. Gökhan BAYSOY, Doç. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Doç. Dr. Meki BİLİCİ, Doç. Dr. Selvi KELEKÇİ, Doç. Dr. Müsemma KARABEL, Yrd. Doç. Dr. Ali GÜNEŞ, Yrd. Doç. Dr. Servet YEL, Yrd. Doç. Dr. İlyas YOLBAŞ, Yrd. Doç. Dr. Velat ŞEN, Yrd. Doç. Dr. Duran KARABEL, Yrd. Doç. Dr. İlhan TAN, Yrd. Doç. Dr. Ünal ULUCA, Yrd. Doç. Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, Yrd. Doç. Dr. Fikri DEMİR, Yrd. Doç. Dr. Fesih AKTAR, Uzm. Dr. Sevgi YAVUZ, Uzm. Dr. Ruken YILDIRIM ve Uzm. Dr. Alper AKIN'a şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı başta tez hocam Yrd. Doç. Dr. İlyas YOLBAŞ olmak üzere Yrd. Doç. Dr. Duran KARABEL ve Uzm. Dr. Cemal POLAT'a en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Asistanlık süresi boyunca iyi ve kötü günleri paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, ayrıca bölümümüzün hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. Ahmet YILDIRIM

Şubat-2015

ÖZET

Giriş ve Amaç: Yenidoğan sepsisi, yenidoğanların önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesi'nin (YYBÜ) sepsis etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları zaman içinde ve kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak değişir. Çalışmamızda mikroorganizmaların kültür antibiyogram sonuçları, risk faktörleri, antibiyotik direnci, rutin laboratuvar parametreleri ve prognozu değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında hastanemiz YYBÜ'de herhangi bir nedenle veya enfeksiyon şüphesiyle yatırılmış ve kan kültürü alınmış olan 904 hastadan kan kültüründe üreme olan 206 olgu çalışmaya dahil edildi. Kan kültürü pozitif olan hastaların yatış tanıları, cinsiyet, gebelik haftası, doğum ağırlığı, risk faktörleri, laboratuvar sonuçları, erken ve geç sepsis oranları, kültürde üreyen mikroorganizmaların dağılımı, antibiyotik direnci ve mortalite kaydedildi.

Bulgular: Kan kültürü alınan 904 hastadan 206 (% 22,7) olguda kültür pozitifliği bulundu. %55,8'i erkek idi. % 9,7'si $\leq$ 27 hafta, % 58,6'sı $\geq$ 37 hafta olup bunlarında % 9,2'si $<$ 1000 gr, % 59,5'i $>$ 2500 gr idi. Kan kültürü (+) olguların % 57,7'si erken başlangıçlı sepsis, % 30,5'i geç başlangıçlı sepsis, % 11,6'sı çok geç başlangıçlı sepsis olarak değerlendirildi. Eşlik eden diğer tanılar Respiratuvar distres sendromu % 37,4, Prematürite % 29,6, Sarılık % 27,7 oranında bulundu. Postnatal risk faktörlerinden Total parenteral beslenme % 58,5, Uzamış yatış süresi (>15 gün) % 54,2, Mekanik Ventilasyon % 51,8 oranında idi. Olguların % 58'inde gram (+)'ler, % 38'inde gram (-)'ler, % 4'ünde Candida türleri bulundu. Bunların % 47,6'sı *Staphylococcus*'lar(% 43,6'sını KNS'lar oluşturuyor), % 16'sı *Klebsiella pneumoniae*, % 10,7'si *Acinetobacter baumannii*, % 4,9'ü *Pseudomonas aeruginosa*, % 4'ü *Streptococcus*'lar idi. Antibiyotiklerden en çok direnç gelişenler Penisilin-G'de % 97,6, Ampisilinde % 91, Metsilinde (MRSA) % 78 en az direnç gelişenler ise Kolistinde % 0, Teikoplaninde % 0, Vankomisinde % 1,9 idi. Gram (+)' ler de en çok direnç gelişen antibiyotikler Amipisilin ve gentamisin, en az direnç gelişenler Teikoplanin, Linezolid ve Vankomisin bulundu. Gram (-)'lerde ise en çok direnç gelişenler Amipisilin, Gentamisin ve Seftriakson, en az direnç gelişenler Meropenem, Amikasin ve Sefoperazon/Sulbaktam bulundu. Mekanik ventilatör desteği verilenlerde, Respiratuvar distres sendromda, Prematürlerde, Hidrosefalilerde, Konjenital Kalp Hastalığı olanlarda en sık tespit edilen etkenler gram (-)'ler olup, bu bakteriler *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* idi. Gram (+)'lerden ise *Staphylococcus epidermidis* bulundu. Exitus olan 53 (% 25,7) olgunun 32'sinde (% 15,4)

gram (-)'ler tespit edildi. Bunlar *Acinetobacter baumannii* (% 5,3), *Klebsiella pneumoniae* (% 5,3) ve *Pseudomonas aeruginosa* (% 1,9) bulundu. 21 (% 10,3) vakada ise Gram (+)'lerin ürediği görüldü. Büyük kısmından (% 9,2) KNS'lar sorumluydu ve en sık görülen üyeside *Staphylococcus epidermidis* (% 5,3) bulundu.

Sonuçlar: Gram negatif sepsis etkenleri günümüzde hala en sık görülen ve en yüksek direnç oranlarına sahip mikroorganizmalar olmaya devam etmektedirler. Bu nedenle sepsis şüphesiyle YYBÜ'ye yatırılan bebeklerin tedavileri planlanırken, YYBÜ'nün florası ve bu mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri göz önüne alınarak uygun antibiyotik tedavisinin başlanması, tedavi başarısını arttıracak, mortalite ve morbiditeyi azaltacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan sepsisi, kültür antibiyogram, kan kültürü pozitif, antibiyotik direnci

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Neonatal sepsis is a major cause of morbidity and mortality in neonates. Sepsis agents and antibiotic susceptibilities of intensive care unit of newborns (NICU) change by time, dependent to the used antibiotics. In our study, culture antibiogram results, risk factors, antibiotic resistance, routine laboratory parameters and prognosis of microorganisms were evaluated.

Materials and Methods: Among 904 patients, who had admitted to NICU of our hospital with any reason or infection suspicion and blood culture had taken, 206 cases with reproduction in blood culture have included for this study between January 2011-December 2013. Diagnosis, gender, pregnancy week, birth weight, risk factors, laboratory results, early and late sepsis rates, distribution of propagated microorganisms through culture, antibiotic resistance and mortality of patients with positive blood culture were recorded.

Findings: Culture positivity was found at 206 (22,7%) cases among 904 patients, whose blood culture was taken. 55,8% of those cases were male. Among those cases, 9,7% were $\leq$ 27 weeks old, 58,6% were $\geq$ 37 weeks old, 9,2% were $<$ 1000 gr and 59,5% $>$ 2500 gr. Positive blood culture cases were evaluated as 57,7% as early started sepsis, 30,5% as lately started sepsis and 11,6% as very lately started sepsis. Accompanied other diagnosis were found as 37,4% respiratory distress syndrome, 29,6% prematurity and 27,7% jaundice. Postnatal risk factors were 58,5% total parenteral nutrition, 54,2% length duration of hospitalization ($>$ 15 days) and 51,8% mechanic ventilation. Among the cases, It was found agents as 58% gram (+), 38% gram (-) and 4% candida, 47,6% *staphylococcus* (composed of 43,6% *KNS*), 16% *Klebsiella pneumoniae*, 10,7% *Acinetobacter baumannii*, 4,9% *Pseudomonas aeruginosa* and 4% *Streptococcus*. The most common antibiotics resistance were 97,6% Penicilin-G, 91% Ampiciline and 78% Methicilline (MRSA) and The least common antibiotics resistance were 0% Colistine, 0% Teicoplanin and 1,9% Vancomycin. Among gram (+) species, The most common antibiotics resistance were Amphotericin and Gentamicin and the least common antibiotics resistance were Teicoplanin, Linezolid and Vancomycin. Among gram (-) species The most common antibiotics resistance were Amphotericin, Gentamicin and Ceftriaxone and the most common antibiotics resistance were Meropenem, Amikacin and Cefoperazone/Sulbactam. Among the cases that were given mechanic ventilator support, have respiratory distress syndrome, prematures, hydrocephalus and have congenital cardiac disease, the most common agents were gram (-), whereas those

agents were *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*. Beside, *Staphylococcus epidermidis* was the most frequent among gram(+). Among 53 cases (% 25,7) that have Exitus, gram (-) were detected at 32 (% 15,4). Those were *Acinetobacter baumannii* (% 5,3), *Klebsiella pneumoniae* (% 5,3), *Pseudomonas aeruginosa* (% 1,9). It was observed that gram (+) were propagated at 21 cases (% 10,3). KNS variants were responsible from the huge part (% 9,2) of those, where the most frequently observed member was *Staphylococcus epidermidis* (% 5,3).

Results: Gram negative sepsis agents have still continued to be most frequent and highest resitant frequency microorganisms in the present days. For this reason, we think that antibiotic selection due to flora of the NICU and antibiotic resistance of this microorganisms will increase the success of treatment and decrease the morbidity and mortality rate in newborns admitted to NICU with sepsis suspicion.

Keywords: Neonatal sepsis, culture antibiogram, blood culture positive, antibiotic resistance

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	I
Özet	II
Abstract	IV
Simgeler ve Kısaltmalar	VII
Tablolar	VIII
Şekiller	XI
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Tanımlamalar	3
2.2. Sınıflandırma	3
2.2.1. Erken neonatal sepsis	3
2.2.2. Geç neonatal sepsis	4
2.2.3. Çok geç neonatal sepsis	5
2.3. Epidemiyoloji	6
2.3.1. Maternal (Obstetrik) risk faktörleri	7
2.3.2. Bebeğe ait risk faktörleri	10
2.3.3. Çevresel faktörler	11
2.4. Etyoloji	11
2.5. Patogenez	16
2.5.1. Transplasental yol	16
2.5.2. Assendan yol	16
2.5.3. Doğum sırasında enfeksiyon kazanma	17
2.5.4. Doğum sonrası enfeksiyon kazanma	17
2.5.5. Yenidoğanın immün sistemi	17
2.6. Klinik Bulgular	17
2.6.1. Isı düzensizliği	18
2.6.2. Deri bulguları	18
2.6.3. Kardiopulmoner bulgular	18
2.6.4. Gastrointestinal sistem bulguları	19
2.6.5. Santral sinir sistemi bulguları	19
2.7. Tanı	19
2.7.1. Spesifik tanısal laboratuvar testleri	20
2.7.2. Nonspesifik yardımcı tanısal testler	21
2.8. Tedavi	23
2.8.1. Antibiyotik tedavisi	23
2.8.2. Destek tedavisi	26
2.9. Korunma	26
3. Gereç ve Yöntem	28
4. Bulgular	30
5. Tartışma	38
6. Sonuçlar	47
7. Kaynaklar	50

SİMGELER ve KISALTMALAR

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
ELBW	: Son derece düşük ağırlıklı bebek
EMR	: Erken membran rüptürü
ENS	: Erken neonatal sepsis
GBS	: Grup B streptokoklar
GNS	: Geç neonatal sepsis
HE	: Hastane enfeksiyonu
KNS	: Koagülaz negatif stafilokoklar
LBW	: Düşük ağırlıklı bebek
MRSA	: Metsiline dirençli Staphylococcus aureus
MV	: Mekanik ventilasyon
NICU	: Neonatal intensive care unit
PM	: Prematürite
TPN	: Total parenteral nutrition
WBC	: Beyaz küre sayısı
YYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR

	<u>Sayfalar</u>
Tablo 1. Doğum tartısına göre nozokomial enfeksiyon sıklığı	5
Tablo 2. Yenidoğan sepsisinin özellikleri	6
Tablo 3: Neonatal sepsis risk faktörleri	7
Tablo 4. Yenidoğan sepsisinde anne ve bebeğe ait risk faktörleri	8
Tablo 5. Yenidoğan sepsisine yol açan mikroorganizmalar	12
Tablo 6. Yenidoğan sepsisinde önerilen ampirik tedaviler	24
Tablo 7. Kan kültürü (+) olgularda mikroorganizmaların dağılımı	33
Tablo 8. Olguların kültür antibiyogram direnç oranları	34
Tablo 9. Sık kullanılan antibiyotiklere mikroorganizmaların direnç oranları	37
Tablo 10. Mikroorganizmaların risk faktörlerindeki ve ölüm oranlarındaki dağılımı	37

ŞEKİLLER

	<u>Sayfalar</u>
Şekil 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı	30
Şekil 2. Hastaların gestasyon haftasına göre dağılımı	31
Şekil 3. Hastaların doğum tartısına göre dağılımı	31
Şekil 4. Mikroorganizmaların temel özelliklerine göre dağılımı	32
Şekil 5. Olgularda üreyen mikroorganizmaların dağılımı	33

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğan sepsisi, doğumu izleyen ilk 28 günlük süre içinde görülen kan kültürü pozitifliği ile karakterize sistemik ve yaygın bir enfeksiyondur. Sepsis, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporlarına göre her yıl 3,9 milyon yenidoğan ölmektedir ve ölüm nedenlerinin başında enfeksiyonlar gelmektedir (1, 2). Bunların önemli bir kısmı Hastane enfeksiyonları (HE) olup; tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemini her geçen yıl artıran bir sağlık sorunu olarak dikkat çekmektedir. Hastanede sağlık bakımı alan hastalarda gelişen HE; hastanede kalış süresinin uzaması, mortalite ve morbiditenin artması, tedavi süresinin ve maliyetinin artması gibi sorunları da beraberinde getirmesi ile uzun süreden beri literatürlerde önemli yer tutmaktadır (3, 4).

Gelişmekte olanlar ülkeler grubuna giren ülkemizde konu ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar çok kısıtlıdır. Neonatoloji Derneği'nin 16 merkezi içeren çalışmasında (nozokomiyal sepsis ağırlıklı); ünitelerin sepsis sıklığı, risk faktörleri, etken mikroorganizmalar, mortalite, önlem ve alt yapı ile ilgili konular araştırılmıştır (5).

Yenidoğan sepsisinin spesifik klinik bulgusu olmayıp, özellikle erken dönemde çok belirsiz seyreder ve diğer enfeksiyon dışı neonatal sorunlardan ayırt edilmeyebilir. Bu nedenle sepsisin semptom ve bulguları belirginleşene kadar tedavinin geciktirilmesi halinde önlenebilir mortalitede artış görülebilir. Belirsiz ve hafif bulgular veya sadece risk faktörü varlığında antibiyotik başlamaksa gereksiz tedaviye yol açabilir. Düşük insidanslı olmasına rağmen yüksek riskli bir hastalık olan sepsiste gereğinden fazla sayıda hastaya tedavi başlamak göreceli olarak uygun bir davranış olabilir. Sonuç olarak kanıtlanmış her sepsisli hastaya karşılık 11–23 enfekte olmayan yenidoğan, yoğun bakım servislerinde tedavi edilmektedir (6). YYBÜ'de sepsis ön tanısı veya şüphesiyle hastalar sık sık yatırılıp takip edilmektedir. Nonspesifik klinik bulgu ve/veya perinatal/neonatal risk faktörü olan yenidoğanlarda sepsis tanısını ekarte etmek gerekir (7). Kan dolaşımı enfeksiyonlarının erken tanısı ve uygun tedavi edilmesi klinik açıdan önemlidir. Kan kültürleri şüpheli enfeksiyon vakalarında mikrobiyal etyolojiyi tanımladığı gibi tedavinin yönlendirilmesinde de rol oynar. Yalancı pozitif kan kültürleri klinik olarak yorumlamada hatalara yol açmakta, uygunsuz antibiyotik kullanımına, ilave laboratuvar testlerine, uzun süreli hastanede kalışa ve maliyet artışına sebep olmaktadır. Bunun için kültür sonuçları çıkana kadar uygun ampirik antibiyotik

kullanımına, sepsis tanısına yardımcı olabilecek laboratuvar testlerine ve risk faktörlerine gereksinim duyulmaktadır.

Çalışmamızda, YYBÜ’ümüzde 2011–2013 yılları arasında enfeksiyon şüphesiyle yatırılıp kan kültürü pozitif hastalarda üreyen etkenleri, antibiyotik dirençlerinin saptanması, ampirik antibiyotik kullanımı, risk faktörleri, mortalite-morbidite oranları ve laboratuvar parametreleri ile retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlamalar

Yenidoğan dönemi, doğumu izleyen 4 haftalık süreyi kapsar. Yenidoğan bebek, doğumu izleyen dakika, saat ve günlerde vücudunun hemen tüm sistemlerini içeren biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler ile ortama uyum göstermeye başlar. Başta preterm ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebekler (LBW) olmak üzere birçok yenidoğan dış ortama uyum güçlüğünün olması prenatal, natal ve postnatal dönemdeki olumsuz etkenler ile birlikte morbidite ve mortalitenin yüksek olmasına neden olmaktadır.

Enfeksiyon; normalde steril olan vücut dokuları, sıvıları veya vücut boşluklarının patojenik organizmalarca invazyonu ile meydana gelen patolojik bir süreçtir (8).

Sepsis; konağın bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyona verdiği sistemik enflamatuvar yanıttır. Sepsis olgularının yarısından sorumlu olan yenidoğan sepsisi ise yaşamın ilk 28 gününde enfeksiyon etkeninin konağa invazyonu sonucu ortaya çıkan ve genellikle pozitif kan kültürü ile karakterize sistemik bir enfeksiyondur (9, 10).

Antimikrobiyal tedavideki ilerlemelere, neonatal yaşam desteğindeki gelişmelere ve perinatal risk faktörlerinin tanınmasına rağmen yenidoğan sepsisi hala önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yenidoğan sepsisi yıkıcıdır ve kurtulan bebeklerde merkezi sinir sistemi tutulumu, septik şok veya hipoksemiye bağlı olarak nörolojik sekel gelişme olasılığı yüksektir (11).

2.2. Sınıflandırma

Klasik olarak bulguların ortaya çıkış zamanına göre yenidoğan sepsisi erken neonatal sepsis (ENS) ve geç neonatal sepsis (GNS) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. ENS yaşamın 7. gününden önce, GNS yaşamın 7–30. günleri arasında ortaya çıkan sepsistir (12, 13, 14). Günümüzde neonatal sepsisin üçüncü kategorisi olarak 30. günden taburculuğa kadar geçen süre için çok geç neonatal sepsis terimide kullanılmaktadır (13, 15).

2.2.1. Erken neonatal sepsis

ENS’de maternal, obstetrik komplikasyonlar ve Prematürelilik (PM) başlıca risk faktörleridir. Bunlardan en önemlileri erken membran rüptürü (EMR), koryoamnionit, doğum

esnasında ve öncesinde annede mevcut olan enfeksiyonlar, travmatik doğum, PM ve düşük doğum ağırlığıdır. Çeşitli patojen mikroorganizmalar ve vajina florası membranların rüptürü ile birlikte fetüs ve amnion sıvısına geçer (16, 17). Patojen genellikle doğum kanalından kazanılır ve multisistemik tutulum gösterir. ENS'de klinik bulgu ve semptomlar genellikle yaşamın ilk 48 saati içinde görülür. ENS'ye en sık neden olan patojenler sırasıyla *Grup B streptokoklar (GBS)* ve *Escherichia coli*'dir. *Grup A, C ve G streptokoklar, Streptococcus viridans, Enterokoklar, Streptococcus pneumoniae*, tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* daha az sıklıkta görülen etken mikroorganizmalardır. ENS'ye yol açan etkenler arasında *Listeria monocytogenes*'in nadir görüldüğü bildirilmektedir. ENS'de vaka fatalite hızı % 10-20'dir (13, 14, 18, 19, 20).

2.2.2. Geç neonatal sepsis

GNS'de maternal obstetrik komplikasyonlar nadir olup bebeklerin çoğu matürdür. Mikroorganizma doğum kanalından, hastaneden veya toplumdan kazanılabilir. ENS'ye göre obstetrik komplikasyonlarla ilişkisi daha azdır. Multisistemik veya fokal tutulum görülebilir. *Koagülaz negatif stafilokok*'lar (KNS) son 20 yıldır GNS'nin en sık görülen ana etkeni haline gelmiştir. Bu durum gebelik yaşları ve doğum ağırlıkları düşük riskli popülasyonun ve bunları yaşatmak için uygulanan invazif işlemlerin artmasına bağlanmaktadır. *Staphylococcus aureus*'un GNS'nin önemli bir etkeni olmaya devam ettiği ve günümüzde *stafilokok*'lardaki metisilin direncide giderek önem kazanmaktadır. *Enterokok*'larda GNS'nin başlıca etkenlerindendir. GNS'ye yol açan *GBS*'lar doğum sırasında vertikal olarak alınabilecekleri gibi hastanede el teması ile de bulaşabilir. Gram negatif organizmalar, GNS'nin nedeni olarak geçmişe göre daha az görülmektedir. Bunlar arasında en sık rastlananlar *Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas* ve *Serratia* türleri olup çoklu antibiyotik direnci gösterebilirler ve kural olarak hastanede kazanılırlar. Fungal enfeksiyonlar, özellikle *Candida* ve *Aspergillus*'a bağlı olanlar hastanede kazanılan enfeksiyonlarda patojen olarak giderek daha sık görülmektedir. GNS'de vaka fatalite hızı %5-10'dur (13, 18, 21, 22).

Nozokomial sepsis, GNS grubu içinde yer alır. Ortalama başlangıç yaşı postnatal 2-3. haftalardır (23). Nozokomiyal enfeksiyonlar (NE) önlendiğinde GNS'nin azalması beklenir. NE'nin önlenmesi için el yıkama kurallarının uygulanması, bebeğin erken beslenmesi, dikkatli cilt bakımı verilmesi, damar girişimlerinin azaltılması, kateterizasyon ve ventilasyon sürelerinin mümkün olduğunca azaltılması gerekir (24). NE için risk faktörleri preterm doğum, düşük doğum tartısı, invazif girişimler, vasküler kateter veya ventriküler shunt

takılması, lipid emülsiyonlarıyla parenteral beslenme, endotrakeal entübasyon, geniş spektrumlu antibiotiklerin sık kullanımı ve hastanede kalış süresinin uzamasıdır. Doğum tartısı 1500 gramın altında olan çok düşük doğum tartılı (ELBW) yenidoğanlarda yapılan geniş Kohort çalışmasında nozokomial enfeksiyon sıklığı % 20–25 arasında bulunmuştur (23). NE'lerin % 93'ü 1500 gramın altındaki yenidoğanlarda görülür (25). Gestasyonel yaş ve/veya doğum tartısı azaldıkça sıklık artmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Doğum tartısına göre Nozokomial Enfeksiyon sıklığı (25).

Doğum tartısı		Nozokomial enfeksiyon sıklığı
401–750	gr	% 43
751–1000	gr	% 28
1001–1250	gr	% 15
1251–1500	gr	% 7

2.2.3. Çok geç neonatal sepsis

Çok geç sepsisli bebekler genellikle PM ve ELBW olup, doğumdan sonra haftalarca hastanede izlenip tedavi edilmiş bebeklerdir. Enfeksiyon hastaneden veya nadiren toplumdan kazanılır. Multisistemik veya fokal tutulum görülebilir. Çok geç neonatal sepsiste fatalite hızı % 5'in altındadır. Genellikle etkenler *KNS* ve kandida türleridir (13, 18, 26).

Tablo 2. Yenidoğan sepsisinin özellikleri (13, 19).

Başlangıç	Geçiş	Risk faktörleri	Etken patojenler	Mortalite (%)
<u>Prenatal</u>	Transplasental Asendan	Annede enfeksiyon EMR	HIV, TORCH Sifiliz	
<u>Erken sepsis</u> (<7 gün)	Annenin genital bölgesinden	EMR PM Erkek cinsiyet Septik/travmatik doğum Fetal Anoksi	E.coli, GBS, Klebsiella, L.monocytogenes, Enterococcus türleri, Diğer enterik Gram negatif bakteriler	% 10–20
<u>Geç sepsis</u> (7-30 gün)	Hastane kaynaklı	Annede enfeksiyon Katater Entüasyon Ventilasyon Cerrahi Kolonize el teması Kontamine malzeme	ENS etkenleri S.aureus KNS P.aeruginosa Candida türleri	% 5–10
<u>Cok geç sepsis</u> (>30 gün)	Hastane kaynaklı	Katater İleri PM BPD Kısa barsak sendromu Konjenital anomali Antibiyotik alımı	S.aureus KNS P.aeruginosa Candida türleri Dirençli gram negatif bakteriler	< % 5

2.3. Epidemiyoloji

Yenidoğanların sepsise yatkınlığı multifaktöriyeldir. Humoral, fagositik ve hücrel immünitedeki immatürasyonu da içerir. Ayrıca hipoksi, asidoz ve metabolik dengesizlikler neonatal konakçı savunmasını bozar (27, 28). Yenidoğan sepsisi görülme oranı perinatal risk faktörlerine, prenatal bakıma ve ekonomik standartlara göre değişir. Gelişmiş ülkelerdeki sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 2–4 iken bu oran tüm dünyada 1000 canlı doğumda 10’a kadar çıkabilmektedir. Sepsis insidansı gebelik yaşıyla ters orantılı olarak artar ve ELBW’lerde görülme oranı % 30’ları bulabilir. Sepsis mortalitesinin oranı enfeksiyon etkenine göre değişmektedir. Bu oran gram (-) bakteriler ve fungal enfeksiyonlarda % 30’ların üstüne çıkarken, gram (+) bakterilerin neden olduğu sepsiste % 10’lar civarındadır (27). Antibiyotiklerin kullanıma girmediği yıllarda yenidoğan sepsisinin mortalitesi % 90’lardayken, antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle bu oran % 10’lara kadar inmiştir. Bununla birlikte neonatal sepsis insidansı ve mortalitesi son 10 yılda azalmamış, hatta yeni geliştirilen yaşam destek teknikleriyle küçük PM’lerin ve diğer riskli bebeklerin yaşam

olasılıklarının artması, neonatal sepsisin yenidoğan bebeklerde daha sık görülmesine neden olmuştur (29, 30). Tabloda risk faktörü varlığında kanıtlanmış neonatal sepsis insidansı verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Neonatal sepsis risk faktörleri (32).

Risk faktörü	Kanıtlanmış sepsis insidansı
EMR > 18 saat	% 1
Annede GBS (+) (profilaksi almadan)	% 0,5–1
Annede GBS (+) (profilaksi alırsa)	% 0,2–0,4
Annede GBS (+) ve EMR, ateş veya preterm	% 4–7
Koriyoamnionit	% 3–8
GBS (+) ve koriyoamnionit	% 6–7
EMR ve preterm	% 4–6
EMR ve düşük Apgar skoru	% 3–4

Herhangi bir risk faktörü bulunmayan miadında doğmuş yenidoğanlarda ENS hemen hemen olanaksızdır (21). Perinatal enfeksiyon için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Yenidoğan sepsisinde tanı koymak oldukça zor olduğundan bu risk faktörlerinin önceden belirlenmesi tanıya yaklaşımda önem kazanır (11, 26). Bu risk faktörleri maternal (obstetrik), neonatal ve çevresel olarak üç ana başlık altında sınıflandırılabilir (Tablo 4).

2.3.1. Maternal (Obstetrik) risk faktörleri

Risk faktörlerinin yenidoğan sepsis olasılığını ne kadar arttırdığı en iyi vajinal GBS kolonizasyonu olan gebe kadınlarda gösterilmiştir (11). Annenin GBS ile kolonize olması durumunda yenidoğan sepsisi riski % 0,5–2 arasında iken, PM doğum söz konusu ise bu risk % 15’in üzerine çıkmaktadır (25).

2.3.1.1. Erken membran rüptürü

EMR doğumdan önce amniyotik suyun gelmesi, uzamış EMR ise amniyotik suyun gelmesi ile doğumun gerçekleşmesi arasındaki sürenin 18 veya 24 saatten uzun olmasıdır (31). PM doğum ile birlikte EMR’de varsa sepsis insidansı % 10’lara kadar çıkar. EMR hikayesi olan yenidoğanın 5. dakika Apgar skoru 6’nın altında ise kanıtlanmış sepsis insidansı % 3–4 iken şüpheli sepsis insidansı % 6–10’dur (32, 33).

Tablo 4. Yenidoğan sepsisinde anne ve bebeğe ait risk faktörleri (21).

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

2.3.1.2. Korioamnionit

Membran yırtılması ile doğuma kadar geçen süre korioamnionit gelişim riski ile direkt olarak ilişkilidir. Annede 38°C ve üzerinde ateş ile birlikte; annede taşikardi, fetal taşikardi, uterusu hassasiyet, maternal lökositöz veya kötü kokulu vajinal akıntı bulgularının en az ikisinin olması ile tanı konulur (14, 35, 36). Enfekte amniyotik sıvı kültürlerinde *ureaplasma spp.*, *mycoplasma spp.*, *GBS*, *E. coli*, *Enterococ* gibi bakteriler üretilmiştir. Kültürler genelde

polimikrobiyaldır. Koriyoamniyonit varlığında neonatal sepsis insidansı diğer risk faktörlerinin varlığına göre % 3'ten % 20'ye kadar çıkabilir. Neonatal mortalitede ise 4 kat artış görülür (11, 18, 36).

2.3.1.3. Erken doğum

Erken doğumun birçok nonenfeksiyöz nedeni olsa da her zaman bakteriyel enfeksiyon olasılığı akılda tutulmalıdır (11). Çünkü PM doğumların ve EMR'nin etyolojisinde intrauterin enfeksiyon rol oynar. Gelişmekte olan enfeksiyonun üretimini tetiklediği sitokinler ve prostaglandinler uterus kontraksiyonlarına yol açarak erken doğuma neden olur (37).

2.3.1.4. Maternal ateş

Koriyoamniyonit bulgusu olsa da olmasa da maternal ateş varlığında neonatal sepsis riski artmaktadır. Sepsis riski maternal ateş 37,5°C'nin üzerine çıktığında 4 kat artarken 38°C'nin üzerinde risk 10 kat artmaktadır (11, 18).

2.3.1.5. Annenin GBS ile kolonizasyonu

Hamile kadınların genital veya alt gastrointestinal kanalından alınan örneklerin % 5–40'ında GBS izole edilebilir. GBS ile kolonize kadınlardan doğan bebeklerde vertikal bulaş % 70'lere kadar ulaşabiliyor. Selektif intrapartum antibiyotik profilaksisinin yapılmadığı dönemlerde komplikasyonsuz gebeliklerde yenidoğan sepsis insidansı % 1–2 iken intrapartum kemoproflaksi ile bu oran % 0,2–0,6'lara kadar inmiştir. Ancak aynı düşüş geç başlangıçlı GBS sepsisi için geçerli değildir (11, 14, 18, 36, 38).

Annede idrar yolu enfeksiyonu ve asemptomatik bakteriüri varlığı PM doğum ve/veya koriyoamniyonit riskini artırarak neonatal sepsis riskinide artırır (43). Annenin düşük sosyoekonomik düzeyi, PM doğumu ve intrauterin gelişme geriliğini arttırarak yenidoğanda sepsis ve enfeksiyon riskini yükseltir (20). Siyah ırktan annelerin bebeklerinde sepsis olasılığı, Asya kökenli annelerinkinden daha düşüktür (20, 44).

Bunların dışında cinsel yolla bulaşan hastalıkların bulunması, gebelik öncesi var olan kronik hastalıklar, genital sistem anomalileri, malnutrisyon, annede preeklampsi, HELLP sendromu, hipertansiyon, polihidroamnios ve çoğul gebelik maternal risk faktörleri arasındadır (45).

2.3.2. Bebeğe ait risk faktörleri

2.3.2.1. Prematürite ve düşük doğum ağırlığı

Sepsis için en önemli risk faktörü PM'lik ve düşük doğum ağırlığıdır. 36 haftanın altındaki bebeklerde sepsis riski term bebeklere göre yaklaşık 5 kat artmıştır (40). Doğum tartısı düştükçe sepsis riskide aynı oranda artış göstermektedir. Bu durum, kısmen transplental olarak anneden bebeğe geçen IgG yapısındaki antikorların azlığı ve bebeğin immatür immün sistemi ile ilişkilidir. Doğum tartısı > 2500 gr 1000 canlı doğumda 1 sepsis vakası görülürken bu oran < 1000 gr bebeklerde 26'ya kadar çıkmaktadır. Aynı şekilde enfekte bebeklerin mortalite oranı da doğum tartısı düştükçe artmaktadır. > 2500 gr doğan bebeklerde mortalite % 3 iken ELBW'lerde mortalite % 90'ları bulmaktadır (11). Çünkü erişkin ile karşılaştırıldığında yenidoğanda ve özellikle PM'lerde immün sistemin hücresel ve humoral komponenti sayısal ve fonksiyonel olarak zayıftır (41).

2.3.2.2. Cinsiyet

Cinsiyet açısından term bebeklerdeki sepsis sıklığı erkek bebeklerin aleyhine artmıştır. Kesin nedenleri bilinmese de erkeklerde 4 kat daha fazla sepsis görülmektedir (18, 42). Fakat bu fark ELBW'de bu kadar belirgin değildir (14). Erkek bebeklerdeki bu eğilimin nedeni belli değilse de X kromozomu üzerinde bulunan, timus fonksiyonlarını, immünglobulin sentezini düzenleyen bir gen üzerinde durulmaktadır. Kızlarda bu genin çift olmasının enfeksiyonlara karşı koruyucu rol oynadığı ileri sürülmektedir (46).

2.3.2.3. İntrapartum ve postpartum yapılan girişim ve uygulamalar

Biberonla beslenmenin enfeksiyon için predispozan risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Endüstriyel süt formüllerinde, anne sütünde bulunan ve gram (-) enterik basillere karşı lokal gastrointestinal koruyucu etkisi olan bakteriyel aglütininer ve demir bağlayıcı protein bulunmaz. Ayrıca formülle mamalardan farklı olarak anne sütü immünolojik korumada rol oynayan immünglobülinler, makrofajlar ve lenfositler içerir (20, 44).

Daha önceden kullanılan antibiyotikler, hastanede uzun kalış süresi, yoğun bakımda bir hemşirenin çok sayıda bebeğe hizmet vermesi, endotrakeal tüp, intravasküler kateter bulunması, ventriküloperitoneal şant gibi araçların kullanılması, kontamine parenteral sıvılar ve lipid emülsiyonları da enfeksiyon riskini artırır (14, 21, 44).

2.3.2.4. Diğer nedenler

Perinatal asfiksi, resusitasyon, konjenital immün yetmezlik, aspleni, çoğul gebelik, invazif girişimler, hastanede uzamış yatış süresi, personel yetersizliği, bakım eksikliği, obstrüktif üropati ve meningomiyelose gibi konjenital malformasyonlar da risk faktörleri arasındadır (47).

2.3.3. Çevresel faktörler

Bu faktörler genellikle GNS ya da NE'ye neden olurlar. Yenidoğan ilk kez doğum sırasında doğum kanalının florası ile karşı karşıya kalır. Doğumdan sonra ise yenidoğanlar enfeksiyöz ajanlara hastanede ya da toplumda maruz kalmaktadır. Postnatal enfeksiyonlar, hastane personeli (özellikle YYBÜ çalışanları), anne veya diğer aile bireylerine direkt temas sonrası meydana gelebilir. Postnatal enfeksiyonların en sık konağı sağlık personelinin kontamine elleridir.

2.4. Etyoloji

Neonatal sepsisten sorumlu mikroorganizmalar ülkeden ülkeye, aynı ülke içinde ve aynı kliniklerde de zamanla farklılık gösterebilir. Etyolojik ajanlarda zamanla görülen bu değişimin başlıca sebebi antibiyotiklerin keşfi ve LBW'lerin yaşatılmasıdır (27). Ayrıca hastanın yaşı, yenidoğanın immün durumu, altta yatan hastalık, enfeksiyonun anneden, toplumdan veya hastaneden kazanılmış olmasına göre değişiklik gösterir.

Son 75 yılda devam eden süreyans çalışmalarında neonatal sepsise neden olan mikroorganizmalarda değişiklikler saptanmıştır. 1930'larda ve 1940'larda *GBS* daha fazla görülürken, bunun yerini 1950'lerde *E.coli* almıştır. 1950'lerin sonunda ve 1960'ların başında *S.aureus* sepsisi salgınları görülmüştür. 1960'ların sonunda *E.coli* yeniden ortaya çıkmış, daha sonra da yeni tanımlanan patojen olarak *GBS* ortaya çıkmıştır. 1970'lerde *GBS*'ye bağlı neonatal sepsisler artarak sıklık bakımından *E.coli*'nin yerini almıştır (13).

Yenidoğan sepsisinde çok çeşitli bakteriyel ajanlar sorumlu olsa da geçtiğimiz son 30 yılda *GBS*, ESN'nin en sık görülen nedeni olmuştur. *E.coli*'nin prevalansı azalmasına rağmen neonatal sepsisin ikinci en sık etkeni ve en sık rastlanan gram negatif etken olarak önemini korumaktadır. Bu bakteriler genellikle annenin vajinal ve/veya rektal florasından kazanılır. Grup A, C ve G streptokok, *S.viridans*, enterokoklar, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*,

L.monocytogenes daha az görülen etkenlerdir. *S. aureus*, *Klebsiella*, *KNS* ve *enterobakter* türleri ENS'nin nadir etkenleri arasında bulunur (13, 18, 19, 48, 49).

Tablo 5. Yenidoğan sepsisine yol açan mikroorganizmalar (25).

<u>Gram pozitif aerobik bakteriler</u>	Stafilococcus aureus Koagülaz negatif stafilokoklar Grup B streptokoklar C, A, G, D grubu streptokoklar Streptococcus viridans Streptococcus pneumoniae Listeria monocytogenes Neisseria meningitidis
<u>Gram negatif aerobik bakteriler</u>	Escherichia coli Klebsiella türleri Pseudomonas aeruginosa Salmonella türleri Citrobakter türleri Gardnerella vaginalis
<u>Anaerob bakteriler</u>	Bacterioides fragilis Clostridium perfringes Clostridium septicum Clostridium sordelli
<u>Diğer</u>	Borrelia burgdorferi Mantarlar Virusler

Son çalışmalarda gelişmekte olan ülkelerde ENS'de daha fazla izole edilen patojenin *Klebsiella* türleri olduğu, bunu sırasıyla *S. aureus* ve *E. coli*'nin izlediği tespit edilmiştir. ENS'de gram (-) bakterilerin gram (+)'lere oranının 2:1 olduğu, çok erken sepsiste bu oran 1.4:1 olduğu bildirilmiştir (52).

Yenidoğan sepsisinde yeni ortaya çıkan ve giderek önemi artan patojen *S.epidermidis*'tir. *S.epidermidis*'in giderek artan izolasyon sıklığı, immun sistemi gelişmemiş LBW'lerde çoğul geniş spektrumlu antibiyotiklerin ve invaziv vasküler girişim araçlarının kullanımıyla örtüşmektedir (50). Ülkemizde yapılan çalışmalarda gelişmiş ülkelerde rapor edilenin aksine ENS'de *GBS*'lerin en sık görülen patojenler arasında yer almadığı, bunun yerine *Klebsiella* türleri ve *S. sepidermidis*'in sık görüldüğünü göstermektedir (51).

KNS'lar *GNS*'nin en sık görülen etkenidir (13, 22). Bunun nedeni gebelik yaşları ve doğum ağırlıkları düşük riskli popülasyonun yaşatılması ve bunlara uygulanan invazif işlemlerin artmasıdır (15, 22, 24). *S.aureus* ve *enterokok*'larda geç sepsisin başlıca etkenlerindendir. Gram (-) bakteriler, *GBS*'ler, *L.monocytogenes*, kandida ve aspergillus geç

sepsise neden olabilirler (1, 4). Ülkemizde yapılan çalışmalar da geç sepsiste en sık izole edilen patojenin *KNS*'lar olduğunu göstermektedir (51, 53).

Grup B streptokoklar (GBS): Erken sepsis etkeni olarak görülme sıklığının ülkeler arasında farklılık göstermesinde gebe kadınlarda vajinal kolonizasyonun, antikor düzeylerinin, kültür farklılıklarının ve suşların virulansının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (49). Yenidoğan sepsisi ve menenjitinin en önemli nedenlerinden biri *GBS*'dir. Erken neonatal *GBS* enfeksiyonları doğumu izleyen ilk hafta içinde ortaya çıkar ve insidansı 1000 canlı doğumda 0,6'ya kadar düşmüştür. Bu düşüşün en büyük nedeni peripartum kemoproflaksinin verilmesidir. Geç neonatal *GBS* enfeksiyonları doğumdan sonraki altı gün ile üç ay arasında ortaya çıkıp, insidansı 1000 canlı doğumda 0,4–0,5 arasında değişir ve bu durum son 20 yıl içinde değişim göstermemiştir (54, 55). Annenin genitoüriner sisteminde bulunan patojen karekterdeki bakteri intrapartum veya neonatal dönemin hemen başında vertikal yolla bebeğe kolonize olur (56). Hamile kadınların % 5–40'ının genital ve/veya alt gastrointestinal kanalından alınan örneklerden *GBS* izole edilebilir. Bu kolonize gebelerden doğan bebeklerde vertikal bulaşma oranı % 20–70 arasında değişir. Annedeki yoğun kolonizasyonla birlikte bebekte invaziv erken hastalık gelişme riski artar. Yoğun bir şekilde kolonize olan bebeklerde ENS ve GNS riski de artmıştır. Geç sepsiste neonatal nozokomiyal yayılım da söz konusudur. Sağlık personelinin yetersiz el yıkaması ve kalabalık ortamlar nozokomiyal yayılımda önemli etkenlerdir (38). Annelerdeki kolonizasyon düşük sosyoekonomik statü, üçten fazla hamilelik sayısı, rahim içi araç kullanılması, cinsel aktivite, 20 yaş altında ve menstruel siklusun ilk yarısında yüksek orandadır. Kolonize kadınlardan doğan bebeklerde erken sepsis için risk faktörleri ise 38°C'nin üstünde maternal ateş, 18 saatten fazla süren EMR, önceki bebekte *GBS* enfeksiyonu hikayesi, erken doğum (< 37 hafta), membranların 37. haftadan önce açılması ve maternal *GBS* bakteriürisidir. Bakteriüri genital kanaldaki bakteri kolonizasyonun yüksek olduğunun bir göstergesidir (11).

Yaşamın ilk yedi gününde ortaya çıkan erken *GBS* enfeksiyonunun üç major klinik prezantasyonu mevcuttur. Bunlar genelde ilk 27 saatte belirti vermeye başlayan sepsis, pnömoni ve menenjittir. Yaşamın ilk haftası ile 3. ayında görülen geç hastalığın ortalama başlangıç yaşı 24 gündür. Bakteriyemi ile birlikte menenjitin olması en sık klinik prezantasyondur. Ayrıca kemik, eklem, selülit, adenit, otit, endokardit veya derin yerleşimli apseler gibi fokal enfeksiyonlarda görülür (57).

***Escherichia coli*:** Dış ortamda yaygın olarak bulunan, normal bağırsak florasının hakim elemanlarından olup yenidoğanda bakteriyemi ve sepsisin en önemli nedenlerindendir. Ortalama insidansı 1000 doğumda 1–2 civarındadır. *E.coli* basilleri *enterobacteriaceae* ailesinden gram (-) fakültatif anaerob mikroorganizmalardır (36). Gram (-) enterik basiller arasında *E.coli* son 60 yılda en sık rastlanan etkidir (44). Koliform bakteriler annenin doğum kanalında bulunurlar ve yenidoğan bebeklerin çoğu bu bakterilerle kolonize olur. Son derece kompleks bir antijenik yapıya sahip olan *E.coli*, bir çok değişik tipte somatik (O), flagella (H) ve kapsül (K) antijenine sahiptir (58). Oldukça karışık antijenik yapısı olan *E.coli*'nin K1 polisakkarid kapsülüne sahip suşları enfeksiyonların çoğundan sorumlu tutulmaktadır. K1 antijeni varlığı invazif hastalık varlığını gösterdiği gibi kötü prognozun da göstergesidir. K1 serotipi ile kolonize kadınlardan doğan yenidoğanların 3 günlükken kolonize oldukları gösterilmiş ve bunlarında yaklaşık % 0,5'inde invazif hastalık tablosu gelişmiştir. *E.coli* sepsislerinde en sık görülen, en şiddetli sepsislere neden olan ve *E.coli* menenjitlerinin % 75'ten fazlasından sorumlu tutulan K1 serotipidir. Bunun tahmin edilen nedeni K1 serotipin klasik kompleman yolunu aktive edememesidir. Bu nedenle K1'e karşı olan korunma antikor bağımlı alternatif yol aktivasyonuna bağlıdır. K1 kapsülü zayıf immunojen olduğu için yenidoğanda maternal kökenli antikor varlığı da söz konusu değildir (11, 27, 57, 59).

***Listeria monocytogenes*:** Aerop ve fakültatif anaerop, spor oluşturmayan 0,5–2 µm uzunluğunda gram (+) bir basildir (15). Yenidoğan listeryozunun insidansı 10.000 canlı doğumda 1,3 olarak bildirilmiştir. *L.monocytogenes*'in 13 veya daha fazla serotipi olupen sık hastalık nedeninin tip 1B ve 4B olduğu bildirilmiştir. Erken başlangıçlı septisemik formu transplasental ya da doğum esnasında vajinal yolla bulaşır. Obstetrik komplikasyon, PM, düşük doğum ağırlığı ve mekonyumlu doğum ile ilişkilidir. Maternal kültür genelde pozitifdir ve ortalama birinci veya ikinci günlerde ortaya çıkar. Genelde menenjitin eşlik ettiği erken hastalığın mortalitesi % 30'un üzerindedir. Geç başlangıçlı (> 5. gün) formu menenjitik form olarak da bilinir ve ortalama 14. günde ortaya çıkar. Maternal kültürü negatif, komplikasyonsuz gebelikten doğan, normal doğum tartılı term bebeklerde pürülan menenjitile ortaya çıkar. *L.Monocytogenes* tipleri içerisinde en sık menenjite neden olan tip IVb'dir. *Listeria* menenjiti olgularından % 80'inde bu tip izole edilir. Nozokomiyal salgınlara neden olabilen geç neonatal hastalık uygun tedavi edilirse mortalitesi % 10–20'dir (11, 57, 60–62).

***Koagülaz negatif stafilokoklar*:** Avrupa ve Amerika birleşik devletlerinde neonatal sepsisin en büyük nedeni gram negatif mikroorganizmalar iken, 1980 ve 1990'lardan sonra

KNS en büyük grubu oluşturmuştur (63). *KNS*'lar cilt ve mukozaların normal florasında bulunur ve preterm yenidoğanlarda hastane kaynaklı sepsisin en büyük nedenidirler (64).

Türkiye'de yapılan son çalışmalarda nozokomiyal sepsis etkeni olarak *KNS*'nın ilk sıralarda yer aldığı dikkat çekmektedir. Ülkemizde Ö. İlter ve ark. yaptığı bir çalışmada *GBS* erken sepsiste en sık görülen etken iken; geç sepsiste *KNS*'lar % 40'lık bir oranla etken olarak ilk sırayı almıştır (65, 66). Samancı ve ark. yaptığı çalışmada ise, erken sepsisteki en önemli etkenler *stafilokok*'lar iken, NE'de gram (-) enterik basiller ilk sırayı almıştır (67).

Bugün için birçok ünite neonatal bakteriyeminin en sık nedeni *KNS*'lerdir. Üçüncü seviye YYBÜ'de NE oranı diğer yoğun bakım ünitelerinden çok farklı değildir ve yaklaşık 100 taburcudaki 20 enfeksiyon şeklindedir (22). Hastanede kalış süresi arttıkça yoğun bakımdaki bebek nozokomiyal flora ile kolonize olmaktadır. Buda bebeği *KNS*, *enterokok*, metisiline rezistan suşlar da (MRSA) dahil olmak üzere *S.aureus* ve multi rezistan gram (-) enterik bakterilerle enfekte olma riskine maruz bırakmaktadır. YYBÜ'deki bakteriyemilerin % 50'den fazlasının sorumlusu *KNS*'lerdir. Bunların da % 80'ine yakın kısmı metisiline dirençlidir. Santral venöz kateter ve lipid infüzyonları *KNS* enfeksiyonları için önemli bir risk faktörüdür. *S.epidermidis* intravasküler kateterlerin üretiminde kullanılan sentetik yüzeyler üzerinde tutunabilir ve buralarda çoğalabilir bu nedenle bakteriyeminin devamlı kaynağını oluşturur (11, 27).

***Stafilococcus aureus*:** Genellikle geç sepsisin başlıca etkeni olup nadiren erken sepsise neden olurlar. Neden olduğu enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Deri lezyonlarının yaygın olması etkenle ilgili önemli ipucu verir. Diğer sepsis etkenlerine göre daha az sistemik enfeksiyon yapsa da kemik, eklem, deri, göbek enfeksiyonlarının en sık nedenidir. Kemik, eklem ve akciğerlere yerleşip çoğalarak hızlı bir seyir gösterir (68).

Gram (-) basiller hem erken hem geç sepsise neden oldukları için özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemi gittikçe artmaktadır. Sepsise neden olan türlerin çoğu normal bağırsak florasında bulunup, bağırsak dışı organlarda çoğalarak enfeksiyona neden olurlar. Bu türler arasında *Klebsiella*, *pseudomonas*, *serratia*, *proteus*, *citrobacter* ve *enterobacter* türleri sayılabilir. Gelişmekte olan ülkelerde de aynı etkenlere ek olarak *salmonella* ve *shigella* türleri de sepsis nedeni olmaktadır. Gram (-) basillerle meydana gelen sepsis fulminan seyirlidir ve özellikle pretemlerde mortalitesi ve morbiditesi yüksektir (69, 70).

Fungal enfeksiyonlar, özellikle *Candida* ve *Aspergillus*'a bağılı geç enfeksiyonlarda patojen olarak giderek daha sık görülmektedir. *Candida albicans* ve parapsilosis en sık rastlanan türlerdir. *Aspergillus* türleri sepsis benzeri bulgular verebilecekleri gibi invaziv dermatit gibi fokal enfeksiyonda yapabilir. Ortaya çıkış bulguları bakteriyel hastalıktan ayırt edilemediği gibi, bu funguslar potansiyel patojenler olarak değerlendirilip uygun tanısal girişimler yapılmalıdır (13).

2.5. Patogenez

Sepsis; bakteri, virüs, mantar, protozoa veya riketsiya enfeksiyonlarına verilen sistemik inflamatuvar bir yanıttır (50). Normalde fetus antenatal dönemde annenin genitoüriner sistem florasındaki mikroorganizmalardan fiziksel olarak sağlam zarlar aracılığı ile çok iyi korunmuştur. Ayrıca amniyotik sıvı içindeki lizozim, transferrin ve immunglobülinlerin özellikle *E.coli* gibi patojen bakteriler için bakteriyostatik özellikte olduğu gösterilmiştir (36, 57). Ancak tüm bu savunma mekanizmalarına rağmen patojen mikroorganizmalar fetus veya yenidoğana dört farklı yolla ulaşarak enfeksiyona neden olabilmektedir.

2.5.1. Transplasental yol

Klinik veya subklinik maternal enfeksiyona yol açan ajanlar hematojen transplasental geçişle fetusu gebeliğin herhangi bir döneminde enfekte edebilir. Genellikle viral ajanların geçişi bu yolla olurken maternal bakteriyemi ile fetusun enfeksiyonuna sık rastlanmaz. Plasental tropizm gösteren *Listeria* gibi bakteriler fetusu enfekte ederek spontan abortus, ölü doğum veya yenidoğan enfeksiyonlarına neden olabilir. Transplasental geçişle fetusu enfekte edebilen diğer bakteriler *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *E.coli* ve *Camphylobacter*'dir (11, 14).

2.5.2. Assendan yol

Annenin genital traktusunda kolonize olan mikroorganizmalar, rüptüre membranlar yoluyla asendan olarak amniyona ve fetusa ulaşarak enfeksiyona yol açabilirler. Enfekte amniyotik sıvısında aspirasyonu ya da yutulmasıyla fetus enfekte olabilir. Enfeksiyonun ortaya çıkmasında PM, membran rüptür zamanı, patojenin virulansı ve maternal kökenli antikor varlığı etkili olabilir (11, 14, 36).

2.5.3. Doğum sırasında enfeksiyon kazanma

Yenidoğan aerobik ve anaerobik organizmalarla kolonize doğum kanalından geçiş sırasında kolonize olup enfekte olabilir. Ayrıca vajinal sekresyonların aspirasyonu veya yutulması ile bir iki gün sonra bakteriyemi veya pnömoni gibi enfeksiyon bulguları gelişebilir. Doğum sonrası resüsitasyon, entübasyon veya umbilikal kateterizasyon yapılırsa risk daha fazladır. *GBS*, *E.coli* ve *N.gonorrhoeae* ile enfeksiyonda bu tür işlemler önemlidir (11, 14, 71, 72, 73).

2.5.4. Doğum sonrası enfeksiyon kazanma

Geç sepsis ve nozokomiyal sepsiste önem kazanan bu bulaş yolunda kaynak anne, aile üyeleri, hastane personeli veya kontamine malzemeler olabilir. Hastanede yatan yenidoğanlardaki postnatal enfeksiyonun en önemli kaynağı sağlık personelinin elleriyle olan kontaminasyondur (11, 14). Yenidoğanın immün sistemi enfeksiyonun gelişmesinde önemlidir. Özellikle PM bebeklerde daha ağır olmak üzere hem nonspesifik hem de spesifik bağışıklıkta eksiklikler söz konusudur (14, 74).

Deri ve mukozalar mikroorganizmalar için doğal ve önemli bir bariyerdir. Ancak PM'ler başta olmak üzere yenidoğanlarda epidermal bariyerdeki immatüriteden dolayı enfeksiyon riski yüksektir. Enfeksiyon nedeniyle yenidoğan ölümlerinin yaklaşık yarısı epidermal bariyer fonksiyonunun bozuk olduğu ilk haftada görülür. Derinin olgunlaşması postnatal yaşa ve gestasyon haftasına bağlıdır. PM'lerde bariyer maturasyonu 2-4 haftayı bulurken çok küçük bebeklerde 8 haftayı bulabilir (75).

2.4.5. Yenidoğanın immün sistemi

Yenidoğan sepsisin patogenezi multifaktöriyel olup, intrauterin çevre, konağa ait faktörler, çevresel faktörler ve patojene ait özellikler enfeksiyonda rol oynar. Yenidoğanların humoral, fagositik ve hücreli immünitesindeki immatürasyon sepsise yatkınlık sağlar. Ayrıca hipoksi, asidoz ve metabolik dengesizlikler neonatal bebeğin savunmasını bozar (13, 76).

2.6. Klinik Bulgular

Yenidoğan sepsisinde semptom ve bulgular genellikle nonspesifiktir. Sepsis bulguları çok değişken olabilmekle birlikte bazen iyi gitmekte olan bir yenidoğanda saptanan anormal bir bulgu sepsis belirtisi olabilir. Nadiren bir sisteme özgü bulgular görülebilirken sıklıkla

multisistemik bulgular tabloya hakim olur (13,18). İlk fark edilen bulgular genellikle yenidoğanın aktivitesinde azalma, iyi emmeme ve genel durum bozukluğudur. En sık görülen bulgular ise letarji, vücut ısı dengesizliği, abdominal distansiyon olup daha tehlikeli olanlarda apne, konvülziyon, hipotansiyon ve şok gibi hayatı tehdit eden bulgulardır (77).

2.6.1. Isı düzensizliği

Yenidoğan döneminde ateş rektal ısının 37,8°C ve üstünde olmasıdır. Enfekte olan yenidoğanların sadece % 50'sinde ateş olurken febril term yenidoğanların % 10'unda kültür (+) bakteriyel hastalık vardır (14, 78). Yenidoğan dönemindeki ateşin enfeksiyon dışında artmış çevre ısı, dehidratasyon, asfiksi, fototerapi, ilaç çekilmesi ve intraventriküler kanama gibi nedenleri de olabilir. Ateşin yüksekliği ile bakteriyel enfeksiyon arasında genelde bir ilişki vardır. 39°C'nin üstündeki ateşte sepsis olasılığı belirgin oranda artmaktadır. Ayrıca üçüncü gün ortaya çıkan ateşte bakteriyel enfeksiyon olasılığı birinci, ikinci ve dördüncü gün ortaya çıkan ateşten daha yüksek bulunmuştur (78). Tek ölçümde tespit edilen ateşte enfeksiyon olası değilken bir saat persiste eden ateşte sepsis her zaman düşünülmelidir. Septik term bebeklerde ateş daha çok görülürken, preterm bebeklerde hipotermiye daha fazla rastlanır. Ama çoğu bebekte geçici ısı kontrol güçlüğü olabildiği için ilk iki gün ortaya çıkan hipotermi nonspesifik bulgudur (18).

2.6.2.Deri bulguları

Siyanoz, cutis marmoratus, solukluk, peteşi, purpura ve açıklanamayan sarılık gibi bulgular ortaya çıkabilir. Deri üzerinde abse, sellülit, impetigo, omfalit veya granülom gibi lezyonlar bulunabilir. Derideki sklerem ise tehlikeli bir bulgudur (14, 21, 79).

2.6.3.Kardiopulmoner bulgular

Taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller dolum zamanında uzama (> 3 sn), aritmiler, hipotansiyon (genelde geç ortaya çıkar) ve şok görülebilir. Respiratuvar distress, septik yenidoğanların % 90'ında görülen en önemli semptomdur. Apne, taşipne veya oksijen ihtiyacında artmadan mekanik ventilasyon (MV) gerektirecek kadar ağır respiratuar distress sendromu (RDS) bulguları olabilir. İlk 24 saatte veya özellikle 1. haftadan sonra ortaya çıkan apnede sepsis düşünülmelidir. Çekilmeler, burun kanadı solunumu ve inlemeler de sepsise işaret edebilir (11, 14, 21).

2.6.4.Gastrointestinal sistem bulguları

Batın distansiyonu, emmede zayıflık, gastrik rezidü, gaitada gizli kan, kusma, ishal, ileus bulunabilir. Hepatomegali genelde intrauterin başlayan sepsislerde görülen bir bulgudur. Hem eritrosit yıkımına hem de bakteriyel endotoksinlere bağlı karaciğer disfonksiyonundan kaynaklanan direkt ve indirekt hiperbilirubinemi görülebilir (21).

2.6.5.Santral sinir sistemi bulguları

Letarji, tiz sesle ağlama, konvülziyon irritabilite, hipo veya hipertoni, huzursuzluk, fontanel bombeliği, tremor, hiporefleksi gibi bulgular saptanabilir.

Metabolik asidoz, kan glukozu regülasyonu bozukluğu (hiper-hipoglisemi) atakları görülebilir. Ayrıca artrit veya osteomyelit gelişenlerde ilk bulgu, ilgili ekstremiteyi hareket ettirememeye veya hareket esnasında ağlama olabilir (13, 33). Başlangıç döneminde genelde bir sisteme ait ve sınırlı semptomlar görülürken daha geç dönemlerde kardiyak, respiratuar, renal yetmezlik, pulmoner hipertansiyon, şok, karaciğer disfonksiyonu, serebral ödem ve tromboz, adrenal hemoraji ve/veya yetmezliği, kemik iliği disfonksiyonu (anemi, trombositopeni, nütropeni) ve yaygın damar içi pıhtılaşma tablosu görülebilir.

2.7. Tanı

Yenidoğanda sepsis için optimal tanı stratejilerinin tanımlanması zordur. Erken tanı konulması ve vaka atlanmaması hem mortalite hemde morbiditenin önlenmesi açısından önemlidir. Tanı ve tedavisine klinik bulgu veya semptomlara dayanarak karar verilir (12, 18). Sadece klinik bulgulara dayanarak sepsis tanısını koymak oldukça zor olduğu için çeşitli laboratuvar yöntemleri geliştirilmiştir. Sepsis tanısı için yapılması gereken, klinik ve laboratuvar bulgularını birlikte değerlendirerek karar vermektir. Maternal ve fetal risk faktörleri ile yada klinik olarak enfeksiyon düşünülen bir yenidoğanda sepsisin kesin tanısını koyan altın standart metod bakterinin santral bir vücut sıvısında tespit edilmesidir. Kesin tanı için bakteriler kan, beyin omurilik sıvısı (BOS), idrar, periton, plevra, eklem boşluğu veya orta kulak sıvıları yanında kemik iliği, karaciğer, dalak gibi dokulardan izole edilebilir.

Sepsisten şüphelenilen bir bebekte spesifik tanı testleri bir patojenin vücut sıvılarında varlığını göstermek, nonspesifik sepsis tarama testleri ise enfeksiyon riskini değerlendirmek için kullanılır. Sepsis tanısı için kullanılan tanısal testlerin güvenilirliğinin sınırlı olması ve

hızlı sonuç vermemeleri nedeniyle tedavi başlanması klinik tabloya göre yapılmalıdır. Ancak klinik şüphe olmasa da pozitif test sonuçları tedaviye başlanmasını gerektirir. Bu yüzden ideal tarama testinin negatif prediktif değeri ve pozitif prediktif değeri yüksek olmalıdır. Fakat her tarama testi için bunu söylemek mümkün değildir. En spesifik tanısal test olan kan kültüründe bir çok yanlış negatif sonuç nedeniyle altın standart test olma özelliğini kaybetmiştir (18).

2.7.1. Spesifik tanısal laboratuvar testleri

2.7.1.1. Kan kültürü

Genel kabul gören görüşe göre neonatal sepsis tanısında altın standart bir veya daha fazla kan kültüründe patojenin elde edilmesidir (13). Birden fazla kan kültürü alınması kontaminasyona bağlı üremeleri dışlamak için faydalıdır. Bunun yanında aralıklı bakteriyemi ve dolaşımda yoğunluğu az bakteri varlığında, kan kültürü alınırken yetersiz miktarda kan alınması, kanın kültürde dilüe olması ve anneye intrapartum dönemde antibiyotik tedavisi verilmesi durumunda farklı yerlerden birden fazla kan kültürü alınması önerilmektedir (63, 80). İdeal olarak bir kan kültürü, antiseptik solüsyonla tamamen silinerek temizlenmiş ve kurumaya bırakılmış bir periferik venden alınmalıdır. Bu amaçla, alkol ile klorheksidin veya iyodin içeren solüsyonlar kullanılmalıdır. Yenidoğan sepsisinde kan kültürünün sensitivitesi en iyi koşullarda % 50–80’dir. Yenidoğan sepsisinde pozitif kan kültürü tanı koydurur ancak negatif kan kültüründe sepsisi ekarte ettirmez. Yenidoğan bebeklerden alınan kan kültürlerinde üremelerin % 90’dan fazlası 48 saat sonunda saptanır (13, 18).

Kan Kültürü steril şartlarda alınan venöz veya arteriyel kanın kültür şişesine ekilmesiyle elde edilir. Kültürde üreme olması için yenidoğandan alınması gereken kan miktarı 0,5–1 ml olarak kabul edilmektedir. Pozitif kan kültürü için gerekli minimal kan miktarı o sırada kan dolaşımında bulunan mikroorganizma sayısı ile ilişkilidir. *E.coli* sepsisi için 0,2 ml kan yeterli olsa da yapılan son çalışmalara göre üremenin elde edilebilmesi için önemli olan alınan kan miktarı değil, esas olarak alınan kanın besiyerindeki dilusyonudur. Eğer mikroorganizma 4 cfu/ml den daha az miktarda ise 0,5 ml veya daha az miktarda kanın bakteriyemiği gösterme şansı belirgin derecede azalır, bu yüzden 0,5 ml’den daha az kanın kültürü yapılmamalıdır. Yeni takılmış umbilikal arter kateterinden de kültür alınabilir, çünkü kontaminasyon oranı sadece % 1,8 olarak bulunurken umbilikal venöz kateterden alınan kültürlerle güvenilirmez. Venöz alınan örneklerle karşılaştırıldığında sensitivitesi düşük olsa da topuk kanından yapılan kültürler tatmin edici bir alternatif olabilir. Kan kültürüne negatif

diyelemek için 72 saat inkübasyon beklenmelidir. Çünkü pozitif kan kültürlerinin % 98'i ancak 72. saatinde tespit edilebilir. Ancak anaeroblar veya *KNS*'lar gibi geç üreyen bakteriler nedeniyle kültürler 5 güne kadar inkübasyonda tutulmalıdır. En iyi şartlar altında ve doğum sırasında profilaktik antibiyotik kullanımının yaygın olmadığı dönemlerde bile premortem alınan kan kültürlerinin ancak % 80'i postmortem kanıtlanmış sepsisleri saptayabilmiştir. Benzer şekilde klinik ve ilk 12 saatte alınan trakeal aspirat kültürü pozitif olan konjenital bakteriyel pnömonilerin sadece % 50'sinde kan kültürü pozitifliği elde edilmiştir. Yalancı negatif kan kültürlerinin nedenleri intrapartum antibiyotik kullanılması, bakteriyeminin geçici veya intermittan olması, yetersiz miktarda kan alınması veya örneklerin uygun şartlarda çalışılmamasıdır. Maternal antibiyotik kullanımının artmasıyla erken başlangıçlı sepsislerde pozitif kan kültürü oranı % 2,7'lere kadar düşmüştür. Sonuç olarak pozitif kan kültürü yenidoğan sepsisi için diagnostik olsa da kan kültürü negatif olduğunda sepsisi ekarte ettirmez (6, 7, 11, 18, 26, 36, 81).

2.7.1.2. Diğer kültürler

Bunların en önemlileri BOS, idrar, trakeal aspirat kültürüdür. Deri ve yumuşak dokulardaki enfeksiyon odaklarından sürüntü kültürü veya biyopsi alınabilir. Eklem enfeksiyonu şüphesi varsa eklem aspirasyonu yapılabilir. Doğumdan hemen sonra alınan mide aspirat kültürleri amnion sıvısının enfeksiyonunu gösterse de yenidoğan sepsisini göstermez. Dış kulak yolu ve göbek çevresinden alınan kültürlerde üreme olması ise ancak anne kaynaklı enfeksiyonu düşündürür (14, 18, 21). Yaygın fatal enfeksiyon varlığına rağmen hemokültürde üreme olmayabilir. Literatürde bildirilen değişik çalışmalarda postmortem kültür ve otopsilerde sepsis olduğu kanıtlanan hastaların premortem kan kültürlerindeki üreme oranının % 81–82 olduğu bildirilmiştir (82). Ayrıca tanı için bazı bakterilerde bakılan antijen saptama testleri kullanılabilir.

2.7.2. Nonspesifik yardımcı tanısal testler

Yenidoğan sepsisinin tespitindeki güçlükler nedeniyle enfeksiyon olasılığını gösteren tanıya yardımcı tarama testlerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Tarama testleri (nonspesifik enflamasyon belirteçleri) ideal olarak mevcut sepsisi kaçırmamalı (yüksek sensitivite), sepsis olmadığında sepsisi ekarte ettirebilmelidir (yüksek negatif prediktif doğruluk). Ancak hiçbir tarama testi enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip değildir. Bu nedenle sonuçta sepsis tanısı koymak ve ampirik tedavi başlamak için

klirik değerlendirme yapılır. Bununla birlikte tarama testleri antibiyotik tedavisinin başlanmasına ve kesilmesine karar vermede yardımcı olur (13, 18, 83).

2.7.2.1. Hematolojik incelemeler

Beyaz küre (WBC) göstergeleri (total WBC sayısı, periferik yayma incelemesinde absölü nötrofil sayısı, immatür/total nötrofil oranı ve immatür nötrofil sayısı) en sık başvuru olan testlerdir. Yaş Göz önüne alınmadığında WBC sayısının mm³'de 20.000'nin üzerinde veya 5.000'nin altında olması sepsis riski olan bebekleri tanımlamada önemlidir (13).

Trombosit sayısı yenidoğan sepsisinin özün olmayan geç bir bulgusudur. Umbilikal kateterler, asfiksi, MV, mekonyum aspirasyonu, kan değişimi ve nekrotizan enterokolit gibi sepsise yol açabilen durumlarda kültürler negatif olsa bile tek başına trombositopeni görülebilir. Maternal trombositopeni ve hipertansiyonda da trombositopeni gelişebilir. Bu nedenlerden dolayı, trombosit sayısı yenidoğan sepsisi tanısında çok güvenilir değildir (21, 44, 79).

2.7.2.2. Akut faz proteinleri

Enfeksiyon veya doku hasarına karşı hızlı cevabın bir parçası olup esas olarak karaciğerde yapılan endojen peptidlerdir. Bu proteinler hepatositlerin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden serum düzeylerinin yükselmesi en az bir kaç saat almaktadır (84). Bebeklerde C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, seruloplazmin, fibronektin, prealbumin, haptoglobin, serum amiloid-A, prokalsitonin, orosomukoid, lipopolisakkarid bağlayıcı protein, α-1-antitripsin, laktoferrin, neopterin, inter-a inhibitör proteinler, granülosit koloni stimüle edici faktör, antitrombinin de aralarında olduğu çok sayıda akut faz reaktanı ile çalışmalar yapılmıştır (83, 84, 85). Bir enflamatuvar uyarıdan sonra serum düzeyleri en önce (birkaç saat sonra) artan akut faz reaktanları CRP, prokalsitonin ve serum amiloid-A'dır (84). Eritrosit sedimentasyon hızındaki artış, fibrinojen düzeyinin artması ile ilişkili olarak daha geç dönemde görülür ve sensitivitesi düşüktür (48).

C-reaktif protein (CRP): Birbirine benzer 5 alt birimin bir araya gelmesiyle oluşan 120.000 dalton ağırlıklı bir glikoproteindir. Bu protein adını pnömokokun C polisakkaridi ile karşılaştığında, presipitasyon yapma özelliğinden almıştır. Akut faz proteini olan CRP en başta enfeksiyon olmak üzere yaralanma, cerrahi, travma, tümör ve doku nekrozu gibi

inflatuar veya ateş durumlarına cevap olarak karaciğerde sentezlenir. CRP üretimi için major uyaran IL-6'dır. Bunun yanında IL-1 ve TNF-alfa CRP üretimini stimüle edebilirler. CRP dolaşıma bir kez girdikten sonra immün yanıt katılır, zedelenmiş hücre duvarı ile CRP-ligand komplekslerini oluşturur. Bu kompleks kompleman aktivasyonu yapar ve fagositik hücrelere bağlanır, böylece immün cevap kuvvetlenir. CRP Plasentadan geçmez ve konsantrasyonu gestasyon yaşına göre değişmez (86).Yenidoğan sepsisinde en iyi çalışılmış akut faz reaktanı CRP'dir (84). Yenidoğanlarda serum CRP düzeyini yükselten ana etken enfeksiyon olmakla birlikte maternal ateş, EMR, fetal distres, zor doğum, vakumla doğum ve perinatal asfiksi gibi bazı faktörler sistemik enfeksiyon olmaksızın CRP düzeyinde artışa neden olabilir ve bu nedenle CRP'nin erken sepsis için spesifitesi düşüktür. CRP enflatuar uyarının başlamasından 4-6 saat sonra salınır, 24-48. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır. Yenidoğanda normal serum CRP düzeyinin üst sınırı olarak sıklıkla 1 mg/ dl veya 5 mg/dl önerilmektedir. Seri ölçümleri (12-24 saat arayla) yapıldığında artmış CRP yenidoğan enfeksiyonunu belirlemede en yararlı yöntemdir. Seri CRP ölçümlerinin negatif prediktif doğruluğu yüksek olduğundan CRP düzeyleri antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar verilmesinde de yardımcıdır (84, 101).

2.8. Tedavi

2.8.1. Antibiyotik tedavisi

Bebekteki klinik bulgu ve semptomlar ile yenidoğan sepsisinden şüphelenildiğinde tanıya yönelik tetkikler yapıp, kan kültürü ve diğer kültürler alındıktan sonra hemen tedaviye başlanmalıdır (13, 76). Yenidoğan sepsisi tedavisinde ilk kullanılacak antimikrobiyal ajanlar bebeğin semptom ve bulgularının başladığı zaman, enfeksiyon ajanının kazanıldığı yer (doğum kanalı, hastane veya toplum) ve varsa enfeksiyon odağı göz önünde bulundurularak olası patojenler ve onların tahmin edilen veya bilinen antibiyotik duyarlılıklarına göre seçilmelidir (13).

Tablo 6. Yenidoğan sepsisinde önerilen ampirik tedaviler (48).

Bakteriyel enfeksiyon	Önerilen Tedavi	Alternatif Tedavi
<u>Erken sepsis</u>	Ampisilin + Gentamisin	Ampisilin + Sefotaksim
<u>Geç sepsis</u> (Toplum kaynaklı)	Ampisilin + Gentamisin	Ampisilin + Sefotaksim
<u>Geç sepsis</u> (Hastane kaynaklı)	Vankomisin + Gentamisin	Vankomisin + Seftazidim
<u>Erken menenjit</u>	Vankomisin + Amikasin	
<u>Geç menenjit</u>	Ampisilin + Sefotaksim	Ampisilin + Gentamisin
	Ampisilin + Sefotaksim veya Vankomisin + Sefotaksim (veya Seftazidim) ± Aminoglikozid	Ampisilin + Gentamisin
<u>Erken pnömoni</u>	Ampisilin + Gentamisin	Ampisilin + Sefotaksim
Nozokomiyal pnömoni	Vankomisin + Sefotaksim	Vankomisin + Seftazidim

ENS'nin ampirik tedavisine Ampisilin ve bir Aminoglikozit (Gentamisin veya Amikasin) ile başlanmalıdır (13, 18). Ampisilin GBS'ler, *L.monocytogenes*, *proteus* suşlarına, *enterokok*'ların çoğuna ve *E.coli* suşlarının yaklaşık olarak yarısına, Aminoglikozitler ise bazı *enterobacteriaceae* türlerine (*E.coli*, *klebsiella*, *enterobakter* ve *proteus* suşlarının çoğuna) ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkilidir. *Stafilokoklar*, anaerob bakteriler, nozokomiyal gram (-) bakteriler ve funguslar ENS'nin nadir etkenleri olduklarından ampirik antibiyotiklerin genellikle bunlara karşı etkili olması beklenmez. ENS tedavisinde rutin olarak üçüncü kuşak Sefalosporinler hızla direnç geliştirmesi nedeniyle önerilmez. Sefotaksim kullanıldığı kombinasyon ile Aminoglikozitlerin kullanıldığı kombinasyonlara göre serum ve BOS'da daha yüksek bakterisidal konsantrasyonlar sağlandığı için bakteriyel menenjit varlığında Ampisilin ve Aminoglikozit kombinasyonu yerine Ampisilin ve Sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir (13, 14).

ENS'de tedavi süresi 7–10 gündür. Tedaviye yanıt bebeğin semptom ve bulgularına ek olarak laboratuvar tetkikleri ile de takip edilmelidir. Tedaviye başladıktan sonraki 24–48 saat içerisinde bebeğin semptom ve bulgularında düzelme olması, WBC sayısı, immatür/total nötrofil oranı ve CRP düzeylerinin tedavinin 48–72. saatine kadar normalleşmeye başlaması tedaviye uygun yanıt alındığını gösterir (13). Kan akımı enfeksiyonlarında tedaviye başladıktan 24–48 saat sonra alınan kan kültürü negatif olmalıdır. Tedavide kültür sonuçlarına göre değişiklik yapmak gerekebilir (87).

Geç başlangıçlı toplum kaynaklı sepsisli yenidoğan bebeklere Ampisilin ve Aminoglikozid (genellikle Gentamisin) kombine tedavisi önerilir. Tedavi süresi ENS'de olduğu gibi 7–10 gündür (13).

Hastanede yatan bebeklerde gelişen NE'lerin etkenleri genellikle *Stafilokok*'lar, bazı *Enterobacteriaceae* türleri, *pseudomonas* türleri, *enterokok*'lar ve *Candida* türleri özellikle de *Candida albicans*'tır (13, 87). Bu nedenle hastanede yatan bebeklerde gelişen geç sepsiste Vankomisin ile birlikte Gentamisin (veya Amikasin) veya Vankomisin ile birlikte Seftazidim başlanmalıdır (13). Tedavi süresi 10–14 gün olmalıdır.

Menenjitli bebeklerde tedavi süresi 14–21 gündür (13, 14). Tedavi süresi kanıtlanmış gram (+) bakteriyel menenjitte en az 14 gün, gram (-) bakteriyel menenjitte en az 21 gün olmalıdır (14, 77). Sistemik fungal enfeksiyon sepsisi için başlıca risk faktörleri, ELBW, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, PM, invazif işlemler ve parenteral hiperalimentasyondur (88). *Candida* sepsisi düşünüldüğünde Flukonazol ya da Amfoterisin-B tedavisi verilmelidir. Herpes ensefalitinde Asiklovir tedavisi verilmelidir (13, 14).

Erken başlangıçlı pnömoni tedavisi için Ampisilin ve bir Aminoglikozit kombinasyonu veya Ampisilin ve Sefotaksim kombinasyonu uygulanmalıdır. Nozokomiyal pnömonide ampirik olarak Vankomisin ve üçüncü kuşak bir Sefalosporin (Sefotaksim veya Seftazidim) kullanılmalıdır (13).

Kemik ve eklem enfeksiyonlarında 3–6 hafta süreyle Vankomisin ve Gentamisin veya Vankomisin ve Sefotaksim ile kombine tedavi önerilir (13).

Nekrotizan enterokolit düşünülüyorsa anaerob bakterilere etkili Klindamisin, Metranidazol veya Piperasilin ampirik tedaviye eklenmelidir. Tedavi süresi 10–14 gündür(13).

Nekrotik deri lezyonları varlığında *Pseudomonas* enfeksiyonu düşünülmeli, ilk tedavide Piperasilin, Tikarsilin, Karbenisilin veya Seftazidim ile birlikte bir Aminoglikozid tedavisi verilmelidir (14).

Çoklu ilaç direncine sahip Gram (-) bakteriler ile gelişen enfeksiyonlar da Meropenem, İmipenem, Sefepim veya Siprofloksasinin kullanılması gerekli olabilir.

2.8.1. Destek tedavisi

Yenidoğan sepsisinde antibiyoterapi esas olmasına rağmen, immün sistemi zayıf olan yenidoğanın desteklenmesi ve ortaya çıkacak tüm patolojik durumların tedavisi oldukça önemlidir. Hastaya uygun sıvı-elektrolit desteği sağlanmalı, asidoz, hipovolemi, hipohipernatremi ve hipokalsemi önlenmelidir. Gerekirse şok durumunda inotropik ajanlar uygulanmalıdır. Uygunsuz ADH sendromu halinde sıvı kısıtlanmalıdır. Hipoksi ve solunum yetmezliği açısından bebekler takip edilmeli, gerekirse MV uygulanmalıdır. Hastanın enteral veya parenteral yolla beslenmesi devam etmelidir. Kan şekeri takip edilmelidir. Dissemine intravasküler koagülasyon gelişmişse taze donmuş plazma, trombosit veya eritrosit süspansiyonu desteği sağlanmalıdır. Konvülsiyon varsa antikonvülsif tedavi uygulanıp, konvülsiyon nedeni bulunmalıdır. Sepsis ve menenjitte kernikterus riski artacağından hiperbilirubinemi açısından bebek izlenmeli ve uygun tedavi yapılmalıdır. Yalnızca adrenal yetmezlik halinde kortikosteroid önerilmektedir (13, 14, 18, 19). PM ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sepsis profilaksisi için rutin intravenöz immunglobin kullanımı önerilmemektedir. Benzer şekilde yenidoğanlarda şüpheli sepsiste de intravenöz immunglobin kullanımının mortaliteyi azaltmadığı ve rutin kullanımının önerilmediği görülmektedir (89).

2.9. Korunma

Prenatal tanısal yöntemlerinin geliştirilmesi, PM doğumların azaltılması, prenatal bakımın iyileştirilmesi, riskli gebeliklerin takibinin YYBÜ bulunan merkezlerde yapılması ile yenidoğan enfeksiyonları önemli oranda azaltılmıştır. Annede koriyoamniyonitten şüphelenildiğinde doğumdan önce tedavi başlanması, bebeğin erken doğurtulması ve selektif intrapartum kemoproflaksi ile başta GBS enfeksiyonu olmak üzere Ampisiline duyarlı bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda mortalite ve morbidite oranları azalmıştır. Tüm gebelerin GBS varlığı yönünden 35–37. gebelik haftasında taranması ile vajinal ve rektal kültürlerin alınmasını önerilmektedir (90).

El yıkama, yeterli ve uygun şekilde yapıldığında nozokomiyal enfeksiyon sıklığını azaltmada en etkili yöntemdir. Heksaklorofenli sabun solüsyonları gram (+) bakterilere, çeşitli iyot preparatları; örneğin % 0,5 iyotlu klorheksidin gram (-) bakterilere karşı etkilidir. Servise girmeden önce eller dirseklere kadar 2 dakika süreyle yıkanmalıdır. Hastadan hastaya geçerken ise 15 saniye süreyle yıkanmalıdır. Yenidoğan derisi önemli bir mekanik bariyer olduğu için başta LBW bebekler olmak üzere tüm yenidoğanların cilt bakımına özen

gösterilmelidir. İntravasküler kateterlerin bakımı uygun şekilde ve düzenli olarak yapılmalı, mümkün olan en kısa sürede kateterler çıkartılmalıdır. Yoğun bakım ünitesinde kullanılan resüsitasyon aletleri, mekanik ventilatörler ve diğer aletler dezenfeksiyon sterilizasyon kurallarına uygun şekilde temizlenmelidir. Gastrointestinal kanalda patojen bakteri kolonizasyonunun önüne geçmek için erken enteral beslenmeye geçilmeli, anne sütü ile beslenme özendirilmelidir. Uygun hemşire-hasta oranı sağlanmalı, aşırı kalabalıktan kaçınılmalıdır (11, 14, 44, 91).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada 1 Ocak 2011 ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları YYBÜ’de takip ve tedavi edilen, 28 günden küçük, değişik nedenlerle yatan ve kan kültürü alınan hastaların verileri yatış dosyaları retrospektif taranarak elde edildi.

YYBÜ’de herhangi bir nedenle veya enfeksiyon şüphesiyle yatırılmış ve kan kültürü alınmış olan 904 hastanın dosyası tarandı. Bunlardan kan kültürü pozitif olan 206 hastanın; yatış süresi, yatış tanıları, ölüm durumu, cinsiyet, gebelik haftası, doğum ağırlığı, prenatal risk faktörleri (Diabetes Mellitus, Preeklampsi, EMR, idrar yolu enfeksiyonu, kanama, Plesental hastalık, Rh sensitizasyonu), MV gereksinimi, PM durumu, RDS, mekonyum aspirasyon sendromu, hidrosefali, sarılık, konjenital kalp hastalığı, transfüzyon durumu (eritrosit, trombosit, taze donmuş plazma, tam kan), kan değişimi, intravenöz immunglobin verilmesi, surfaktan uygulanması, şant takılması, umbilikal katater, sanral venöz katater, total parenteral beslenme (TPN) verilme süresi, operasyon öyküsü, ampirik veya tedavi amaçlı kullanılan antibiotikler, yatışının kaçınıcı gününde üreme olduğu, kan kültüründe üreyen mikroorganizma, kültür antibiyogram sonucu araştırıldı.

Hastalardan alınan rutin kan tetkiklerinden serolojik parametre olarak CRP, biyokimyasal parametrelerden üre, kreatin (Cr), albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), hematolojik parametrelerden WBC, hemoglobin (Hb) ve trombosit sayısına (PLT) bakıldı.

Steril koşullarda gönderilen kateterden alınan kan kültürleri ve periferik kan kültürleri BacT/Alert (Biomerieux, Fransa) otomatize kan kültür sisteminde takip edilerek pozitif sinyal veren kültürler işleme alındı. Bakteri identifikasyonu ve antibiyogramı için tam otomatize identifikasyon ve antibiyogram cihazı kullanıldı.

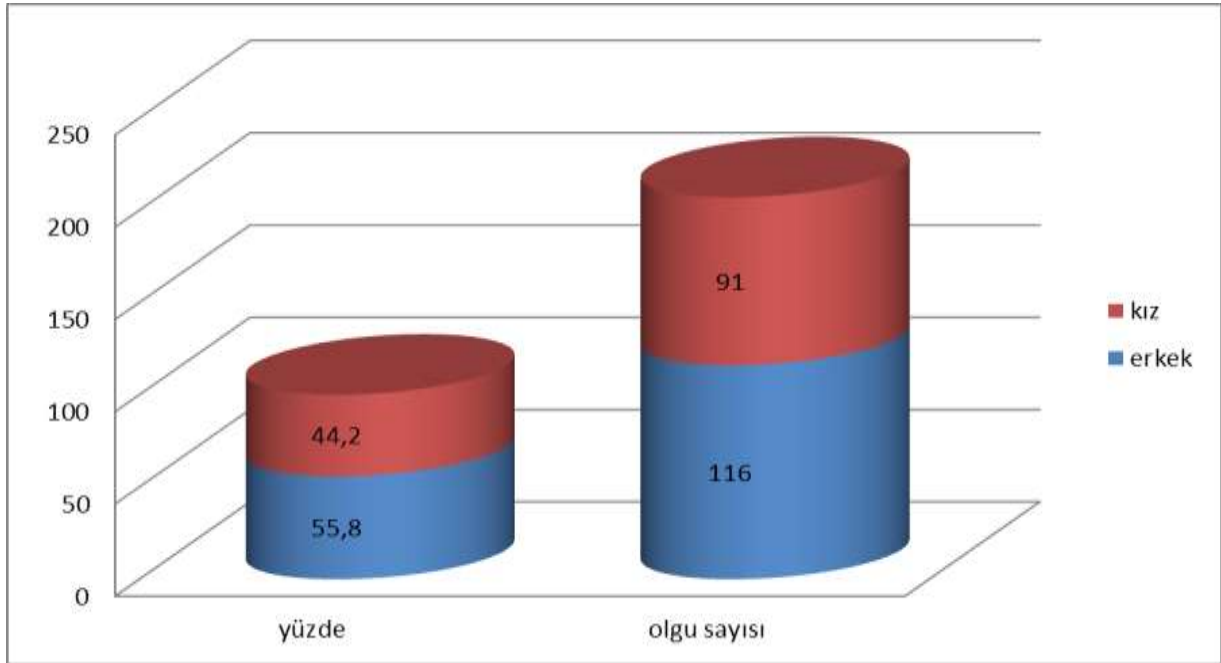
Veriler SPSS 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik programı ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov test) kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama $\pm$ SD, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) değerler verilerek gösterildi. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında

Student-t testi kullanıldı. Oranla belirlenen değişkenlerin istatistiksel analizleri ki-kare testi ile yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel değerlendirmede anlamlı kabul edildi.

Bu alışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi Giriřimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.09.2013 tarih ve 383 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları YYBÜ’de 1 Ocak 2011 ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında herhangi bir nedenle veya enfeksiyon şüphesiyle yatırılmış ve kan kültürü alınmış olan 904 hasta tarandı. Bunlardan kan kültüründe üreme tespit edilen 206 (% 22,7) hasta alındı. Kan kültürü pozitif (+) olan olguların 91’i (%44,2) kız, 115’i (%55,8) erkekti (Şekil 1).



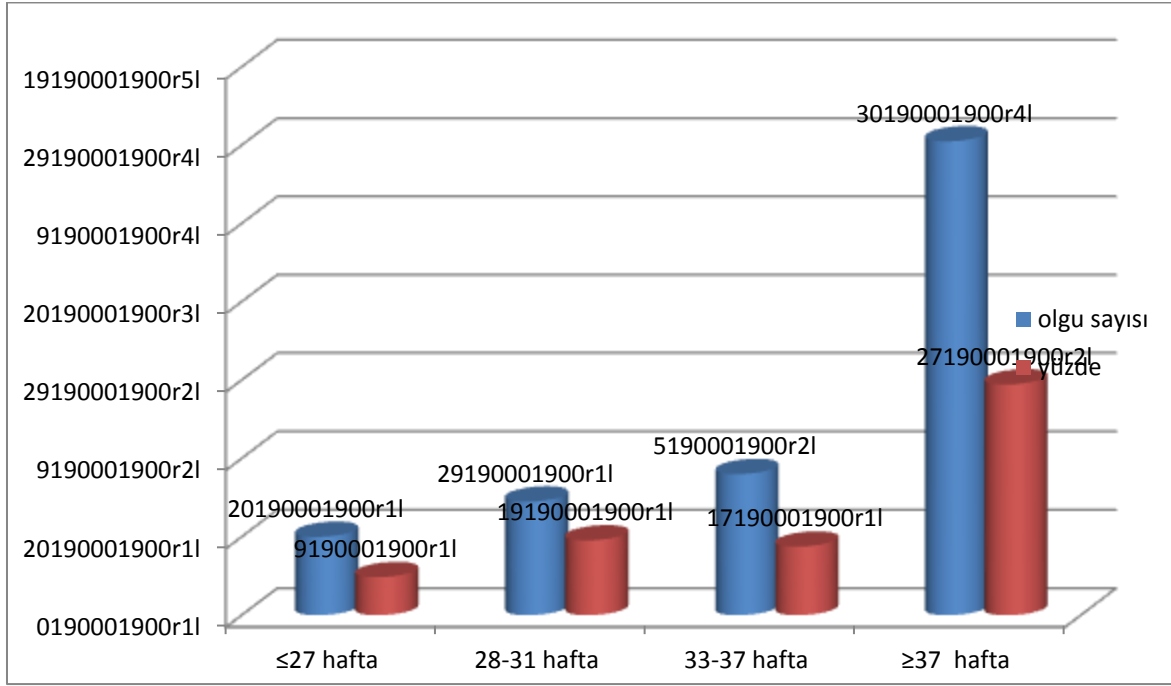
Şekil 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Gestasyon haftasına göre sınıflandırdığımızda; ≤ 27 hafta 20 (% 9,7) hasta, 28–31 hafta arası 29 (% 19,1) hasta, 32–37 hafta arası 36 (% 17,5) hasta, ≥ 37 hafta 121 (% 58,6) hasta idi (Şekil 2).

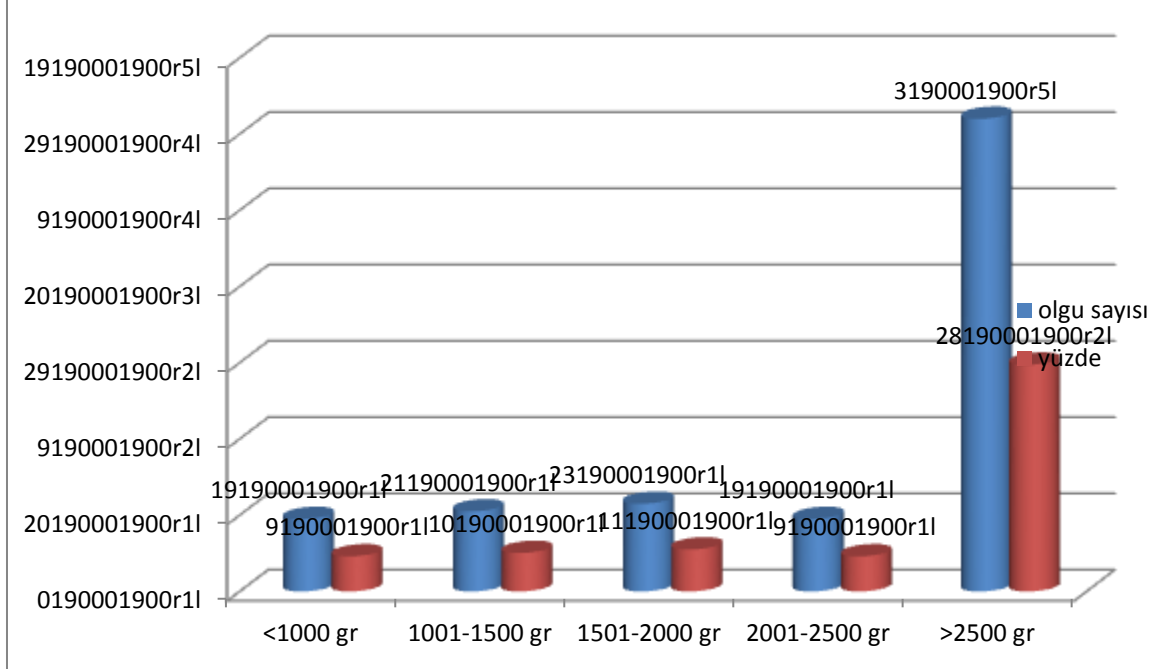
Hastaların doğum tartısına göre dağılımı; < 1000 gr 19 (% 9,2) hasta, 1001–1500 gr arası 21 (% 10,1) hasta, 1501–2000 gr arası 23 (% 11) hasta, 2001–2500 gr arası 19 (% 9,2) hasta, > 2500 gr 124 (% 59,5) hasta olarak bulundu (Şekil 3).

Kan kültüründe üreme tespit edilen hastaların 146’sında (% 70,9) prenatal risk faktörü tespit edilemedi. En sık tespit edilen prenatal risk faktörleri ise sırasıyla 20’sinde (%9,7) Preaklamps, 10’unda (% 4,8) Rh sensitizasyonu, 7’sinde (% 3,4) EMR ve 6’sında (% 3) Diabetes Mellitus’tur. Postnatal risk faktörlerinden ise sırasıyla; TPN % 58,5, Uzun yatış

süresi (> 15 gün) % 54,2 ve MV % 51,8 Umbilikal kateter % 27,8, Operasyon öyküsü % 27,3 şeklinde tespit edildi.



Şekil 2. Hastaların gestasyon haftasına göre dağılımı



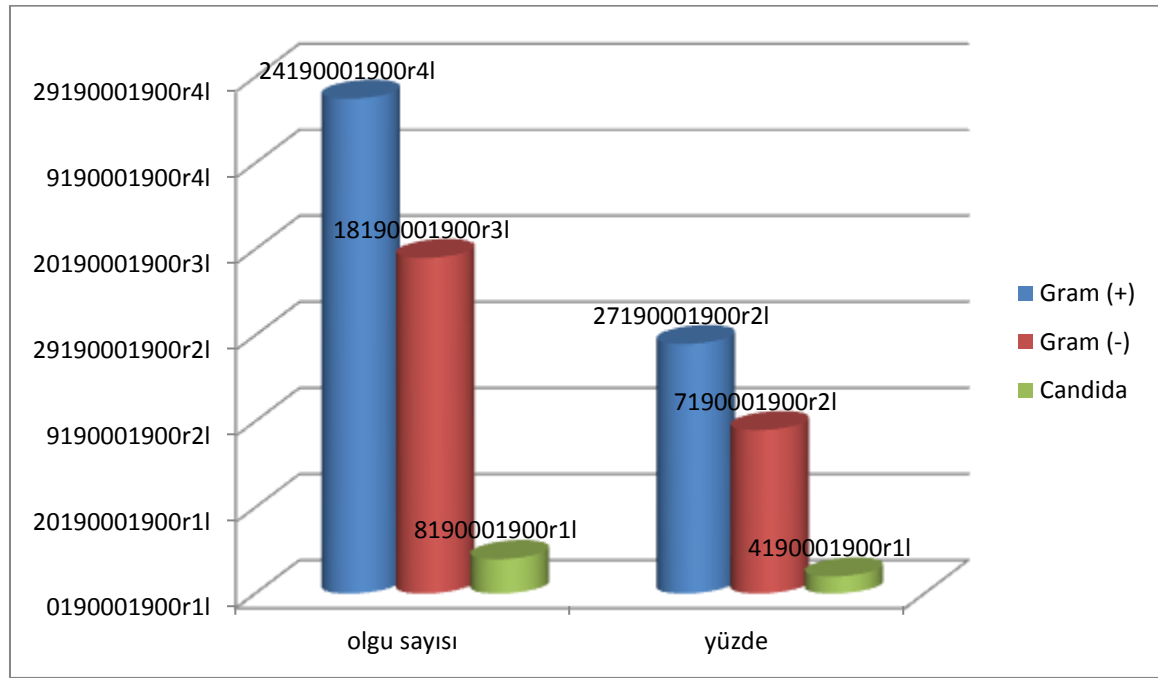
Şekil 3. Hastaların doğum tartısına göre dağılımı

Kan kültürü (+) olgularda eşlik eden diğer tanılar ise sırasıyla RDS 77 (% 37,4) olguda, PM 61 (% 29,6) olguda, Sarılık 57 (% 27,7) olguda, Hidrosefali 39 (% 18,9) olguda, Konjenital kalp hastalığı 35 (% 17) olguda görüldü.

Kan kültüründe üreme olan hastaların aynı gün bakılan C-Reaktif Protein ($> 0,5$ mg/dl) pozitifliği 132'sinde (% 64), Hemogloblin düşüklüğü (< 10 g/dL) 42'sinde (% 20), Trombosit düşüklüğü (< 150 K/uL) 57'sinde (% 27,6), lökopeni (WBC < 5 K/uL) 15'inde (% 7,2), lökositoz (WBC > 20 K/uL) 46'sında (% 22,3), Alanin Transaminaz yüksekliği (> 35 U/L) 36'sında (% 17), Aspartat Transaminaz yüksekliği (> 40 U/L) 111'inde (% 54), Üre yüksekliği (> 45 mg/dL) 57'sinde (% 28), Kreatin yüksekliği (> 1 mg/dL) 27'sinde (% 13), Albümin düşüklüğü ($< 2,5$ g/dL) 82'sinde (% 40) tespit edildi.

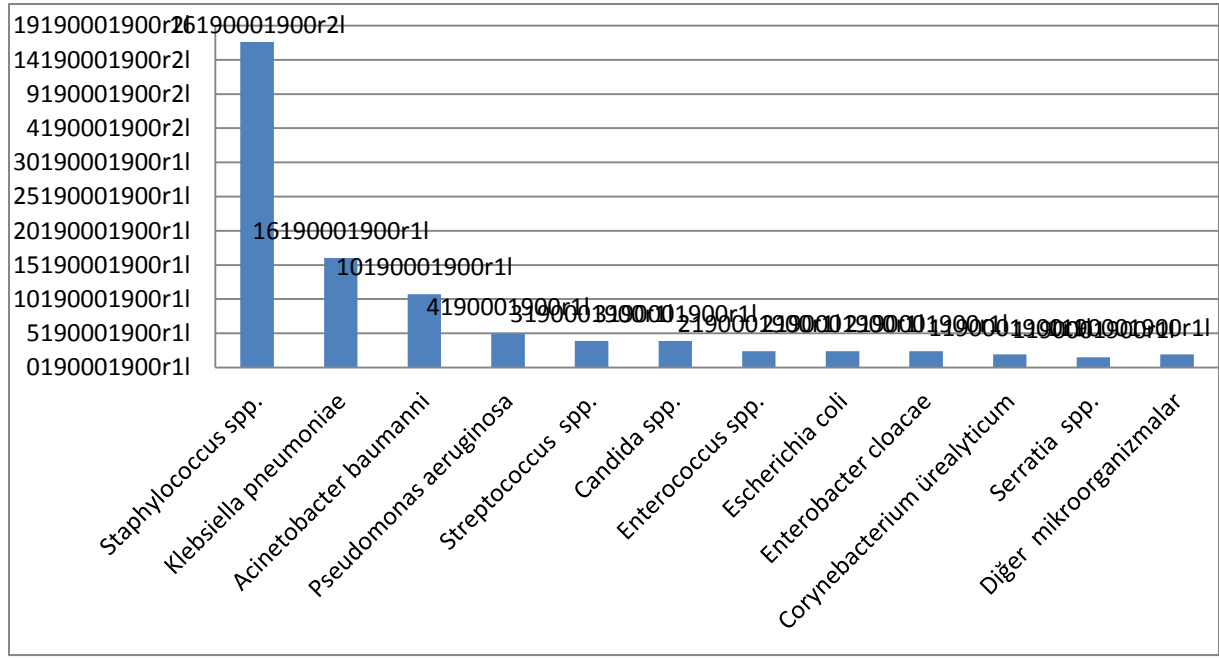
Kan kültürü (+) olguların 119'u (% 57,7) ENS (< 7 . gün), 63'ü (% 30,5) GNS (7–30. gün), 24'ü (% 11,6) çok geç başlangıçlı sepsis (> 30 . gün) olarak değerlendirildi.

Kan kültüründe üreme olan olguların kültür antibiyogram sonuçları incelendiğinde; 115'inde (% 58) gram (+)'ler, 78'inde (% 38) gram (-)'ler, 8'inde (% 4) candida türleri üredi (Şekil 4).



Şekil 4. Mikroorganizmaların temel özelliklerine göre dağılımı

Gram (+) bakteri üreyen olguların 98'inde (% 47,6) *Staphylococcus*'lar (% 43,6'sı KNS'lar), 8'inde (% 4) *Streptococcus*'lar ve 4'ünde (% 2) *Corynebacterium urealyticum*'un ürediği görüldü. Gram (-) bakterilerden *Klebsiella pneumoniae* 33'ünde (% 16), *Acinetobacter baumannii* 22'sinde (% 10,7), *Pseudomonas aeruginosa* 10'ünde (% 4,9), *Enterococcus spp.* 5'inde (% 2,4), *Escherichia coli*'i 5'inde (% 2,4), *Enterobacter cloacae* 5'inde (% 2,4), *Serratia spp.* 3'ünde (% 1,5) ürediği görüldü (Şekil 5).



Şekil 5. Olgularda üreyen mikroorganizmaların dağılımı (%)

Mikroorganizmalar gruplandırılmadan değerlendirildiğinde sırasıyla en çok *Staphylococcus epidermidis* 47'sinde (% 22,8), *Klebsiella pneumoniae* 33'ünde (% 16), *Acinetobacter baumannii* 22'sinde (% 10,7) görülürken en az üreyen mikroorganizmalar ise; *Staphylococcus warneri* 3'ünde (% 1,5), *Serratia spp* 3'ünde (% 1,5), *Corynebacterium urealyticum* 4' ünde (% 1,9) ürediği görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Kan kültürü (+) olgularda mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizmalar	n	%
Staphylococcus epidermidis	47	22,8
Klebsiella pneumoniae	33	16,0
Acinetobacter baumannii	22	10,7
Staphylococcus hominis	16	7,8
Staphylococcus haemolyticus	15	7,3
Pseudomonas aeruginosa	10	4,9
Streptococcus spp.	8	3,9
Staphylococcus aureus	8	3,9
Candida spp.	8	3,9
Enterococcus spp.	5	2,4
Escherichia coli	5	2,4
Staphylococcus saprophyticus	5	2,4
Enterobacter cloacae	5	2,4
Staphylococcus capitis	4	1,9
Corynebacterium urealyticum	4	1,9
Staphylococcus warneri	3	1,5
Serratia spp.	3	1,5
Diğer mikroorganizmalar	5	2,4

Kan kültürü (+) hastaların 190 (% 92) tanesine kültür antibiyogram çalışılmış, 16 (% 8) tanesine çalışılmamıştı. Hastaların çalışılan kültür antibiyogramdaki direnç oranlarının dağılımı belirlendi. Kan kültüründe üreme olan hastaların kültür antibiyogram sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde en çok direnç gelişen antibiyotikler sırasıyla Penisilin-G % 97,6, Ampisilin % 91, Sefazolin % 85,6, Tikarsilin/Klavunat % 85, Metsilin (MRSA) % 78 en düşük dirence sahip antibiyotikler ise Kolistin % 0, Teikoplanin % 0, Vankomisin % 1,9, Quinopiristin/Dalfopristin % 2,7 ve Linezolid % 3,2 olarak tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Olguların kültür antibiyogram direnç oranları

Antibiyotik	R/n	Yüzde
Kolistin	0 / 25	% 0
Teikoplanin	0 / 22	% 0
Vankomisin	2 / 107	% 1,9
Quinopiristin/Dalfopristin	2 / 74	% 2,7
Linezolid	3 / 95	% 3,2
Moksifloksasin	7 / 56	% 12,5
Tetrasiklin	25 / 85	% 29,4
Sefoksitin	15 / 50	% 30
Amikasin	25 / 74	% 33,8
Meropenem	28 / 79	% 35,4
Rifampin	29 / 81	% 35,8
Levofloksasin	48 / 132	% 36,4
İmipenem	33 / 78	% 42,3
Klindamisin	40 / 80	% 50
Ciprofloksasin	40 / 80	% 50
Trimetoprim/Sulfametoksazol	77 / 148	% 52
Gentamisin	84 / 160	% 52,5
Cefepim	50 / 73	% 68,5
Aztreonam	38 / 55	% 69
Sefoperazon/Sulbaktam	34 / 49	% 69,4
Seftazidim	55 / 77	% 71,4
Piperasilin/Tazobaktam	58 / 78	% 74,4
Seftriakson	34 / 45	% 75,6
Eritromisin	63 / 83	% 76
Metsilin (MRSA)	75 / 96	% 78
Tikarsilin/Klavunat	51 / 60	% 85
Sefazolin	95 / 111	% 85,6
Ampisilin	142 / 156	% 91
Penisilin-G	82 / 84	% 97,6

R: Dirençli, n: Olgu sayısı

Gram (+) bakterilerde en çok direnç gelişen antibiyotikler sırasıyla Amipisilin ve Gentamisin, en az direnç gelişenler ise Teikoplanin, Linezolid ve Vankomisin olduğu görüldü. Gram (-) bakterilerde en çok direnç gelişen antibiyotikler sırasıyla Amipisilin,

Gentamisin, Seftriakson, en az direnç gelişenler Meropenem, Amikasin, Sefoperazon/Sulbaktam olarak bulundu.

Gram (+) mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri genel olarak değerlendirildiğinde (Tablo 9):

—*KNS*'lerden *Staphylococcus epidermidis*'de direnç Ampisilin ve Metsilinde % 84, Gentamisinde % 47 Linezolidde % 2, Vankomisin, Teikoplanin, Piperasilin/Tazobaktam ve Sefoperazon/Sulbaktam da % 0 idi. *Staphylococcus hominis*'de direnç Ampisilin, Meropenem, Seftazidim de % 100, Metsilinde % 80, Vankomisin, Teikoplanin ve Piperasilin/Tazobaktam da % 0 idi. *Staphylococcus haemolyticus*'ta direnç Ampisilin ve Seftriaksonda %100, Metsilinde % 80, Vankomisin ve Teikoplaninde % 0 idi. *Staphylococcus saprophyticus*'ta direnç Ampisilinde %100, Metsilinde % 75, Vankomisin, Linezolid ve Gentamisinde % 0 idi. *Staphylococcus capitis*'te direnç Ampisilinde % 67, Gentamisinde % 100, Metsilinde % 50, Vankomisin, Teikoplanin ve Linezolid % 0 idi. *Staphylococcus warneri*'de direnç Ampisilinde % 100, Metsilinde % 67, Gentamisinde % 50, Vankomisin ve Linezolidde % 0 idi. *KNS*'ler genel olarak Ampisiline % 91, Metsiline % 77, Vankomisin ve Teikoplanine % 0 Linezolidde % 3,4 oranında dirençliydi.

—*Staphylococcus aureus*'ta direnç Ampisilinde % 75, Gentamisinde % 33, Vankomisinde % 25, Teikoplanin ve Linezolidde % 0 idi. Metisiline dirençli *S.aureus*'un (MRSA) oranı % 25 idi.

—*Streptococcus* 'larda direnç Gentamisin ve Seftriaksonda % 100 Sefoperazon/Sulbaktamda % 50, Vankomisin, Teikoplanin, Linezolid ve Piperasilin/Tazobaktam da % 0 idi.

—*Enterococcus* 'larda direnç Ampisilinde % 50, Gentamisinde % 67, Piperasilin/Tazobaktamda % 100, Metsilinde % 100, Teikoplanin ve Linezolidde % 0 idi.

—*Corynebacterium urealyticum*'da direnç Ampisilin, Gentamisin ve Metsilinde % 100 idi.

Gram (-) mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri genel olarak değerlendirildiğinde (Tablo 9):

—*Klebsiella pneumoniae*'da direnç Ampisilinde % 100, Seftriaksonda % 90, Piperasilin/Tazobaktamda % 85, Sefoperazon/Sulbaktamda % 83, Seftazidimde % 89, Gentamisinde % 33, Amikasinde % 12, Meropenemde % 0 idi.

—*Acinetobacter baumannii*'de direnç Kolistinde % 0, Tetrasiklinde % 25, Trimetoprim/Sulfometoksazolda % 55, Tigesiklinde % 60 olup diğer antibiyotiklerde (Ampisilin, Piperasilin/Tazobaktam, Sefoperazon/Sulbaktam, Karbepemler, Kinolonlar, 3. Kuşak Sefalosporinler ve Aminoglikozidler) $\geq$ % 90 idi.

—*Pseudomonas aeruginosa*'da direnç Ampisilin ve Seftriaksonda % 100, Piperasilin/Tazobaktamda % 67, Meropenemde % 56, Teikoplanin, Linezolid, Sefoperazon/Sulbaktam ve Kolistinde % 0 idi.

—*Escherichia coli*'de direnç Seftazidimde % 67, Ampisilinde % 33, Meropenemde % 22, Seftriaksonda % 25, Piperasilin/Tazobaktam, Sefoperazon/Sulbaktam, Gentamisin ve Mikasinde % 0 idi.

—*Enterobacter cloacae*'da direnç Ampisilinde % 100, Gentamisinde % 33, Sefoperazon/Sulbaktam, Mikasin, Vankomisin, Seftriakson, Seftazidim ve Meropenemde % 0 idi.

—*Serratia*'da direnç Ampisilinde % 100, Gentamisin, Sefoperazon/Sulbaktam, mikasin, Seftriakson, Piperasilin/Tazobaktam, Mikasin ve Meropenem % 0 idi.

MV desteği verilenlerde, RDS'de, PM'lerde, hidrosefalilerde, konjenital kalp hastalığı olanlarda en sık tespit edilen etkenler sırasıyla gram (-) bakterilerden *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii*, Gram (+)' lerden ise *Staphylococcus epidermidis* idi (Tablo 10).

Kan kültürü (+) olan hastalarda exitus olan 53 (%25,7) olguda üreyen mikroorganizmalar değerlendirildiğinde 32' sinde (% 60) gram (-) bakteriler tespit edildi. Bu mikroorganizmalar sırasıyla *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* idi. Gram (+) bakterilerden ise olguların yarısından KNS'lar sorumlu olup en sık tespit edilen *Staphylococcus epidermidis* idi (Tablo 10).

Tablo 9. Sık kullanılan antibiyotiklere mikroorganizmaların direnç oranları (%)

	AMP	GNT	MRP	AMK	VNK	KLS	TKP	LNZ	PIP-TZB	SFP-SLB	SFZ	SFK	MTS
S. epidermidis n:47	84	47	-	-	0	-	0	2	0	0	-	-	84
K. pneumoniae n:33	100	70	0	12	-	-	-	-	85	83	89	90	-
Acinetobacter n:22	90	95	100	95	100	0	-	-	100	94	95	91	-
S.hominis n:16	100	7	100	-	0	-	0	7	0	-	100	-	80
S.haemoliticus n:15	100	53	-	-	0	-	0	6	-	-	-	100	87
P. aeruginosa n:10	100	33	56	25	-	0	0	0	67	0	25	100	-
Streptococcus n:8	-	100	-	-	0	-	0	0	-	50	0	100	50
S. aureus n:8	75	33	-	-	25	-	0	0	-	-	-	-	25
Enterococcus n:5	50	67	-	-	-	-	0	0	-	100	-	-	100
E. coli n:5	33	0	20	0	-	-	-	-	0	0	25	67	-
S.saprophyticus n:5	100	0	-	-	0	-	-	0	-	-	-	-	75
Enterobacter n:5	100	33	0	0	0	-	-	-	-	0	0	0	-
S. capitis n:4	67	100	-	-	0	-	0	0	-	-	-	-	50
C. ürealyticum n:4	100	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
S. warneri n:3	100	50	-	-	0	-	-	0	-	-	-	-	67
Serratia spp. n:3	100	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-	0	-

n: Olgu sayısı, AMP: Ampisilin, GNT: Gentamisin, MRP: Meropenem, AMK: Amikasin, VNK: Vankomisin, KLS: Kolistin, TKP: Teikoplanin, LNZ: Linezolid, PIP-TZB: Piperasilin/Tazobaktam, SFP-SLB: Sefoperazon/Sulbaktam, SFZ: Seftazidim, SFK: Seftriakson, MTS: metsilin

Tablo 10. Mikroorganizmaların risk faktörlerindeki ve ölüm oranlarındaki dağılımı

Mikroorganizmalar	MV	RDS	PM	Sarılık	Hidrocefali	KKH	exitus
S. epidermidis n:47	% 23,1	% 27,3	% 23	% 24,6	% 25,6	% 34,3	% 20,8
K. pneumoniae n:33	% 25	% 23,4	% 23	% 7	% 20,5	% 14,3	% 20,8
Acinetobacter n:22	% 16,7	% 16,9	% 21,3	% 0	% 12,8	% 17,1	% 20,8
S.hominis n:16	% 5,6	% 1,3	% 1,6	% 12,3	% 7,7	% 2,9	% 5,7
S.haemoliticus n:15	% 4,6	% 3,9	% 1,6	% 14	% 0	% 8,6	% 5,7
P. aeruginosa n:10	% 5,6	% 3,9	% 1,6	% 1,8	% 12,8	% 5,7	% 7,5
Streptococcus n:8	% 0,9	% 2,6	% 1,6	% 3,5	% 2,6	% 0	% 0
S. aureus n:8	% 2,8	% 3,9	% 4,9	% 5,3	% 2,6	% 0	% 3,8
Candida spp. n:8	% 0	% 0	% 0	% 1,8	% 0	% 0	% 0
Enterococcus n:5	% 0	% 0	% 0	% 5,3	% 5,1	% 0	% 0
E. coli n:5	% 4,6	% 3,9	% 3,3	% 3,5	% 0	% 2,9	% 3,8
S.saprophyticus n:5	% 1,9	% 0	% 1,6	% 5,3	% 0	% 2,9	% 1,9
Enterobacter n:5	% 0	% 1,3	% 1,6	% 5,3	% 2,6	% 0	% 0
S. capitis n:4	% 0,9	% 1,3	% 1,6	% 1,8	% 0	% 2,9	% 1,9
C. ürealyticum n:4	% 0,9	% 1,3	% 1,6	% 1,8	% 2,6	% 2,9	% 1,9
S. warneri n:3	% 1,9	% 3,9	% 4,9	% 0	% 0	% 0	% 0
Serratia spp. n:3	% 2,8	% 3,9	% 4,9	% 1,8	% 2,6	% 5,7	% 3,8
Diğer m.o. n:5	% 2,8	% 1,6	% 1,6	% 5,3	% 2,6	% 0	% 1,9
Toplam n / % (206/100)	108/100	77/100	61/100	57/100	39/100	35/100	53/100

n: Olgu sayısı, MV: Mekanik ventilatör, RDS: Respiratuar distres sendromu, PM: Prematürite, KKH: Konjenital kalp hastalığı

5. TARTIŞMA

Doğumu izleyen ilk 4 haftalık süre içinde meydana gelen genellikle nonspesifik bulgularla kendini belli eden yenidoğan sepsisi, kan kültürü pozitifliği ile karakterize sistemik bir enfeksiyondur. İnsidansı 1–8/1000 canlı doğum gibi göreceli düşük olmasına karşın mortalite ve morbiditesinin yüksekliği, önemini oldukça arttırmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl 3,9 milyon yenidoğan ölmektedir ve en önemli nedeni enfeksiyonlardır (1, 2). Yenidoğan sepsisinin spesifik olmayan belirtileri özellikle erken dönemde enfeksiyon dışı bir çok nedenle karışır. Bundan dolayı semptom ve bulgular ortaya çıkana kadar sepsisi olan hastada tedavinin gecikmesi veya başlanmaması mortalite ve morbiditede ciddi artışlara yol açabilir. Belirsiz ve hafif bulgular veya sadece risk faktörü varlığında antibiyotik başlamaksa gereksiz tedaviye neden olur.

Nonspesifik klinik bulgu ve/veya perinatal/neonatal risk faktörü olan yenidoğanlarda sepsis tanısını ekarte etmek gerekir. Kan kültürü şüpheli infeksiyon vakalarında mikrobiyal etyolojiyi tanımladığı gibi tedavinin yönlendirilmesinde de rol oynar. Yenidoğan sepsisinin kesin tanısı kan kültüründe mikrobiyolojik etkenin üretilmesiyle konulur. Kültürde üreme en erken 48 saat içerisinde olmaktadır. Bu durumda tanı daha çok klinik deneyim ve diğer erken yardımcı tanısal testlere dayanarak konulur. Bununla beraber sepsisten şüphelenilen her yenidoğana kültür sonuçları çıkana kadar antibiyoterapi başlanmalıdır. Bu durum sepsis olmayan hastada; gereksiz antibiyotik kullanımı, hastanede kalış süresinde uzama, enfeksiyon sıklığında artış, normal floranın tahribatı, dirençli suşların gelişmesi ve ekonomik yük gibi riskleri beraberinde getirmektedir.

Yenidoğan yoğun bakım (I.-II.-III. düzey) kliniğimize herhangi bir nedenle veya enfeksiyon şüphesiyle yatırılmış ve kan kültürü alınmış olan 904 hasta tarandı. Sepsis tanısı alan hastalarda postmortem yapılan kültür ve otopsilerde kültür pozitif olma oranı % 81–82 olarak bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda tek bir kan kültürüyle tanı koymak ve etkeni üretmek % 80 olarak bildirilmesine rağmen bazı çalışmalarda % 6 ile % 82 gibi çok farklı sonuçlar rapor edilmiştir (92). Bu oranı Yıldız ve ark. (92) % 65,9, İçağasıoğlu ve ark. (93) % 46,7, Bulut ve ark. (94) % 66,7, Türkmen ve ark. (95) % 51,7'sinde pozitif olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda 206 hastanın kan kültüründe üreme tespit edilirken, sıklık % 22,7 oranında düşük bulundu.

Cinsiyet açısından term bebeklerdeki sepsis sıklığı erkek bebeklerin aleyhine artmıştır. Kesin nedenleri bilinmese de erkeklerde 4 kat daha fazla sepsis görülmektedir (18, 42). Yıldız ve ark. (92) % 41 kız , % 59 erkek, Türkmen ve ark. (95) % 47 kız, % 53 erkek, Hacımustafaoğlu ve ark. (96) % 55,8 kız, % 44,2 erkek olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda 91'i (%44,2) kız, 115'i (%55,8) erkekti. Literatürdeki çalışmalarda olduğu gibi erkek hastaların oranı fazla bulundu.

Gestasyon haftasına göre sınıflandırıldığında Hacımustafaoğlu ve ark. (96) ≤ 27 hafta % 2,9, 28–31 hafta arası % 35,2, 32–37 hafta arası % 33,8, ≥ 37 hafta % 27,9 oranında bulunmuş. Bizim çalışmamızda ≤ 27 hafta % 9,7, 28–31 hafta arası % 19,1, 32–37 hafta arası % 17,5, ≥ 37 hafta % 58,6 oranında tespit edildi. Bizim çalışmamızda miad bebeklerin yüksek bulundu. Bunun nedenide YYBÜ'müzde yatan konjenital anomali ve kronik hastalığı olan bebeklerin ağırlıkta olmasıydı.

Hastalar doğum tartısına göre değerlendirildiğinde Türkmen ve ark. (95) < 1000 gr % 20, 1001–1500 gr arası % 57,8, 1501–2000 gr arası % 15,6, 2001–2500 gr arası % 2,2, > 2500 gr % 4,4, Parlak ve ark. (114) < 1000 gr % 19,4, 1001–1500 gr arası % 32,3, 1500–2500 gr arası % 23,7, > 2500 gr % 24,4, Hacımustafaoğlu ve ark. (96) < 1000 gr % 13,2, 1001–1500 gr arası % 27,9, 1500–2500 gr arası % 30,8, > 2500 gr % 27,9 olarak bulmuşlar. Bizim çalışmamızda < 1000 gr % 9,2, 1001–1500 gr arası % 10,1, 1501–2000 gr arası % 11, 2001–2500 gr arası % 9,2, > 2500 gr % 59,5 oranında tespit edildi. Diğer çalışmalardan farklı olarak < 1500 gr % 19,3 oranında düşük, > 2500 gr % 59,5 oranında yüksek olması dikkat çekiciydi. Bunun nedenide gestasyon haftasında olduğu gibi YYBÜ'müzde yatan konjenital anomali ve kronik hastalığı olan bebeklerin ağırlıkta olmasıydı.

EMR erken sepsiste önemli bir risk faktörü olup, sepsis sıklığını 3 kat artırmaktadır (55). Kavuncuoğlu ve ark. (97) % 5,2, Aldemir ve ark. (98) EMR'nin pretermelerde sepsis sıklığını % 6,8 oranında arttırdığını bulmuşlar. Bizim çalışmamızda % 3 oranında artırdığı bulundu. Muhtemelen bölgemizin sosyo-ekonomik düzeyi düşük olduğundan EMR sıklığıda tam değerlendirilemeyip düşük bulundu. Ayrıca annenin GBS ile kolonizasyonu, korioamnionit, maternal ateş gibi diğer maternal risk faktörleride değerlendirilemedi.

Enfeksiyon riskini arttıran en önemli faktör PM ve düşük doğum ağırlığıdır (99). Bunlar dışında diğer faktörler uzamış yatış süresi, uzun süren MV, santral kateter kullanımı, invaziv araçların kullanılması, tedavide geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz, uzun

sürekli kullanımı, parenteral beslenme, anne sütü yerine mama ile beslenme, yetersiz sağlık ekibine karşı hasta yoğunluğu, uygunsuz mimari ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmamasıdır (100, 101, 102). Hastaların Postnatal risk faktörlerinden ise sırasıyla; MV desteğini Kavuncuoğlu ve ark. (97) % 25,4, Türkmen ve ark. (95) % 44,8, Meral ve ark. (103) % 56,5 oranında bulmuşlar. Bizim çalışmamızda % 51,8 oranında tespit edildi. Santral/ Umbilikal kateterizasyonu Yalaz ve ark. (104) % 72,7, Meral ve ark. (103) % 30,4 oranında bulmuşlar. Bizim çalışmamızda % 27,8 oranında bulundu. Uzun yatış süresini (>15 gün) Kavuncuoğlu ve ark. (97) % 47 oranında bulmuşlar. Bizim çalışmamızda % 54,2 oranında bulundu. Ayrıca çalışmamızda TPN % 58,5 ve Operasyon öyküsü % 27,3 oranında bulundu.

Yardımcı üreme teknikleri kullanımı sonrasındaki PM bebek doğumundaki artışlarla birlikte bu bebeklerin takip ve tedavilerindeki gelişmeler, YYBÜ'deki hasta sayılarının artışına ve bu hastaların daha uzun süre yaşamalarına yol açmıştır. PM'nin kendisi ve artmış invazif girişim gereksinimleri, sepsis riskinin artmasına yol açmaktadır (105). Doğum tartısı 2500 gramın üstündeki 1000 canlı doğumda 1 sepsis vakası görülürken bu oran 1000 gramın altındaki bebeklerde 26'ya kadar çıkmaktadır. Aynı şekilde enfekte bebeklerin mortalite oranı da doğum tartısı düştükçe artmaktadır. 2500 gr üstünde doğan bebeklerde mortalite % 3 iken ELBW bebeklerde mortalite % 90'ları bulmaktadır (11). PM'lerde kan kültürü (+) oranlarını Kavuncuoğlu ve ark. (97) % 44,3, Yalaz ve ark. (104) % 7,6, Türkmen ve ark. (95) % 9,6, Meral ve ark. (103) % 20,6 oranında bulmuşlar. Bizim çalışmamızda ise % 29,6 oranında bulundu. Türkmen ve ark.(95) RDS'yi % 55,6, Sarılığı % 46,7 oranında bulurken bizim çalışmamızda RDS % 37,4, Sarılık % 27,7 oranındaydı. Ayrıca çalışmamızda Hidrosefali % 18,9, Konjenital kalp hastalığı % 17 oranında bulundu.

Sepsis tanı ve takibinde CRP önemli olmasına rağmen, hayatın ilk 3 gününden sonrası için neonatal sepsiste sensitivitesi % 75, spesifisitesi % 86 olarak bulunmuştur. Travma, cerrahi, perinatal asfiksi, aspirasyon sendromu ve yanık durumlarında yalancı pozitiflik oranı artmaktadır (106). Bu nedenle sepsis şüphesi olan hastalarda tanı için diğer parametrelerden de yararlanılması gerekmektedir (106, 107). Forest ve ark. (108) çalışmalarıyla sepsis tanısında CRP'nin seri ölçümlerinin yararlı ve antibiyoterapinin kesilmesinde yol gösterici olduğu sonucuna varmışlardır. Berger ve ark. (109) yaptıkları çalışmada tanı anında ilk incelemede CRP pozitifliğini % 78, Bulut ve ark. (94) % 79,5, Yıldız ve ark. (92) % 85,1, Meral ve ark. (103) % 42,8 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da tanı sırasında % 64 hastada CRP pozitifliği mevcut olup, yapılan çalışmalar ile uyumlu bulundu.

Yapılan çalışmalarda neonatal sepsis başlangıcında hastaların ancak 2/3'ünde anormal WBC sayıları gözlenmiş, bazı serilerde ise bu oranın % 80–90'a çıktığı görülmüştür (109, 111). Yapılan bir çalışmada sepsisli olguların % 34'ünde lökositoz veya lökopeni bildirilmiştir (92). Bulut ve ark. (94) lökopeniyi % 7,7, lökositozu % 15,4, Türkmen ve ark. (95) lökopeniyi % 31,1, lökositozu % 20, Sütçü ve ark. (112) lökopeniyi % 16,7, lökositozu % 6,7 oranında bulmuşlar. Çalışma grubumuzda lökopeni % 7,2 vakada, lökositoz ise % 22,3 vakada bulundu.

Trombosit sayısı yenidoğan sepsisinin özgün olmayan ve geç bir bulgusudur. Bu nedenlerden dolayı, trombosit sayısı yenidoğan sepsisi tanısında çok güvenilir değildir (21, 44, 79). Berger ve ark. (109) yaptıkları çalışmada neonatal sepsiste trombositopeninin sensitivitesini % 65, spesifitesini % 57 olarak bulmuşlar ve % 45,5 oranında trombositopeni tespit etmişlerdir. Bazı çalışmalarda da sepsis olduğu belirtilen yenidoğanlarda trombositopeni oranı % 10–60 olarak saptanmıştır (110). Bulut ve ark. (94) çalışmasında % 46,9, Türkmen ve ark. çalışmasında (95) % 17,7 oranında bulmuşlar. Bizim çalışmamızda tanı sırasında trombositopeni oranı % 27,6 bulundu. Ayrıca çalışmamızda Hemoglobin düşüklüğü (< 10 g/dL) % 20, Alanin Transaminaz yüksekliği (> 35 U/L) % 17, Aspartat Transaminaz yüksekliği (> 40 U/L) % 54, Üre yüksekliği (> 45 mg/dL) % 28, Kreatin yüksekliği (> 1 mg/dL) % 13, Albümin düşüklüğü (< 2,5 g/dL) % 40 olguda patolojik bulundu.

Klasik olarak bulguların ortaya çıkış zamanına göre yenidoğan sepsisi ENS ve GNS olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. ENS yaşamın 7.gününden önce, GNS yaşamın 7–30. günleri arasında ortaya çıkan sepsistir (12, 13, 14). Aygün ve ark.'nın (113) çalışmasında ENS % 70, GNS % 30, Bulut ve ark. (94) ENS oranı % 60,7 iken GNS oranı % 39,3, Kavuncuoğlu ve ark. (97) ENS oranı % 60 iken GNS oranı % 40 olarak bulmuşlar. Bizim çalışmamızda ENS oranı % 57,7 iken GNS oranı % 43,3 olup ülkemizde yapılan çalışmalarla benzer oranlar bulundu.

Kan kültüründe üreme olan olguların kültür antibiyogram sonuçları değerlendirildiğinde Yalaz ve ark. (104) iki yıllık (2000–2001) çalışmada gram (+) bakteriler % 52,2, gram (-) bakteriler % 33,3, Candida % 20,5, Bülbül ve ark. (115) bir yıllık (2009) çalışmada gram (+) bakteriler % 61,9 gram (-) bakteriler % 30,9, Candida % 7,2, Parlak ve ark. (114) üç yıllık (2009–2011) çalışmada gram (+) bakteriler % 22,2 gram (-) bakteriler % 63,8, Candida % 13,8 olarak bulmuşlar. Bizim üç yıllık (2011–2013) çalışmamızda % 58

gram (+) bakteriler, % 38 gram (-) bakteriler, % 4 candida türleri bulundu. Literatürde yapılan çalışmalarda da kan kültüründe üreyen mikrorganizmaların farklılıklar gösterdiği bildirilmiş.

Neonatal sepsisten sorumlu mikroorganizmalar ülkeden ülkeye, aynı ülke içinde ve aynı kliniklerde de zamanla farklılık gösterebilir (27). Gelişmiş ülkelerdeki sepsis etkenlerini *GBS*, *L. monositogene*, *E. Koli*, *S.Aureus*, *KNS*, gram negatif enterik basiller oluştururken; gelişmekte olan ülkelerin sepsis etkenlerini *Klebsiella*, *Enterobakter* ve *Serratia türleri*, *KNS*, *E.Koli* ve *S. Aureus* oluşturmaktadır. Ülkemizdeki sepsis etkenlerini ise *KNS*, *S. Aureus*, *E. Koli*, *Klebsiella*, *Enterobakter*, *Serratia*, *Psödomonas* ve *Kandida türleri* oluşturmaktadır (65, 116). Yalaz ve ark. (104) iki yıllık (2000–2001) çalışmada sırasıyla *KNS* % 27,1, *Candida* %20,5, *S. Aureus* % 14,6, *Enterobacter spp.* % 14,6, *Klebsiella pneumoniae* % 8,3, Türkmen ve ark. (95) üç buçuk yıllık (Ocak 2004-Haziran 2008) çalışmada *KNS* % 44, *candida* %12, *S. Aureus* %10, *Acinetobacter baumannii* % 8, *Enterobacter spp.* % 8, Kavuncuoğlu ve ark. (97) bir yıllık (2007) çalışmada *KNS* % 41, *S.aureus* % 18, *GBS* % 11, *E. coli* % 3,3, *Klebsiella pneumoniae* % 2,9, Meral ve ark. (103) bir yıllık (2008) çalışmada *KNS* % 46,1, *E. coli* % 17,6, *Klebsiella pneumoniae* % 17,6, *Klebsiella oxytaca* % 9,8, *Candida* % 9,8 oranında bulmuşlar. Bizim çalışmamızda *KNS*'ler (*S.Epidermidis* % 22,8, *S. Hominis* % 7,8, *S. Haemolyticus* % 7,3) % 43,6, *Klebsiella pneumoniae* % 16, *Acinetobacter baumannii* %10,7, *Pseudomonas aeruginosa* % 4,9, *Candida*, *S.aureus*, *Streptococcus spp.* ise % 3,9 oranında bulundu. Çalışmamızda ülkemizdeki diğer literatürlerle benzer oranda *KNS* tespit edilirken *Acinetobacter baumannii*'ni oranı yüksek bulundu.

Sepsise neden olan mikroorganizmalarda çoğul antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Metisilin direncinin doğru olarak saptanması durumu kritik olan yenidoğanlarda uygun antibiyotik seçiminde önemli rol oynar.

Gram (+) mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde;

—*KNS*'lerde antibiyotik direncini Yalaz ve ark. (104) sırasıyla en yüksek Penisilin ve Metsilinde % 100, Gentamisinde % 54 en düşük Vankomisin ve Teikoplaninde % 0, Kavuncuoğlu ve ark. (97) en yüksek Penisilininde % 94, Metsilinde % 83, Ampisilinde % 72 en düşük Vankomisin ve Teikoplaninde % 0, Parlak ve ark. (114) en yüksek Penisilininde % 96, Metsilinde % 90, en düşük Vankomisin ve Teikoplaninde % 0 bulmuşlar. Bizim çalışmamızda en yüksek Ampisilinde % 91, Metsilinde % 77 en düşük Vankomisin ve

Teikoplaninde % 0 Linezolidde % 3,4 bulundu. Yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak Metsilin direnci düşük bulundu.

—*Staphylococcus aureus*'ta antibiyotik direncini Yalaz ve ark. (104) sırasıyla en yüksek Penisilinde % 100, Metsilinde % 72, Gentamisinde % 43 en düşük Vankomisin ve Teikoplaninde % 0, Kavuncuoğlu ve ark. (97) en yüksek Penisilinde % 95, Metsilinde % 79, Ampisilinde % 74 en düşük Vankomisin % 1, Teikoplaninde % 9, Parlak ve ark. (114) en yüksek Penisilinde % 71,4, en düşük Metsilin, Vankomisin ve Teikoplaninde % 0 bulmuşlar. Bizim çalışmamızda en yüksek Ampisilinde % 75, Gentamisinde % 33 Metsiline (MRSA) % 25 en düşük Vankomisin, Teikoplanin ve Linezolidde % 0 bulundu. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak Metsilin direnci düşük bulundu.

—*Streptococcus*'larda antibiyotik direncini Yalaz ve ark. (104) en düşük Penisilinde % 0, Kavuncuoğlu ve ark. (97) en yüksek Ampisilinde % 26 en düşük Vankomisin, Teikoplanin ve penisilinde % 0 bulmuşlar. Bizim çalışmamızda en yüksek Seftriakson ve Gentamisinde % 100, Sefoperazon/Sulbaktamda %50, en düşük Vankomisin, Teikoplanin ve Linezolidde % 0 bulundu.

—*Enterococcus* 'larda Yalaz ve ark. (104) en yüksek Gentamisinde en düşük Vankomisin ve Teikoplaninde % 0 bulmuşlar. Bizim çalışmamızda en yüksek Piperasilin/Tazobaktam ve metsilinde % 100, gentamisinde % 67, ampisilin % 50, en düşük Teikoplanin ve Linezolidde % 0 bulundu.

—*Corynebacterium urealyticum*'da antibiyotik direnci ile ilgili yenidoğanlarda yeterli çalışma bulunamadı. Bizim çalışmamızda en yüksek direnç oranları Ampisilin, Gentamisin ve Metsilinde% 100 bulundu.

Gram (-) mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde;

—*Klebsiella pneumoniae*'da antibiyotik direncini Yalaz ve ark. (104) sırasıyla en yüksek Amikaside ve Piperasilin/Tazobaktamda % 50 en düşük Meropenem ve Kinolonlarda % 0, Kavuncuoğlu ve ark. (97) en yüksek Ampisilinde % 82, Sefotaksim % 46, Seftazidim %43, Gentamisinde % 34 en düşük İmipenemde %1, Meropenemde % 2, Piperasilin/Tazobaktamda % 9, Amikaside % 12, Parlak ve ark. (114) en düşük İmipenem ve Meropenemde, Türkmen ve ark. (95) en yüksek Amikaside % 75 en düşük Meropenem, Kinolonlar ve Gentamisinde bulmuşlar. Bizim çalışmamızda en yüksek Ampisilinde % 100,

Seftriaksonda % 90, Seftazidimde % 89, Piperasilin/Tazobaktamda % 85 en düşük Meropenemde % 0, Amikasinde % 12, gentamisinde % 33 tespit edildi. Literatürden farklı olarak Piperasilin/Tazobaktamda direnç yüksek, Meropenemde ise düşük bulundu.

—*Acinetobacter baumannii*'de antibiyotik direncini Yalaz ve ark. (104) sırasıyla en yüksek 3. kuşak Sefalosporin ve Aminoglikozidlerde en düşük Karbapenem ve Kinolonlarda, Parlak ve ark. (114) en yüksek Piperasilin/Tazobaktamda % 100, Türkmen ve ark. (95) en yüksek Piperasilin/Tazobaktamda % 100 en düşük Karpenemler, Kinolonlar, 3. kuşak Sefalosporinler ve Aminoglikozidlerde bulmuşlar. Bizim çalışmamızda en düşük Kolistinde % 0, Tetrasiklinde % 25, Trimetoprim/Sülfometoksazolda % 55, Tigesiklinde % 60 olup diğer antibiyotiklerde (Ampisilin, Piperasilin/Tazobaktam, Sefoperazon/Sulbaktam, Karbapenemler, Kinolonlar, 3. kuşak Sefalosporinler, Aminoglikozidler) $\geq$ % 90 bulundu. Yıllar içinde birçok antibiyotiğe yüksek oranda ve hızlı bir şekilde direnç gelişmesi ayrıca sadece Kolistine % 100 duyarlı olması hastane enfeksiyonları ve yoğun bakım hastaları için çok ciddi sorun teşkil edeceğini düşünmekteyiz.

—*Pseudomonas aeruginosa*'da antibiyotik direncini Yalaz ve ark. (104) en düşük Karbapenem, Seftazidim, Amikasin ve Kinolonlarda, Parlak ve ark. (114) en yüksek Piperasilin/Tazobaktamda % 100, en düşük Karbapenemler, Seftazidim, Aminoglikozidler ve Kinolonlarda, Türkmen ve ark. (95) en düşük Karbapenemler, Seftazidim, Aminoglikozidler ve Kinolonlarda bulmuşlar. Bizim çalışmamızda en yüksek Ampisilin ve Seftriaksonda % 100, Piperasilin/Tazobaktamda % 67, Meropenemde % 56, Seftazidimde % 25, Amikasinde % 25 en düşük Sefoperazon/Sulbaktam, Teikoplanin, Linezolid ve Kolistinde % 0, Seftazidim ve Amikasinde % 25 bulundu. Literatürden farklı olarak Amikasin, Seftazidim ve Meropenemde direnç yüksek bulundu.

Escherichia coli'de antibiyotik direncini Yalaz ve ark. (104) en düşük Aminoglikozidler ve 3. kuşak Sefalosporinde, Kavuncuoğlu ve ark. (97) en yüksek Ampisilinde % 90, Gentamisinde %30, Amikasinde % 28 en düşük İmipenem ve Meropenemde % 0, Seftazidimde % 9, Sefotaksimde % 11, Türkmen ve ark. (95) en düşük Karbapenemler, Aminoglikozidler, Ampisilin ve 3. kuşak Sefalosporinlerde, Meral ve ark. (103) en yüksek Seftriaksonda %50 en düşük İmipenemde bulmuşlar. Bizim çalışmamızda en yüksek Seftazidim % 67, Ampisilin % 33, Meropenem % 22, Seftriakson % 25 en düşük Piperasilin/Tazobaktamda, Sefoperazon/Sulbaktamda ve Aminoglikozidlerde % 0 bulundu. Literatürden farklı olarak seftazidim ve Meropenemde direnç yüksek bulundu.

Enterobacter'de antibiyotik direncini Yalaz ve ark. (104) sırasıyla en yüksek Amikasinde % 28, Kinolon % 14 en düşük Meropenem ve Piperasilin/Tazobaktamda, Parlak ve ark. (114) en yüksek Ampisilin/Sulbaktamda % 100, en düşük 3. kuşak Sefalosporinler ve Karbapenemlerde % 0, Türkmen ve ark. (95) en düşük İmipenem ve 3. kuşak Sefalosporinlerde, Meral ve ark. (103) en yüksek Ampisilinde % 100 en düşük İmipenemde ve Aminoglikozidlerde bulmuşlar. Bizim çalışmamızda en yüksek Ampisilin % 100, Gentamisin % 33, en düşük Sefoperazon/Sulbaktamda, Mikasinde, Vankomisinde, 3. kuşak Sefalosporinler ve meropenemde % 0 tespit edildi.

Serratia'da antibiyotik direnci ile ilgili yenidoğanlarda yeterli çalışma bulunamadı. Bizim çalışmamızda en yüksek Ampisilinde % 100, en düşük Sefoperazon/Sulbaktam, Seftriakson, Piperasilin/Tazobaktam, Meropenem ve Aminoglikozidlerde % 0 tespit edildi.

Sepsis nedeni ile ölüm oranı % 5–20 arasında değişmektedir. YYBÜ'de HE tanısı alan hastalarda ölüm oranları, Avrupa'da 1996–1997 yıllarında çok merkezli bir çalışmada % 17, Japonya'da 2002–2003 yıllarında % 10,3 (HE olmayanlarda % 2,1) bildirilmiştir (31, 33). Türk Neonatoloji Derneği'nin yaptığı çok merkezli bir çalışmada sepsis ilişkili ölüm oranı % 24,4 olarak bildirilmiştir (5, 54). Yalaz ve ark. 48 nozokomiyal sepsis vakasında mortalite oranını % 15,9 (gram pozitif sepsislerde % 13, gram negatif sepsislerde % 12,5), Belet ve ark. 126 vakada % 33,3, Taş ve ark. 99 vakada % 15,9 oranında bulmuşlar (104, 117). Türkmen ve ark. (95) 45 vakada % 13 (gram pozitif sepsislerde % 9,6, gram negatif sepsislerde % 19,2), Meral ve ark. (103) 21 vakada % 4,1, Bulut ve ark. (94) 117 vakada % 9,4, Hacımustafaoğlu ve ark. (96) 73 vakada % 16,1, Kavuncuoğlu ve ark. (97) 228 vakada % 7 oranında bulmuşlar. Bizim çalışmamızda 206 vakadan exitus olan 53 (%25,7) olguda üreyen mikroorganizmalar değerlendirildiğinde 32' sinde (% 15,4) gram (-) bakteriler bulundu. Bu mikroorganizmalar sırasıyla *Acinetobacter baumannii* % 5,3, *Klebsiella pneumoniae* % 5,3 ve *Pseudomonas aeruginosa* % 1,9 oranında bulundu. 21 (% 10,3) vakadan sorumlu olan Gram (+) bakterilerde ise olguların önemli kısmından (% 9,2) *KNS*'lar sorumlu olup en sık görülen üyesinin *Staphylococcus epidermidis* (% 5,3) olduğu bulundu. Ölüm oranının ülkemizde yapılan diğer çalışmalardan yüksek olmasının nedeni YYBÜ'müzde yatan konjenital anomali ve kronik hastalığı olan bebeklerin ağırlıkta olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz (Tablo 10).

Sonuç olarak, günümüzde YYBÜ'lerinde enfeksiyon/sepsis ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Neonatal sepsis olgularının erkenden fark edilip uygun ampirik tedavinin başlanması ile sepsise bağlı ölüm oranlarının azalabileceği bilinmektedir. Bunun için

maternal, neonatal ve çevresel risk faktörlerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunlardan en önemlileri PM, EMR, erken doğum, el yıkanması, patojen mikroorganizmaların sağlık çalışanları ile bulaşmasının engellenmesi, santral venöz kateter kullanım prensiplerinin oluşturulması, tedavi ve profilaksiste akılcı antibiyotik kullanılması, derinin koruyucu fonksiyonunun sağlanmasına yönelik topikal krem uygulamaları ve gastrointestinal sistem epitelinin bariyer etkisini arttırması için anne sütü ile erken enteral beslenme sayılabilir. YYBÜ'lerinde enfeksiyon prevelans çalışmaları, sepsis sıklığının belirlenmesi ve birimdeki etkenlerin tanımlanmasını sağlar. Bu bilgiler doğrultusunda enfeksiyona zamanında ve uygun tedavi ile yapılacak müdahaleler sayesinde sepsise bağlı mortalite ve morbidite oranlarını azaltacaktır. Bu nedenle her hastanenin kendi YYBÜ'de sık görülen sepsis etkenlerini ve antibiyotik duyarlılıklarını göz önünde bulundurup, buna göre profilaktik ve tedavi amaçlı antibiyotik tedavilerini düzenlemesi ile sepsis mortalite ve morbiditesinin azalacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda kan kültürü alınan 904 hasta dosyası tarandı. Kan kültürü pozitif (+) tespit edilen 206 (% 22,7) hasta çalışmaya alındı. Bunların %44,2'si kız, %55,8'i erkek idi.
2. Kan kültüründe üreme tespit edilen hastaların % 70,9'da prenatal risk faktörü tespit edilemedi. En sık tespit edilenler ise % 9,7 Preaklamps, % 4,8 Rh sensitizasyonu, % 3,4 EMR ve % 3 Diabetes mellitus idi.
3. Postnatal risk faktörlerinden ise sırasıyla; TPN % 58,5, Uzamış yatış süresi (>15 gün) % 54,2, MV % 51,8, Umbilikal kateter % 27,8 ve Operasyon öyküsü % 27,3 oranında bulundu.
4. Kan kültürü (+) olgularda eşlik eden diğer tanılar RDS % 37,4, PM % 29,6, Sarılık % 27,7, Hidrosefali % 18,9 ve Konjenital kalp hastalığı % 17 oranında bulundu.
5. Kan kültüründe üreme olan hastaların aynı gün bakılan laboratuvar tetkiklerinden CRP (+)'liği % 64, anemi % 20, Trombositopeni % 27,6, lökopeni % 7,2, lökositoz % 22,3, Alanin Transaminaz yüksekliği % 17, Aspartat Transaminaz yüksekliği % 54, Üre yüksekliği % 28, Kreatin yüksekliği % 13, Albümin düşüklüğü % 40 olguda bulundu.
6. Kan kültürü (+) olguların % 57,7'si erken başlangıçlı sepsis, % 30,5'i geç başlangıçlı sepsis, % 11,6'sı çok geç başlangıçlı sepsis olarak değerlendirildi.
7. Hastaların doğum tartısına göre dağılımı; % 9,2'si < 1000 gr, % 10,1'i 1001–1500 gr arasında, % 11'i 1501–2000 gr arasında, % 9,2'si 2001–2500 gr arasında, % 59,5'i > 2500 gr bulundu.
8. Gestasyon haftasına göre sınıflandırdığımızda; % 9,7'si ≤ 27 hafta, % 19,1'i 28–31 hafta arasında, % 17,5'i 32–37 hafta arasında, % 58,6'sı ≥ 37 hafta bulundu.
9. Kan kültüründe üreme olan olguların % 58'inde gram (+) bakteriler, % 38'inde gram (-) bakteriler, % 4'ünde Candida türleri üredi.
10. Gram (+)'lerin % 47,6'sı *Staphylococcus*'lar(bunların % 43,6'sını KNS'lar), % 4'ü *Streptococcus*'lar ve % 2'si *Corynebacterium urealyticum* olduğu görüldü.
11. Gram (-)'lerin % 16'sı *Klebsiella pneumoniae*, % 10,7'si *Acinetobacter baumannii*, % 4,9'ü *Pseudomonas aeruginosa*, % 2,4'ü *Enterococcus spp.*, % 2,4'ü *Escherichia coli*, % 2,4'ü *Enterobacter cloacae*, % 1,5'i *Serratia spp.* tespit edildi.
12. Mikroorganizmalar gruplandırılmadan değerlendirildiğinde sırasıyla en sık; % 22,8'inde *Staphylococcus epidermidis*, % 16'sında *Klebsiella pneumoniae*, % 10,7'sinde *Acinetobacter baumannii*'nin ürediği görüldü.

13. Kan kültürü (+) hastaların 190 (% 92) tanesine kültür antibiyogram çalışılmış. Bunlardan en çok direnç gelişen antibiyotikler Penisilin-G'de % 97,6, Ampisilinde % 91, Sefazolinde % 85,6, Tikarsilin/Klavunatta % 85, Metsilinde (MRSA) % 78 en az direnç gelişenler ise Kolistinde % 0, Teikoplaninde % 0, Vankomisinde % 1,9, Quinopiristin/Dalfopristinde % 2,7 ve Linezolidde % 3,2 bulundu.
14. Gram (+)' ler de ençok direnç gelişen antibiyotikler sırasıyla Amipisilin ve Gentamisin, en az direnç gelişenler Teikoplanin, Linezolid, Vankomisin bulundu. Gram (-)'lerde en çok direnç gelişenler Amipisilin, Gentamisin, Seftriakson, en az direnç gelişenler Meropenem, Amikasin, Sefoperazon/Sulbaktam bulundu.
15. KNS'lerde antibiyotik direnci en yüksek Ampisilinde % 91, Metsilinde % 77 en düşük Vankomisin ve Teikoplaninde % 0, Linezolidde % 3,4 bulundu.
16. *Staphylococcus aureus*'ta antibiyotik direnci en yüksek Ampisilinde % 75, Gentamisinde % 33 Metsilin % 25 en düşük Vankomisin, Teikoplanin ve Linezolidde % 0 idi. Metisilin dirençli *S.aureus*'un (MRSA) oranı %25 idi.
17. *Streptococcus*'larda antibiyotik direnci en yüksek Seftriakson ve Gentamisinde % 100, Sefoperazon/Sulbaktamda %50, en düşük Vankomisin, Teikoplanin ve Linezolidde % 0 bulundu.
18. *Enterococcus*'larda antibiyotik direnci en yüksek Piperasilin/Tazobaktam ve Metsilinde % 100, gentamisinde % 67, ampisilinde %50, en düşük Teikoplanin ve linezolidde % 0 idi.
19. *Corynebacterium urealyticum*'da antibiyotik direnci Ampisilin, Gentamisin ve Metsiline % 100 bulundu.
20. *Klebsiella pneumoniae*'da antibiyotik direnci en yüksek Ampisilinde % 100, Seftriaksonda % 90, Seftazidimde % 89, Piperasilin/Tazobaktamda % 85 en düşük Meropenemde % 0, Amikasinde % 12, Gentamisinde % 33 bulundu.
21. *Acinetobacter baumannii*'de antibiyotik direnci en düşük Kolistinde % 0, Tetrasiklinde % 25, Trimetoprim/Sülfometoksazolda % 55, Tigesiklinde % 60 olup diğer antibiyotiklerde (Ampisilin, Piperasilin/Tazobaktam, Sefoperazon/Sulbaktam, Karbepenemler, Kinolonlar, 3. kuşak Sefalosporinler, Aminoglikozidler) $\geq$ % 90 bulundu.
22. *Pseudomonas aeruginosa*'da antibiyotik direnci en yüksek Ampisilin ve Seftriaksonda % 100, Piperasilin/Tazobaktamda % 67, Meropenemde % 56 en düşük Sefoperazon/Sulbaktam, Teikoplanin, Linezolid, Kolistinde % 0, Seftazidim ve Amikasinde % 25 tespit edildi.

23. *Escherichia coli*'de antibiyotik direnci en yüksek Seftazidimde % 67, Ampisilinde % 33, Seftriaksonda % 25, Meropenemde % 22, en düşük Piperasilin/Tazobaktam, Sefoperazon/Sulbaktam ve Aminoglikozidlerde % 0 bulundu.
24. *Enterobacter*'de antibiyotik direnci en yüksek Ampisilinde % 100, Gentamisinde % 33, en düşük Sefoperazon/Sulbaktam, Amikasin, Vankomisin, 3. kuşak Sefalosporinler ve Meropenemde % 0 tespit edildi.
25. *Serratia*'da antibiyotik direnci en yüksek Ampisilinde % 100, en düşük Sefoperazon/Sulbaktam, Seftriakson, Piperasilin/Tazobaktam, Meropenem ve Aminoglikozidlerde % 0 tespit edildi.
26. MV desteği verilenlerde, RDS'de, PM'lerde, hidrocefalilerde, konjenital kalp hastalığı olanlarda en sık tespit edilen etkenler gram (-) bakterilerden *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, Gram (+)' lerden ise *Staphylococcus epidermidis* idi.
27. Kan kültürü (+) olan 206 hastadan exitus olan 53 (% 25,7) olguda üreyen mikroorganizmalar değerlendirildiğinde 32' sinde (% 15,4) gram (-) bakteriler tespit edildi. Bu mikroorganizmalar sırasıyla *Acinetobacter baumannii* % 5,3, *Klebsiella pneumoniae* % 5,3 ve *Pseudomonas aeruginosa* % 1,9 idi. 21 (% 10,3) vakadan sorumlu olan Gram (+)' lerde ise olguların önemli kısmından (% 9,2) KNS'lar sorumlu olup en sık görülen üyesi *Staphylococcus epidermidis* (% 5,3) idi.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Perinatal mortality: a listing of available information. Geneva: World Health Organisation, FRH/MSM/ 96,7; 1996.
2. Saving Newborn Lives. State of the world's newborns. Washington, DC: Save the Children; 2001.
3. Tekin R, Dal T, Pirinccioğlu H, Erisir Oygucu S. A 4-year surveillance of device-associated nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Neonatal*. 2013; 54(5): 303–8
4. Rosenthal VD, Maki DG, Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. *Am J Infect Control* 2008; 36: 11–12.
5. Turkish Neonatal Society, Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of health care workers. *The Turkish journal of Pediatrics* 2010; 52: 50–57.
6. Gerdes JS. Clinico pathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatal* 1991; 18: 361–381.
7. Polin RA. The ins and outs of neonatal sepsis. *J Pediatr* 2003; 143: 3–4.
8. Haque KN. Definitions of blood stream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (3 suppl): 45–49.
9. Remington J, Klein J. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: Remington J, Klein J (eds). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant* (4 th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995: 1–19.
10. Çam H. Sepsis etyopatogenezi. In: 40. Türk pediatri kongresi, Konuşma metinleri ve özet kitabı. İstanbul: 2004: 199–203.
11. Guerina N. Bacterial and fungal infections. In: Cloherty JP, Stark AR, eds. *Manual of neonatal care* (4 th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995: 271–300.
12. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004; 50: 279–287.
13. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children* (11 th ed) Philadelphia: Mosby, 2004: 545–561.

14. Stoll BJ. Infections of neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2005: 623–640.
15. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, et al. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. Pediatrics 2005; 116: 595–602.
16. Salem S, Sheiner E, Zmora E. et al. Risk factors for early neonatal sepsis. Arch Gynecolobstet 2006; 274: 198–202.
17. Chacko B, Sohi I. Early onset neonatal sepsis. Indian J Pediatr. 2005; 72: 23–26
18. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in neonate. Pediatr Clin N Am 2004; 51: 939–959.
19. Saez-Lorens X, Mc Cracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases (5 th ed) Vol. 1. Philadelphia: Saunders, 2004: pp 929–966.
20. Morven S. Edwards, Neonatal bacterial infections, Neonatal-Perinatal Medicine (7 th ed) Avroy A. Fanaroff, Richard J. Martin (eds). 2002; 706–718.
21. Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. In: Dağoğlu T, Ovalı F. (Eds): Neonatoloji (2.baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007; 765–810.
22. Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient. Curr Opin Infect Dis 2004; 17: 237–241.
23. Barbara J. Stoll. Infections of The Neonatal Infant, Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition Behrman RE, Kliegman RM, Jenson H, WB Saunders Company, Philadelphia, 2004, sayfa: 623–40
24. Gordon A, Isaacs D. Late-onset infection and the role of antibiotic prescribing policies. Curr Opin Infect Dis 2004; 17: 231–236.
25. Fahri Ovalı, Bakteriel Enfeksiyonlar, Neonatoloji, Turkan Dağoğlu, Fahri Ovalı, Nedim Samancı, 2000, sayfa: 679–95
26. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No.1, Neonatal sepsis. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2002; 6: 5–11.
27. Koç E. Neonatal sepsiste etyopatogenezi. Güncel pediatri 2005; 3: 108–109.
28. Balk R. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology and clinical manifestations. Crit Care Clin 2000; 16: 179–192.
29. Sotiropoulos SV. Antibiotic choices. The critical first hour. Pediatr Ann 1996; 25: 345–350.

30. Yurdakök M. Neonatal sepsiste antibiyotik tedavisi. In: *Pediatride gelişmeler* (1.baskı). Ankara: Sinem Ofset, 1999: 270–286.
31. BATTERY JP. Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2002; 87: 25–28.
32. Sola A, Rogido MR, Patridge JC. Perinatal dönem. In: Rudolph AM, Kamei RK, Overby KJ, eds. *Rudolph's Fundamentals of Pediatrics Türkçe* (3.baskı). Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 125–183.
33. St. Geme Jr JW, Murray DL, Carter J, et al. Perinatal infection after prolonged rupture of membranes: an analysis of risk and management. *J Pediatr* 1984; 104:608–613.
34. Andrews J, Diekeman D, Hunter S, Jones R. Group B streptococci infection causing neonatal blood stream infection. *Am J Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 859–862.
35. Çoban A. Yenidoğan enfeksiyonları. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediatric Vol 1*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 431–444.
36. Ovalı F. Bakteriyel enfeksiyonlar. In: Dağoğlu T ve ark. *Neonatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd, 2000: 679–707.
37. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of PMe birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1515–1528.
38. Patel R. Diğer gram-pozitif koklar. In: Wilson WR, Sande MA (eds). *Current Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi Vol 3*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005: 518–527.
39. Lewis DB, Wilson CB. Develop mental immunology and role of host defenses in neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (4th ed) Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995: 21–98.
40. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratio by critical literature review. *Pediatrics* 1999; 103: 77.
41. Kılıç turgay K. Yenidoğanda immunité. In: *İmmunoloji*. Bursa: Güneş & Nobel Tıp Kitap evi, 1997: 367–369.
42. Naglie R. Infectious diseases. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE (eds). *Neonatology* (4th ed) New York: Lange Medical Books/ Mc Graw-Hill, 1999: 408–440.
43. Naeye RL. Causes of excessive rates of perinatal mortality in prematurity in Pregnancies complicated by maternal urinary tract infections, *N. England J Med*, 1979; 86: 759–765.

44. Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. In: Ovalı F. Yenidoğan Enfeksiyonları (1.baskı). İstanbul medikal yayıncılık, 2006; 109–249.
45. Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J. Matern Fetal Neonatal Medicine*. 2004; 16 (suppl 2): 13–16.
46. Wendel G, Levena K, Sanchez P, Jackson G. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: Combined intrapartum and neonatal protocol. *Am J Obst. Gynec*. 2002; 186: 618–626.
47. Balk R. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology and clinical manifestations. *Crit Care Clin* 2000; 16: 179–192.
48. Cengiz AB. Yenidoğan sepsisi. *Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 174–81.
49. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. 8st ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2005: 551–77.
50. Centrone CD, Demers DM. Yenidoğan enfeksiyonları. In: Gates RH (ed). *İnfeksiyon Hastalıkları Sırları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitap evleri, 2003; 324–329.
51. Bulut MO, Bulut İK, Büyük kayhan D ve ark. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27: 63–68.
52. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(1): 10–8.
53. Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir Ş, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Pediatr* 2006; 48: 13–18.
54. Center for Disease Control. Early-onset group B streptococcal disease- US,1998–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 793–796.
55. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Eng J Med* 2000; 342: 15–20.
56. Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynec* 1996; 87(2): 188–194.

57. Klein JO, Marcy SM. Bacterial infections and meeningitis. In: Remington JS, Klein JO (eds). Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant Philedelphia: W.B. Saunders Company, 1995: 835–890.
58. Lebel MH. Neonatal menengitis, Oski FA. Principles and practice of pediatrics (2 nd ed) Philadelphia 1994; 525–528.
59. Vesikari T, Janas M, Gronroos P, et al. Neonatal septicemia. Arch Dis Child 1985; 60: 542–548.
60. Loitit J, Relman D. Gram pozitif aerobik çomaklar. In: Wilson WR, Sande MA(eds). Currentinfeksiyon hastalıkları tanı ve tedavi Vol 3. İstanbul: Nobel TıpKitapevleri, 2005: 528–537.
61. Baltimore RS. Listeria monocytogenes. In: Behrman RE, Kliegman PM, JensonHB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed). Philadelphia: W.B.SaundersCompany, 2005: 890–892.
62. Cole FS. Bacterial infections of the newborn. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME (eds). Avery'sDiseases of theNewborn (7 th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 490–497.
63. Rahman S, Hameed A, Roghani MT, Ullah Z: Multi drug resistant neonatal sepsis in Peshawar-Pakistan, Arch Dis Child Fetal Neonatal 2002; 87: 52.
64. Raimundo O, Heussler H, Bruhn JB et al: Molecular epidemiology of coagulase negative staphylococcal bacteremia in a newborn intensive care unit, J Hosp Infect 2002; 51: 33.
65. Türker G, Babaoğlu K, Karadeniz A, Gökalp AS. Yenidoğan yoğun bakım ünitesi Nozokomial enfeksiyonları XI. Ulusal Neonatoloji Kongresi Samsun 25–28 Haziran 2001 Özet Kitabı, 188.
66. İlter Ö. Neonatal sepsis, Neonatolojide güncel sorunlar. 1. Ulusal Neonatoloji Kongresi, İstanbul 1990; 201–208.
67. Samancı N, Ovalı F, Akdoğan Z, Dağoğlu T. Neonatal septicemia in a neonatal intensive care unit. Turk J Pediatr 1997; 39: 185–193.
68. Öztürk M. Adnan. Enfeksiyon Hastalıkları. In: Yurdakök M, Erdem G (eds).Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji. Ankara 2004; 354–383.
69. Rao PS, Baliga M, Shivananda PG. Bacteriology of neonatal septicemia in a rural referral hospital in South India. J Trop Pediatr 1993; 39: 230–233.
70. Bhutta ZA. Enterobacter sepsis in the newborn a growing problem in Karachi. J Hosp Infect 1996; 34: 211–216.

71. Chavez-Bueno S, Mc Cracken GH. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 795–810.
72. Ayengar V, Madhulika SN. Neonatal sepsis due to vertical transmission from maternal genital tract. *Indian J Pediatr* 1991; 58: 661–664.
73. Bada HS, Alojipan LC, Andrews BF. Premature rupture of membranes and its effect on the newborns. *Pediatr Clin N Am* 1997; 24: 491–500.
74. Kılıçturgay K. Yenidoğanda immunité. In: İmmunoloji. Bursa: Güneş & NobelTıp Kitap evi, 1997: 367–369.
75. Darmstadt GL, Dinulos JG. Neonatal skin care. *Pediatr Clin N Am* 2000; 47:757–782.
76. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 7st Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 222–75.
77. Yurdakök M. Neonatal sepsis. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi*. 2002; 45: 85–99.
78. Voora S, Srinivasan G, Lilien LD, Yeh TF, Pildes RS. Fever in full-term newborns in the first four days of life. *Pediatr* 1998; 69(1): 40–44.
79. Linda L Belling, RN, NNP. Neonatal Sepsis. *Pediatrics (Neonatology)*. 2006; 26: 1–27.
80. Somer A. Escherichia Coli Enfeksiyonları. Neyz i O, Ertuğrul T (eds). *Pediatrici* 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 511–513.
81. Dietzman DE, Fischer GW, Schoenlanecht FD. Neonatal Escherichia coli septicemia bacterial counts in the blood. *J Pediatr* 1994; 85: 128–130.
82. Squire E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal bacterial infection: Hematologic and pathologic findings in fatal and non-fatal cases. *Pediatrics* 1979; 64: 60.
83. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 125–31–3.
84. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 223–7.
85. Alhan E. Sepsis'te tanı ve klinik. *Çocuk Enf Derg* 2007; 1: 66–72.
86. DuClos T. Function of C-reactive protein. *Ann Med*, 2000; 32: 274–78.
87. Darmstadt GL, Lawn JE, Costello A. Advancing the state of the world's newborns, *Bull World Health Organ* 2003; 81(3): 224–5.
88. Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. *J Postgrad Med* 2005; 51: 27–9.

89. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD0001239.
90. Lookwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction preterm delivery. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1995; 38/4: 675–687.
91. Platt JS, O'Brien WF: Group B Streptococcus: prevention of early onset neonatal sepsis, *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58(3): 191–6.
92. Yıldız C. Neonatal Sepsis erken tanısında Prokalsitoninin Yeri ve Önemi. Uzmanlık Tezi. İstanbul. SSK Bakırköy Doğum Evi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatri Kliniği, 2001.
93. İcagasioğlu D, Caksen H, Sütcü I, Cevit O. Serum C reaktif protein and interleukin 6 levels in neonatal sepsis. *Acta Medica*. 2002; 45: 111–113.
94. Bulut M.O, Bulut İ.B, Büyükkayhan D, İcagasioğlu D, Gültekin A, Toksoy H.B, Murat Çetinkaya M, Tanzer F, Cevit Ö, Kara S. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 27 (2): 63–68, 2005
95. Türkmen M.K, Telli M, Erişen S, Güzünler S, Eyigör M. Neonatal Sepsisli Olguların Değerlendirilmesi ve Antibiyotik duyarlılıklarının Belirlenmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2010; 11(3): 15–20
96. Hacımustafaoğlu M, Celebi S, Koksall N, Kavurt S, Ozkan H, Cetinkaya M, Ozkaya G. Yenidoğanda hastane enfeksiyonları. *Türk Ped Arş*. 2011; 46: 302–7
97. Kavuncuoğlu S, Kazancı S, Yıldız H, Aldemir E, Türel Ö, Ramoğlu M. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Kültür Pozitif Sepsisli Olguların Sıklık, Etiyolojik Faktörler, Etken Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnci Yönünden İncelenmesi. *JOPP Derg* 2011; 3(3): 129–138.
98. Aldemir EY, Altuncu E, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Öztürk E ve ark. Erken membran rüptürünün term ve preterm yenidoğanlarda sepsis morbidite ve mortalitesine etkisi. *JOPP Dergisi* 2010; 2(2): 65–70.
99. Bolat F, Uslu S, Bülbül A, Serdar C, Emrah C, Baş EK, et al. Hospital acquired blood stream infections in neonatal intensive care unit. *Türk Arch Pediatr* 2011; 46: 130–6.
100. Cengiz AB. Yenidoğanda Sepsis ve Menenjit Tedavisi. *Güncel Pediatri* 2011; 5: 160–2.
101. Huskins WC, Goldmann DA. Prevention and control of nosocomial infections in health care facilities that serve children. *Hospital control of infections*. In: Feigin RD,

- CherryJD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of pediatric infectious diseases. 5. Print. Philadelphia: WB Saunders,2004: 2924–41.
102. Perk Y. Yenidoğan Yoğun bakım enfeksiyonları; Korunma ve Kontrol. İ. Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp eğitimi Etkinlikleri. Hastane Enfeksiyonları; Korunma ve kontrol. Sempozyum Dizisi 2008; 60: 137–41.
103. Meral C, Karademir F, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Tunç T, Kul M, Güngör O, İsmail Göçmen İ. Neonatal Sepsis Olgularının ve Etkenlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. TAF Prev Med Bull 2009; 8(4): 329–332
104. Yalaz M, Arslanoğlu S, Cetin H, et al. Ucuncu basamak Yenidoğan Yoğun Bakım Merkezi'nde kanıtlanmış nozokomiyal sepsis etkenlerinin değerlendirilmesi: iki yıllık analiz. ADU Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 5: 5–9.
105. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Research Network. J pediatr. 1996; 129: 63–71.
106. Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. Eds: Dağoğlu T: Neonatoloji. İstanbul. Nobel Tıp Kitap evleri, 2000, p. 657–673.
107. Oygür N. Neonatal sepsiste tanı. XI. Ulusal Neonatoloji Kongresi. Samsun. Kongre kitabı, 2001, p. 151–160.
108. Forest JC, Lariviere F, Boke P, Masson M, Nadeou L. Creactive protein as biomedical indicator of bacterial infection in neonates. Clin Biochem 1986; 19 (3): 192–4.
109. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reaktive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. Eur J Pediatr 1995; 154: 138–44.
110. Üstündağ G. Yenidoğan sepsisinde leptin, interleukin–6, interleukin–8, tümör nekrozis faktör-alfanın rolü. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim Dalı Uzmanlık Tezi Ankara, 2000.
111. Benuck I, David RJ. Sensitivity of published neutrophil indexes in identifying newborn infants with sepsis. J Pediatr 1983; 103 (6): 961–3.
112. Sütçü İ. Neonatal Sepsisin erken tanısında interleukin–6 ve C-reaktif protein'in kullanımı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim Dalı Uzmanlık Tezi Sivas, 1999.
113. Aygün C, Oran O, Portakal O. Yenidoğanlarda prokalsitonin düzeyleri ve sepsis tanısındaki yeri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46 (2): 83–9.

114. Parlak E, Kahveci H, Alay H.K. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastane Enfeksiyonları Güncel Pediatri 2014; 1: 1–8
115. Bülbül A, Taşdemir M, Pullu M, Okan F, Bülbül L, Nuhoglu A. Yenidoğan yoğun bakım birimindeki hastane enfeksiyonları. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 43, Sayı: 1, 2009
116. Örs R, Büyükavcı M, Akdağ R, Aktaş E, Tan H. IX. Ulusal Neonatoloji Kongresi. Mersin. KongreKitabı, 1998, p. 127.
117. Yurdakök M. Neonatal sepsiste patogeneze. XI. Ulusal Neonatoloji Kongresi Samsun. Kongre Kitabı, 2001, p. 141–151.

