



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

**NEONATAL SEPSİS ETKENLERİNİN İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİ VE TAM KAN PARAMETRELERİNİN ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Ahsen Güröz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

**NEONATAL SEPSİS ETKENLERİNİN İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİ VE TAM KAN PARAMETRELERİNİN ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Ahsen Güröz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hayriye Gözde Kanmaz Kutman

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve tez hazırlık sürecim boyunca bilgisini, tecrubesini, anlayışını ve tezimin her aşamasında desteğini eksik etmeyen tez öğrencisi olmaktan gurur duyduğum çok kıymetli tez danışman hocam Prof. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN'a,

Asistanlık boyunca eğitimime katkıda bulunan, desteğini esirgemeyen hekimlik yolunda örnek aldığım başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Klinik Sorumlumuz Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOğLU' na ve tüm saygıdeğer hocalarıma,

Yoğun ve zorlu çalışma temposunu bile katlanılabilir kılan, her zaman destekleriyle bana güç veren başta canım arkadaşlarım Büşra Yakut, Dilanur Köse, Fehmiye Funda Karkın Gürel, Filiz Esra Tunçkanat Yılmaz olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Güzel kalpleriyle her zaman içimi ısıtan, her koşulda yanımda olup varlıklarıyla bana güç veren, destekleriyle beni asla yalnız bırakmayan, hayatımın en kıymetlileri olan biricik annem, babam ve kardeşlerime kalpten teşekkür ederim.

Dr. Ahsen GÜRÖZ

Ankara 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. YENİDOĞAN SEPSİSİ	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.1.1. Erken neonatal sepsis (ENS)	4
2.1.1.2. Geç neonatal sepsis (GNS).....	5
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3. Etiyoloji.....	9
2.1.4. Risk Faktörleri.....	12
2.1.4.1. Anneye ait risk faktörleri.....	12
2.1.4.2. Bebeğe ait risk faktörleri	13
2.1.4.3. Tıbbi tedavi sürecine bağlı risk faktörleri	14
2.1.5. Klinik Bulgular	15
2.1.6. Tanıda Kullanılan Laboratuvar Bulguları	16
2.1.6.1. Mikrobiyolojik tetkikler	16
2.1.6.2. Tam kan sayımı	18
2.1.6.3. C-Reaktif protein.....	22
2.1.6.4. Prokalsitonin.....	23
2.1.6.5. İnterlökin-6	24
2.1.7. Klinik Yaklaşım ve Yenidoğan Sepsisi Tanısında Karşılaşılan Zorluklar.....	25
2.1.8. Tedavi	28
2.1.8.1. Erken neonatal sepsiste tedavi.....	28

2.1.8.2. Geç neonatal sepsiste tedavi.....	29
2.1.9. Önleme	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE TİPİ.....	31
3.2. ARAŞTIRMA GRUBU.....	31
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI.....	32
3.4. ETİK KURUL ONAYI.....	34
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR	61
7. KAYNAKÇA	64
8. ÖZGEÇMİŞ.....	74
9. EKLER	75
EK-1: VERİ TOPLAMA FORMU.....	75
EK-2: ETİK KURUL ONAYI.....	78

KISALTMALAR

ALS	: Mutlak Lenfosit Sayısı
ANS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
APTT	: Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
CALC-1	: Calcitonin Related Polypeptide Alpha
CBC	: Complete Blood Count
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CFU	: Colony forming unit
CRIB	: Clinical Risk Index for Babies
CRP	: C-reaktif protein
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DNI	: Delta Nötrofil İndeksi
EMA	: European Medicines Agency
EMR	: Erken Membran Rüptürü
ENS	: Erken Neonatal Sepsis
GBS	: Grup B Streptokok
GNS	: Geç Neonatal Sepsis
HB	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
HICAMP	: Health Integrated Campus
IL-6	: İnterlökin 6
INR	: International Normalized Ratio
İKK	: İntrakranial Kanama
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokoklar
LP	: Lomber Ponksiyon
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
PCT	: Plateletcrit
PDA	: Patent Duktus Arteriozus

PDW	: Platelet Distribution Width
PLT	: Platelet
PPROM	: Prematüre erken membran rüptürü
PT	: Protrombin Zamanı
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
RDW	: Red Cell Distribution Width
ROP	: Retinopathy of Prematurity
SNAPPE	: Scores for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α
WBC	: White Blood Cell
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Neonatal sepsisin başlangıç zamanına göre sınıflandırılması.....	7
Tablo 2. Risk faktörleri.....	14
Tablo 3. Sepsis zamanına göre risk faktörleri.....	15
Tablo 4. Neonatal sepsis klinik bulgular	16
Tablo 5. EMA sepsis skorlaması.....	28
Tablo 6. Neonatal karakteristiklerin gruplara göre karşılaştırılması.....	36
Tablo 7. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastaların neonatal karakteristiklerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 8. Anne karakteristiklerin gruplara göre karşılaştırılması	37
Tablo 9. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastaların anne karakteristiklerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	38
Tablo 10. Neonatal morbidite ve mortalite durumlarının gruplara göre karşılaştırılması	40
Tablo 11. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastaların neonatal morbidite ve mortalite durumlarının gruplara göre karşılaştırılması.....	42
Tablo 12. Laboratuvar sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması	43
Tablo 13. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastaların laboratuvar sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması	44
Tablo 14. 72. saat laboratuvar sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması	45
Tablo 15. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastalarda 72.saat laboratuvar sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması.....	46
Tablo 16. Akut faz yüksekliği ve hematolojik anormalliklerinin sıklığının gruplar arasında karşılaştırılması	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. ENS ve GNS’de sık görülen mikroorganizmalar gösterilmiştir.....	11
Şekil 2. IL-6-8, CRP, Prokalsitonin ve CD64’ün zaman içerisindeki değişimleri	25
Şekil 3. Sepsis şüphesi olan yenidoğanda istenecek tetkikler	25
Şekil 4. Gram pozitif ve Gram negatif etkenlerin dağılımı	38
Şekil 5. Gebelik haftası \leq 32 hafta olan hastalarda Gram pozitif ve Gram negatif etkenlerin dağılımı	39
Şekil 6. Tüm hastalarda üreme etkenlerinin dağılımı	48
Şekil 7. Gebelik haftası \leq 32 hafta olan hastalarda üreme etkenlerinin dağılımı.....	49

ÖZET

Giriş ve Amaç: Neonatal sepsis yenidoğan döneminde steril sıvılarda çeşitli etken patojenlerin üremesiyle ortaya çıkan yenidoğanlarda önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir klinik durumdur. Günümüzdeki tanı ve tedavi yöntemlerindeki birçok gelişmelere rağmen hala önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Erken tanı koyup hemen tedavi başlanması gereklidir ancak klinik bulguların değişken olması, özgül olmaması, diğer klinik durumlarla karışması ve tanı koyacak mükemmel bir belirtecin olmaması bu durumu zorlaştırmaktadır. Tanı ve tedavideki gecikme çeşitli komplikasyonlara ve saatler içinde ölüme sebep olabilmektedir. Bu nedenle yenidoğan sepsisi tanısının hemen konulması ve hızla tedavinin başlanması gerekmektedir. Neonatal sepsis kesin tanısı için kullanılan altın standart ve en özgün yöntem mikroorganizmanın kan kültüründe üremesidir. Ancak kültürlerde mikroorganizmayı üretmek günlerce sürebilmektedir. Klinik bulguların ortaya çıkmasından ibaren kan kültürü üremesi elde edilinceye kadar geçen sürede tanıda yardımcı olabilecek belirteçlerin kullanılması uygun ampirik tedavinin başlanması açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada kanıtlanmış Gram pozitif geç neonatal sepsis ve Gram negatif geç neonatal sepsisli olguların tam kan sayımı parametrelerinin ve akut faz reaktanlarının karşılaştırılması ve belirteç-etken arasındaki olası ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Neonatoloji Kliniği Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde Eylül 2019 ve Eylül 2022 yılları arasında yatırılarak izlenen ve kanıtlanmış geç neonatal sepsis tanısı almış yenidoğan hastalar dahil edildi. Hastalar üreme etkenlerine göre Gram negatif ve Gram pozitif sepsis grubu olarak iki gruba ayrıldı. Gram pozitif ve negatif sepsisli hastaların üreme olan kan kültürü ile aynı anda alınmış olan hemogram ve akut faz reaktanları karşılaştırıldı.

Bulgular: Gram pozitif sepsis grubunda n=71 (%44,4), Gram negatif grubunda ise n=89 (%55,6) olmak üzere toplam 160 bebeğin verisi analiz edildi. İki grupta ortanca gebelik haftaları benzer 33 (28-37) ve 31 (28-35) hafta (p=0.13) ancak doğum ağırlığı Gram negatif olan grupta anlamlı olarak düşük bulundu 1400 (905-2177) ve 1785 (1110-2870) gram (p=0.03). Laboratuvar verilerinin incelenmesinde

Gram negatif sepsis grubunda beyaz küre sayısı, mutlak lenfosit ve nötrofil sayıları, trombosit sayıları anlamlı olarak düşük saptanırken, delta nötrofil indeksi (5.1 ve 0.5 %, $p<0.01$), interlökin-6 (1000 ve 83.8 pg/ml, $p<0.01$) ve prokalsitonin (11.6 ve 0.45 $\mu\text{g/L}$, $p<0.01$) düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Ortanca CRP düzeyleri her iki grupta benzerdi (40 ve 30 g/L, $p=0.18$).

Sonuç: Geç neonatal sepsiste kültür sonuçlanana kadar tam kan parametreleri ve inflamasyon belirteçlerinin kullanılması etkene yönelik erken ve uygun ampirik antibiyotik tedavinin başlanması konusunda yol gösterici olabilir. Erken uygun tedavi ile neonatal morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Geç neonatal sepsis, Gram negatif sepsis, Gram pozitif sepsis, nötropeni, trombositopeni, C reaktif proteini, Interlökin-6, prokalsitonin, tam kan sayımı

ABSTRACT

Introduction and Objective: Neonatal sepsis is a clinical condition that arises from the proliferation of various pathogenic agents in sterile fluids during the neonatal period, posing a significant cause of mortality and morbidity in newborns. Despite numerous advancements in diagnostic and therapeutic methods today, it remains a critical health issue. Early diagnosis and immediate initiation of treatment are essential; however, the variability and nonspecific nature of clinical findings, their overlap with other clinical conditions, and the lack of a perfect diagnostic marker make this process challenging. The diagnosis of sepsis is established through the combined evaluation of clinical and laboratory findings. Clinical manifestations span a broad spectrum, ranging from subclinical to severe localized or systemic infections. Delays in diagnosis and treatment can lead to various complications and death within hours. Therefore, prompt diagnosis and rapid treatment initiation are imperative for neonatal sepsis. The gold standard and most specific method for definitively diagnosing neonatal sepsis is the isolation of the microorganism through blood culture. However, obtaining microorganism growth in cultures can take several days. During the period between the appearance of clinical symptoms and the results of blood culture growth, using markers that assist in diagnosis is crucial for initiating appropriate empirical treatment. The need for more reliable and rapid diagnostic tests remains vital for early detection. In addition to rapid diagnosis of sepsis in affected infants, unnecessary treatment in non-affected infants must be avoided. Early detection of neonatal sepsis prevents incorrect and unnecessary antibiotic use, reduces the emergence of drug-resistant strains, shortens hospital stays, and lowers treatment costs. This study aims to evaluate the effects of pathogens causing late neonatal sepsis (Gram-positive or Gram-negative bacteria) on complete blood count and inflammatory parameters, and to investigate the possible relationship between these markers and pathogens.

Method: This study included newborn patients diagnosed with confirmed sepsis and monitored in the Neonatal Intensive Care Units of Ankara Bilkent City Hospital's Neonatology Clinic between September 2019 and September 2022.

Results: Data from a total of 160 infants were analyzed, with 71 (44%) in the Gram-positive sepsis group and 89 (56%) in the Gram-negative group. The median gestational ages were similar between the two groups—33 weeks (28–37) in the Gram-positive group and 31 weeks (28–35) in the Gram-negative group ($p = 0.13$). However, birth weight was significantly lower in the Gram-negative group: 1400 grams (905–2177) compared to 1785 grams (1110–2870) in the Gram-positive group ($p=0.03$). In the analysis of laboratory data, the Gram-negative sepsis group showed significantly lower white blood cell counts, absolute lymphocyte and neutrophil counts, and platelet counts. In contrast, delta neutrophil index (5.1% vs. 0.5%, $p<0.01$), interleukin-6 (1000 vs. 83.8 pg/mL, $p<0.01$), and procalcitonin levels (11.6 vs. 0.45 $\mu\text{g/L}$, $p<0.01$) were significantly higher in this group. Median CRP levels were similar between the two groups (40 vs. 30 g/L, $p=0.18$).

Conclusion: In late-onset neonatal sepsis, the use of complete blood count parameters and inflammatory markers before culture results are available may help guide the initiation of early and appropriate empirical antibiotic therapy targeted at the causative agent. The aim is to reduce neonatal morbidity and mortality through timely and appropriate treatment.

Keywords: Late-onset neonatal sepsis, Gram-negative sepsis, Gram-positive sepsis, neutropenia, thrombocytopenia, C-reactive protein, interleukin-6, procalcitonin, complete blood count

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal sepsis, özellikle yaşamın ilk ayında enfeksiyon belirtilerinin görüldüğü ve pozitif kan kültürüyle doğrulanan bir klinik sendromdur. Genellikle steril kabul edilen kan, beyin omurilik sıvısı (BOS), idrar ve periton gibi bölgelerde başlayan bu enfeksiyonlar, yenidoğanda sepsisin başlıca nedenlerini oluşturur. Neonatal sepsise yol açan etkenlerin büyük çoğunluğu bakteriler olsa da daha nadir olarak mantar, virüs ve parazitler de bu duruma sebep olabilir. Yenidoğan bakımı alanındaki sürekli gelişmelere rağmen, neonatal sepsis, özellikle orta ve düşük gelirli ülkelerde hala önemli bir ölüm ve hastalık kaynağı olmaya devam etmektedir. Bu bağlamda, erken tanı koymak ve doğru tedavi yöntemleri uygulamak, gereksiz tedavilerden kaçınılması neonatal sepsisin yol açabileceği mortalite ve morbiditeyi önlemek açısından büyük bir önem taşımaktadır (1,2).

Neonatal sepsis başlangıç zamanına göre erken, geç ve çok geç başlangıçlı sepsis olarak üç ana grupta incelenir (2).

Erken neonatal sepsis (ENS), genellikle transplasental ya da vajinal yolla anne kaynaklı bakteriyel organizmaların neden olduğu bir enfeksiyondur. Klinik belirtiler ilk 72 saat içinde belirginleşir ve pozitif kan veya BOS kültürüyle tanı konur (3).

Geç neonatal sepsis (GNS), doğumdan üç gün sonra ortaya çıkar toplum kökenli veya hastane ortamında bulaşan mikroorganizmalar nedeniyle gelişir (4). Yenidoğan sepsisi yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olmasına karşın, tanı koymak zordur; çünkü belirtiler özgün değildir ve enfeksiyon dışındaki nedenlerden ayırt edilmesi gereklidir (5).

Geç neonatal sepsis vakalarının çoğunda başlangıç fark edilemeyecek kadar belirsiz olabilir, ancak hastalığın seyri hızla ilerleyerek septik şok ve ölüme yol açabilir (6,7).

Bu nedenle, enfekte bebeklerin hızla tespit edilmesi ve sepsisin ciddiyetinin erken dönemde değerlendirilerek izlem ve tedavinin buna göre yoğunlaştırılması

uyarlanması gereklidir (8). Pozitif kan kültürü, neonatal sepsis tanısında altın standart olarak kabul edilse de tüm sepsis vakalarında tanı koymada tek başına yeterli olmayabilir ve gelişmekte olan ülkelerde sepsisin çoğu kültür negatif sepsis kaynaklıdır. Kan kültürü sonuçları, bakteriyemi seviyesi, alınan kan miktarı, prenatal antibiyotik kullanımı ve laboratuvar koşullarına bağlı olarak değişebilir; bu durum yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Ayrıca, kan kültürü örneği steril olmayan bir şekilde alındığında, kontaminasyon nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir (9). Sepsis şüphesi olan hastalarda hastalığın ilerlemesini izlemek ve değerlendirmek amacıyla çeşitli biyokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. Günümüzde klinik pratikte sıklıkla kullanılan üç belirteç C-reaktif protein (CRP), Prokalsitonin ve interlökin-6 (IL-6)'dır (8).

Çalışmamızda, geç neonatal sepsise neden olan Gram pozitif ve negatif etkenlerin tam kan sayımı ve inflamasyon parametreleri üzerine olan etkisi ve belirteç-etken arasındaki olası ilişkinin gösterilmesi ayrıca bu belirteçlerin sepsis etkeninin tahmin edilerek uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanması açısından yol gösterici olup olmadığını göstermek hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YENİDOĞAN SEPSİSİ

2.1.1. Tanım

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk 28 gününde ortaya çıkan, kan kültüründe saptanabilen patojenlerin neden olduğu sistemik enfeksiyon bulgularıyla seyreden ve yenidoğanlarda ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen önemli bir klinik tablodur (10,11). Yenidoğan sepsisinin teşhisi için kullanılan mevcut yöntemler, genellikle zaman alıcı olan ve hayati tedavi kararlarını geciktirebilecek geleneksel kültür tekniklerine dayanmaktadır. Enfeksiyonun erken ve doğru bir şekilde tanımlanması, klinik sonuçları iyileştirmek açısından büyük önem taşır. Bunun yanı sıra, hematolojik indeksler, interlökinler ve akut faz reaktanları gibi biyo-belirteçler, tanıya destek sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (12). Yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) alanındaki gelişmeler sayesinde yenidoğanların yaşam sürelerinin uzaması, neonatal sepsis oranlarının da artmasına neden olmuş ve bu durum önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (13).

Yenidoğan sepsisi, başlangıç zamanına bağlı olarak erken neonatal sepsis, geç neonatal sepsis ve çok geç başlangıçlı sepsis olmak üzere üç grupta incelenir (1). Sepsisin başlangıç zamanına göre sınıflandırılması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Erken neonatal sepsis: Doğumdan sonraki ilk 3 gün içerisinde (<72 saat) tespit edilen sepsis vakaları.

Geç neonatal sepsis: Doğumdan sonraki 4-30. günler arasında gelişen sepsis vakaları.

Çok geç başlangıçlı sepsis: Yaşamın 30. gününden itibaren taburculuk dönemine kadar tanı konulan sepsis vakaları.

Sepsis, klinik değerlendirme ve etkenin tespit edilmesine göre üç farklı şekilde tanımlanabilir (1,14).

Şüpheli Sepsis: Klinik belirtiler mevcut olmasa bile, bebekte sepsisle ilişkili risk faktörlerinin bulunması ya da takip sırasında sepsis düşündüren belirtilerin gözlenmesi.

Klinik Sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsisi işaret ettiği ancak patojenin kültürle doğrulanamadığı durum.

Kanıtlanmış Sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsisi desteklediği ve patojenin kültür yöntemiyle tespit edildiği durum

2.1.1.1. Erken neonatal sepsis: ENS, doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde gelişen ve anneden bebeğe dikey yolla bulaşan bir enfeksiyondur. Bazı kaynaklarda ilk bir hafta içinde görülen enfeksiyonlar olarak tanımlansa da genellikle ilk 72 saat içinde ortaya çıkan enfeksiyonlar için kullanılan bir terimdir (15).

Doğum sonrası süreçte enfeksiyonun, annenin dikey yolla bulaştırdığı mikroorganizmalarla ortaya çıkabileceği ifade edilmektedir. Bu durum, bebeğin doğum kanalından geçişi sırasında, enfekte amniyon sıvısıyla teması ya da intrauterin dönemde mikroorganizmaların plasenta yoluyla bulaşmasıyla açıklanabilir ve erken neonatal sepsisi işaret edebilir (3).

Amerika Birleşik Devletleri'nde erken neonatal sepsis oranları, 1988-2006 arasında bin canlı doğumda 30,8 olarak belirlenmiş ve bu durum intrapartum antibiyotik profilaksisinin uygulanmasına yol açmıştır. Güncel verilere göre, bu oran bin canlı doğumda 0,8-1,1'e düşmüştür; CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)'nin 2005-2014 verilerinde ise bin canlı doğumda 0,77-0,79 olarak kaydedilmiştir. Genel olarak, diğer çalışmalarda da erken neonatal sepsis sıklığının yenidoğanlarda %0,1 olduğu belirtilmektedir (3,16).

İlk 72 saat içinde kan, BOS veya diğer kültürlerde pozitiflik ile tanımlanan erken başlangıçlı sepsis oranı, yenidoğanın kilosu azaldıkça artmaktadır. 2500 gramdan ağır doğan bebeklerde bu oran bin canlı doğumda 0,57 iken, 401-1500 gram arasında 10,96, 1501-2500 gram arasında ise 1,38 olarak bildirilmektedir (16).

Yenidoğanlarda sepsise bağlı ölüm oranları, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde dünya genelinde %40'tan %5-10'a kadar gerilemiştir. Türkiye'de ise 2016-2019 yıllarını kapsayan bir çalışmada, bu oranın %7 ile %39 arasında değiştiği görülmüştür (1). Erken neonatal sepsisin en yaygın etkenleri arasında *grup B streptokok (GBS)* ve *Escherichia coli* yer almaktadır (1). Literatürde, term bebeklerde en sık *GBS* (%40) ve *E. coli* (%20) görülürken, preterm bebeklerde *E. coli* oranı (%45-50) daha yüksek, *GBS* ise %20 civarındadır (15). ABD'de, prematüre doğumlarda intrapartum antibiyotik profilaksisi uygulanmasının ardından *GBS* sıklığı azalmış, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde *E. coli* sıklığında artış gözlemlenmiştir (1,17,18).

Risk faktörleri hem anne hem de bebekle ilgili durumlardan kaynaklanabilir. Bunlar arasında en yaygın risk faktörleri erken doğum, maternal *GBS* kolonizasyonu, uzamış membran rüptürü (>18 saat), intraamniyotik enfeksiyonun maternal belirtileri, düşük sosyoekonomik durum, erkek cinsiyet ve düşük APGAR skorları yer almaktadır. Erken doğum ve düşük doğum ağırlığı, ENS ile en güçlü ilişkiyi gösteren risk faktörüdür (16,19).

Bazı çalışmalar, erken doğan ve düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin, tam zamanında doğan bebeklere göre daha yüksek bir erken neonatal sepsis riski taşıdığını göstermektedir (20).

2.1.1.2. Geç neonatal sepsis: GNS yenidoğanlarda doğumdan sonra üçüncü gün ile otuzuncu gün arasında, toplum veya hastane kaynaklı enfeksiyonlarla gelişen bir hastalıktır (1).

Prematüre ya da düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde, hem erken gebelik haftasının yol açtığı bağışıklık zayıflığı hem de uzayan hastane yatışları nedeniyle bu durum daha sık görülmektedir. Term bebeklerde geç neonatal sepsis görülme oranı %1,6 olarak rapor edilirken, çok erken doğan veya çok düşük doğum ağırlığına sahip yenidoğanlarda bu oran %12 ile %50 arasında değişebilmektedir. Özellikle hastane kaynaklı geç neonatal sepsis, hasta için ciddi morbidite ve mortalite riskleri taşımaktadır. Uzun süreli mekanik ventilasyon ihtiyacı, santral venöz kateterlerin

kullanımı, parenteral beslenme, kontamine tıbbi cihazlar ve bakım verenlerin teması, geç neonatal sepsis gelişiminde hastane kaynaklı başlıca risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (21).

Geç neonatal sepsisin gelişmesinde, prematürite, antenatal antibiyotik kullanımı, immün sistemin olgunlaşmamış olması, sezaryen doğum, santral venöz erişim ve mekanik ventilasyon gibi faktörler önemli risk faktörleridir. Ayrıca, endotrakeal tüp, santral kateter, geniş spektrumlu antibiyotikler, cilt yumuşatıcı kremler, intravenöz lipid emülsiyonları, sistemik steroid kullanımı ve hipoglisemi gibi durumlar da mantar enfeksiyonları için risk oluşturur (4,22).

Geç neonatal sepsise yol açan enfeksiyon etkenleri arasında Gram pozitif mikroorganizmalar olan *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) ve bazı enterokok türleri ile Gram negatif mikroorganizmalar olan *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türleri bulunmaktadır. Bu etkenler arasında, özellikle KNS en yaygın görülen patojen olduğu ifade edilmektedir (23). Gram negatif etkenlerin yol açtığı sepsisin daha yüksek mortalite oranlarına ve daha uzun hastane yatış sürelerine neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca, mantar enfeksiyonlarından *Candida* türlerinin de %3-10 oranında geç neonatal sepsis vakalarına sebep olabileceği belirtilmektedir (1).

Sepsisin başlangıç zamanına göre sınıflandırılması aşağıda Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Neonatal sepsisin başlangıç zamanına göre sınıflandırılması (1,23–25).

PARAMETRELER	ENS	GNS
SÜRE	➤ ilk 72 saat içinde	➤ 72 saatten sonra
RİSK FAKTÖRLERİ	<ul style="list-style-type: none">• Maternal <i>GBS</i> kolonizasyonu• Koryoamniyonit• Erken membran rüptürü• Uzamış membran rüptürü• Prematüre doğum• Çoğul gebelik	<ul style="list-style-type: none">• Prematüre doğum• Düşük doğum ağırlığı• Ventilator ilişkili pnömoni• Antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı
İLGİLİ PATOJENLER	<ul style="list-style-type: none">➤ <i>GBS</i>➤ <i>Escherichia coli</i>➤ <i>Streptococcus viridans</i>➤ Enterokoklar➤ <i>Staphylococcus aureus</i>➤ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none">➤ <i>KNS</i>➤ <i>GBS</i>➤ <i>Staphylococcus aureus</i>➤ <i>Acinetobacter baumannii</i>➤ <i>Candida albicans</i>➤ <i>Klebsiella pneumonia</i>➤ <i>Escherichia coli</i>➤ Enterokoklar➤ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
BULAŞ YOLU	<ul style="list-style-type: none">➤ Vajinal kanal➤ Enfekte amniyotik sıvı➤ Doğum sırasında doğum kanalından	<ul style="list-style-type: none">➤ Hijyenik olmayan hastane ortamı➤ Sağlık çalışanları➤ Enfekte besin kaynağı➤ Enfekte intravenöz kateterler➤ Riskli aile bireyleri

2.1.2. Epidemiyoloji

Yenidoğan sepsisi, farklı ülkelerin gelişmişlik düzeylerine, bölgelere, topluluklara ve hastane koşullarına bağlı olarak farklı sıklıklarda görülmektedir. Her 1000 canlı doğumda 1 ile 8,1 arasında değişen sıklıklarda görüldüğü rapor edilmiştir (26).

Dünya Sağlık Örgütü'nün en güncel verilerine göre, yenidoğan ölümleri 2000 yılından itibaren %44 oranında azalmıştır. Ancak 2022 yılında 5 yaş altı çocuk ölümlerinin yaklaşık yarısı (%47) yenidoğan döneminde gerçekleşmiştir. Ayrıca, 2022 yılında dünya genelinde 2,3 milyon yenidoğanın hayatını kaybettiği ve bu ölümler arasında sepsisin öne çıkan nedenlerden biri olduğu bildirilmiştir (27).

Geç neonatal sepsisin insidansı, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin sağkalım oranlarındaki artışla birlikte yükselmiş ve bu durum, küresel

ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünyada her yıl yenidoğan ölümlerinin %40'ı enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır (28).

Yenidoğanlarda sepsis görülme sıklığı ve sağkalım oranları, gebelik haftası ile ters orantılıdır. Doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde, 1000-1500 gram aralığındaki bebeklerin yaklaşık %10'unun ve ÇDDA ise %35'inin yenidoğan döneminde sepsis tanısı alması beklenmektedir (13,29).

Bir meta-analize göre, dünya genelinde neonatal sepsis görülme sıklığının her 1000 canlı doğumda 22 vaka olduğu, ölüm oranlarının ise %11 ile %19 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Ayrıca, yılda yaklaşık 3 milyon neonatal sepsis vakası görüldüğü öngörülmektedir (30). Başka bir meta-analizde, düşük ve orta gelirli ülkelerden elde edilen veriler, bu ülkelerin çoğunda neonatal sepsisin insidansının belirlenemediğini ancak bu enfeksiyonun düşük ve orta gelirli bölgelerde yaygın ve genellikle ölümcül olduğunu ortaya koymuştur (31).

Türkiye'de GNS sıklığı %2,1 ile %17 arasında değişmekte olup, ortalama olarak %6,4'tür. Enfeksiyöz yenidoğan hastalıklarında, antimikrobiyal tedaviye başlanmasının ardından vaka ölüm oranı belirgin şekilde azalmış ve şu anda ENS için ölüm oranı %5 ile %20 arasında değişmektedir. ENS tanılı ileri derece pretermiler arasında kaydedilen ölüm oranı %30'un üzerindedir ve kayıtlara geçmeyen vakalar göz önüne alındığında bu oran çok daha yüksektir. Türk Neonatoloji Derneği ve Hastane Enfeksiyonları Çalışma Grubu tarafından yapılan bir bildirim göre, Türkiye'deki sepsise bağlı ölüm oranı %24,4'tür (2). Bu veriler, ülkemizdeki neonatal sepsis oranlarının, gelişmekte olan ülkelerle benzer seviyelerde olduğunu göstermektedir. Yapılan tek merkezli bir çalışmada ise, neonatal sepsis epidemiyolojisi incelenmiş ve doğrudan veya dolaylı olarak sepsise bağlı mortalite oranlarının ENS'de %19,8, GNS'de ise %4,1 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, prematüre bebeklerdeki ölüm oranı, term bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur (32).

2.1.3. Etiyoloji

Sepsisin başlangıç zamanına göre etiyolojik nedenler farklılık göstermektedir. Erken neonatal sepsiste etkenler genellikle doğuma bağlı ya da anneden kaynaklanırken, geç neonatal sepsiste etkenler çoğunlukla hastane kaynaklı ya da toplum kökenlidir (2).

Erken başlangıçlı neonatal sepsiste en yaygın görülen etkenler *GBS* ve *E. coli* olup, bu iki etken ENS vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturur (33). Olguların yaklaşık %40'ında etken olarak *GBS*, %25'inde ise *E. coli* rapor edilmektedir (34).

Preterm ve ÇDDA bebekler ayrı değerlendirildiğinde, *E. coli* ve Gram negatif bakterilerin oranının arttığı görülür. Bu durum, Gram negatif sepsisini bu popülasyonda en yaygın etiyolojik neden haline getirir (10). Preterm yenidoğanlarda enfeksiyonların %20-25'inden grup B streptokok sorumlu olurken, yaklaşık %50'sinde *E. coli* tespit edilmektedir (35,36). Uygulanan sağlık politikaları kapsamında, *GBS* kolonizasyonu tespit edilen annelere yönelik profilaktik antibiyotik kullanımı, özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde *GBS* kaynaklı sepsis oranlarını azaltmıştır. Buna rağmen, profilaktik antibiyotik kullanımına karşın *GBS*, yenidoğan sepsisinde sık karşılaşılan bir etken olmaya devam etmektedir (5).

Erken başlangıçlı neonatal sepsisin daha az rastlanan nedenleri arasında diğer Streptokok türleri (genellikle *viridans* grubu streptokoklar ve *Streptococcus pneumoniae*), *Listeria monocytogenes*, çeşitli enterik Gram negatif organizmalar yer alır. Daha nadir olarak ise *KNS*, koagülaz pozitif *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae* ve bazı anaerobik mikroorganizmalar görülmektedir (1,10,34).

Geç neonatal sepsiste, yüksek gelirli ülkelerde en yaygın patojenler genellikle *KNS* ve streptokoklar gibi Gram pozitif bakteriler iken, düşük ve orta gelirli ülkelerde *Klebsiella*, *E. coli* ve *Pseudomonas* türleri gibi Gram negatif bakteriler baskındır. Ayrıca, Gram pozitif bakteriler arasında *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *GBS* ve *Streptococcus pyogenes* de sıkça izole edilmektedir (13,31,37).

Sepsis vakalarının yaklaşık %70'i Gram pozitif organizmalarla ilişkilidir ve bunlar arasında *KNS* en yaygın olanıdır, Gram pozitiflerin %70'ini oluşturur. Gram negatif mikroorganizmalar ise sepsis vakalarının %18'inde görülürken, fungal enfeksiyonlar %12 oranında saptanmakta ve en sık *Candida albicans* izole edilmektedir. *Candida* türleri genel olarak sepsis vakalarının %5 ila %10'unu oluşturur, ancak bu oran yenidoğan yoğun bakım üniteleri arasında önemli ölçüde değişiklik gösterebilir. Her ne kadar sepsis vakalarının büyük bir kısmından Gram pozitif organizmalar sorumlu olsa da en yüksek morbidite ve mortalite oranları Gram negatif bakteriler ve *Candida* enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (38).

Epidemiyolojik çalışmalar, ÇDDA bebeklerde en sık görülen patojenin *KNS* olduğunu göstermekte ve GNS vakalarının %22- 55'inin bu organizma ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. *KNS* sırasıyla Gram negatif basiller ve mantar enfeksiyonları takip etmektedir (13,39). *Staphylococcus aureus*, deri ve mukozal yüzeylerde bulunur ve sepsis vakalarının yaklaşık %4-8'inden sorumludur. *KNS*'lerden farklı olarak, yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkilendirilmektedir; mortalite oranı ise yaklaşık %25'tir. Ayrıca, *S. aureus*, özellikle vasküler erişim kateteri bulunan yenidoğanlarda sıkça görülen bir GNS etkenidir (3,39).

Yenidoğanlarda yanlış pozitif kan kültürlerinin %67'si *KNS* kaynaklıdır. Bu durum, *KNS*'nin tek bir kan kültüründe üremesi halinde kontaminasyon ile gerçek enfeksiyonun ayırt edilmesini gerektirir. Yanlış pozitif kan kültürü oranları, bebeğin yaşına paralel olarak artış gösterir. Sepsisin altın standart tanısı pozitif kültür olarak kabul edilse de klinik sepsis tüm yaş gruplarında gerçek bir durum olarak değerlendirilir (40). *KNS*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis* ve *Staphylococcus haemolyticus* gibi farklı türleri kapsar (38). Prematüre bebeklerde, *KNS* arasında en yaygın olarak yer alan tür, *Staphylococcus epidermidis* olup, bu tür tüm *KNS* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının %60-93'ünü oluşturur (39).

Santral venöz erişimi olan yenidoğanlarda, santral venöz erişimi olmayanlara göre GNS daha sık görülür ve bu enfeksiyonların büyük bir kısmı, KNS ve streptokoklar gibi Gram pozitif mikroorganizmalarla ilişkilendirilir (41).

Gram negatif mikroorganizmalar, yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki sepsis vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturur. *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter* gibi Gram negatif bakteriler, bebek mikrobiyomunda bulunur ve uzun süreli antibiyotik tedavisi ile bu organizmalar seçilerek enfeksiyonlara yol açabilir (38). Gram negatif bakteriler, GNS vakalarının yaklaşık %20-42'sini oluşturur. Bu grupta en yaygın olanı *E. coli* olmakla birlikte, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa* da sıkça yer alır. *Pseudomonas aeruginosa*, genellikle sık izole edilmemekle birlikte, Gram negatif bakteriler arasında en yüksek mortaliteye sahip olanıdır (42).



Erken Neonatal Sepsis	Geç Neonatal Sepsis
<ul style="list-style-type: none">• GBS• <i>Escherichia coli</i>• <i>Listeria monocytogenes</i>• Enterokoklar• <i>Haemophilus influenza</i>• Diğer streptokok türleri (<i>S.pneumoniae</i>, <i>S.pyogenes</i>, <i>S.viridans</i>)	<ul style="list-style-type: none">• KNS• <i>Staphylococcus aureus</i>• Enterokoklar• <i>Escherichia coli</i>• <i>Klebsiella</i>• <i>Pseudomonas</i>• <i>Enterobacter</i>• <i>Citrobacter</i>• <i>Serratia</i>• <i>Candida</i>

Şekil 1. ENS ve GNS’de sık görülen mikroorganizmalar gösterilmiştir (5).

2.1.4. Risk Faktörleri

Yenidoğanlarda sepsis riskini artıran etkenler, anneye ait faktörler, yenidoğanın özellikleri ve uygulanan tıbbi tedavi süreciyle ilişkili faktörler olmak üzere üç ana grupta değerlendirilebilir (32).

2.1.4.1. Anneye ait risk faktörleri: Anneye ait risk faktörleri arasında annede bulaşıcı hastalıklarının varlığı, riskli obstetrik geçmiş, erken membran rüptürü (EMR), maternal koryoamniyonit ve grup B streptokok kolonizasyonu (GBS) yer alabilir (15).

Koryoamniyonit, amniyon veya koryonun inflamasyonu olarak tanımlanır ve enfeksiyon dışında, çevresel kirlenmeler, sigara dumanı veya toksik maddelerle de ortaya çıkabilir. Annede ateş, lökositoz, uterus hassasiyeti, taşikardi (anne veya fetus), kötü kokulu amniyon sıvısı gibi belirtiler klinik koryoamniyoniti düşündürür. Histopatolojik incelemede, koryoamniyon membranlarının nötrofillerle infiltrasyonu koryoamniyonit tanısını destekler, çünkü normalde bu membranlarda nötrofil bulunmaz (43). Koryoamniyonit ile sepsis arasındaki ilişkiyi ele alan bir meta-analizde, histolojik veya klinik koryoamniyonit bulunanlarda erken neonatal sepsis vakalarının arttığı, erken doğan bebeklerde ise geç başlangıçlı sepsis vakalarının da daha fazla görüldüğü belirtilmiştir(44). Türkiye’de yapılan bir araştırmada, neonatal sepsisli olguların %3,3’ünde annede koryoamniyonit bulunmuştur (45).

EMR, doğum eylemi başlamadan önce amniyon zarının erken dönemde yırtılmasıdır. EMR tanısı koyabilmek için, amniyon zarının yırtılmasından sonra doğumun en az 18-24 saat veya daha uzun bir süre gerçekleşmemesi gerekir. Bu sürenin 24 saati aşması durumunda uzamış EMR, 37. gebelik haftasından önce gerçekleşirse preterm EMR olarak adlandırılır (46).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, EMR’li anne bebeklerinde term bebeklerde neonatal sepsis oranı %10, preterm bebeklerde ise %35 olarak bulunmuştur. Yurtdışında ise EMR’li anne bebeklerinde sepsis insidansı %1-2,6 arasında bildirilmiştir (47,48).

ENS, gelişimi üzerinde etkili olan önemli bir risk faktörü de GBS kolonizasyonudur ve Amerika Birleşik Devletleri'nde erken neonatal sepsis vakalarının yaklaşık %30'una neden olabileceği belirtilmektedir (18). Bu durum, insan genitoüriner ve gastrointestinal sistemini kolonize eden, β -hemolitik kapsüllü bir Gram pozitif mikroorganizma olan GBS etkisiyle ilişkilidir. Anne adayında kolonizasyon meydana geldiğinde, doğum sırasında bulaş yoluyla yenidoğanda sepsis oluşabilir. Ayrıca, gebelik döneminde bu mikroorganizma koryoamniyonite neden olarak fetüste ölü doğum, preterm doğum ve erken membran rüptürüne yol açabilir.

Grup B streptokok bulaşının ardından yenidoğanda erken dönemde menenjit, pnömoni ve izole bakteriyemi gibi enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Bu enfeksiyonların tanınması ve uygun antibiyotik tedavisinin başlatılması, hastalığın seyri açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle Amerika'da, GBS kaynaklı sepsis vakalarının yaygınlığı nedeniyle, gebelik döneminde GBS taraması yapılmakta ve annede kolonizasyon varlığı araştırılmaktadır. Vajinal-rektal kültürler, bu taramalar için altın standart olarak kabul edilmektedir. Kültürlerde bakterinin saptanması durumunda, kolonizasyon yükünü azaltmak amacıyla doğum sırasında intrapartum antibiyotik profilaksisi uygulanmaktadır. Tarama sonucu pozitif çıkan vakalarda, gebelik haftası 36 veya üzerinde olanlarda ya da gebelik 36 haftadan küçük olsa bile doğumun önümüzdeki beş hafta içinde gerçekleşeceği öngörülen durumlarda profilaktik antibiyotik tedavisi önerilmektedir (49).

2.1.4.2. Bebeğe ait risk faktörleri: Prematürite ve düşük doğum ağırlığı sepsis riskini artıran başlıca faktörlerdir. İleri derecede prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, immün sistemin olgunlaşmamış olması ve deri ile mukoza bütünlüğünün zayıflığı nedeniyle sepsise daha yatkındır. Ayrıca bu bebeklerde santral kateter, mekanik ventilasyon, uzun süreli hastane yatışı ve cerrahi müdahaleler gibi risk faktörlerine daha fazla maruz kalınması, prematürelere sepsis insidansını artıran önemli etkenlerdendir (13,15).

Fetal distress, mekonyum boyalı amniyon sıvısı, düşük APGAR skoru, canlandırma, çoğul gebelik, invaziv girişimler, yetersiz anne sütü, uzun süre parenteral beslenme, mide asiditesinin azaltılması, cerrahi gereksinimler, BPD (Bronkopulmoner

Displazi), hiperbilirubinemi, PDA (Patent Duktus Arteriosus), doğumsal metabolik hastalıklar, mekonyum aspirasyon sendromu, NEK (Nekrotizan Enterokolit), perinatal asfiksi ve malformasyonlar, sepsis riskini artıran faktörlerdir (1).

2.1.4.3. Tıbbi tedavi sürecine bağlı risk faktörleri: Neonatal sepsis tedavisinde risk faktörleri arasında uzun süreli mekanik ventilasyon, kateterizasyon gibi invaziv girişimler, uzun hastane yatışı, parenteral beslenme süresi, anne sütüyle erken beslenmenin başarısızlığı, uzun antibiyotik kullanımı, H₂ blokör kullanımı, yetersiz hemşire sayısı, sağlık personelinin el hijyenine özen göstermemesi ve kontamine tıbbi ekipman ile müdahale yer almaktadır (13,38,50,51).

Santral kateterler, özellikle prematüre bebeklerde yaygın olarak kullanılır. Tüm avantajlarına rağmen, bu kateterler, lümen boyunca ve kanülün dış yüzeyi boyunca cilt bariyerine birden fazla giriş noktası oluşturur. Kateteri olan bir hastada, kateterin takılmasından en az iki gün sonra ortaya çıkan Gram pozitif sepsis, aksi kanıtlanmadıkça, santral kateterle ilişkili enfeksiyon olarak kabul edilir (38,52).

Tablo 2. Risk faktörleri (53,54).

Anneye ait risk faktörleri	Bebeğe ait risk faktörleri
*EMR	*Prematürite
*Koryoamniyonit	*Düşük doğum ağırlığı
*Sosyoekonomik düzey	*Erkek cinsiyet
*Mekonyumlu amniyon sıvısı	*Mekanik ventilatör
*GBS kolonizasyonu	*Sık invaziv girişim
*Çoğul gebelik	*Uzamış hastane yatışı
	*Konjenital anomaliler
	*Parenteral beslenme

Tablo 3. Sepsis zamanına göre risk faktörleri (1,5).

Erken neonatal sepsis risk faktörleri	Geç neonatal sepsis risk faktörleri	Hem erken hem de geç neonatal sepsis risk faktörleri
*Prematürite	*Uzun süreli kalıcı kateter kullanılması	*Prematürite
*Maternal GBS kolonizasyonu	*NEK	*İmmün sistem hastalıkları
*Koryoamniyonit	*Uzun süreli antibiyotik kullanımı	*Anneden yeterli immünglobulin geçişinin olmaması
*EMR	*İnvaziv işlemler	
*Fetal distres	*Proton pompa inhibitörü gibi mide asidini azaltan ilaçlar	
*Maternal idrar yolu enfeksiyonu	*Deri ve mukozadaki bariyer hasarı	
*Çoğul gebelik		
*Düşük APGAR		

2.1.5. Klinik Bulgular

Klinik tablo genellikle hafif ve özgün olmayan belirtilerle başlar ve ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkların bulgularıyla benzerlik gösterir. Bu durum, genellikle klinisyenin ayırıcı tanı sürecinde yeterince yol gösterici olmasını engeller (29).

Sepsis tanısını düşündüren klinik bulgular arasında solunum sistemi belirtileri olarak takipne, apne ve inleme; kardiyovasküler sistem belirtileri olarak taşikardi, bradikardi, uzamış kapiller dolun zamanı ve hipotansiyon; merkezi sinir sistemi belirtileri olarak nöbet, hipoaktivite, yenidoğan reflekslerinde zayıflık, uykuya meyil, huzursuzluk ve emme güçlüğü sayılabilir. Ayrıca gastrointestinal sistem bulguları arasında karın distansiyonu, beslenme intoleransı, kusma, ishal ve hepatomegali öne çıkar (23). Bunun yanı sıra vücut sıcaklığındaki dengesizlik, hipotermi, peteşi-purpura, kutis marmoratus gibi cilt görünümü değişiklikleri ve nedeni açıklanamayan sarılığın da erken neonatal sepsis ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (1). Özellikle annede GBS taşıyıcılığı, erken membran rüptürü veya koryoamniyonit gibi risk faktörlerinin varlığında, bu belirtiler görüldüğünde erken neonatal sepsis araştırması mutlaka yapılmalıdır (23).

Geç neonatal sepsis, genellikle enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen bakteriyemi ile kendini gösterir ve birçok organ veya sistem tutulumu ile birlikte görülebilir. Bu enfeksiyonlar arasında pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kateter ilişkili enfeksiyonlar, menenjit ve nekrotizan enterokolit kaynaklı bağırsak enfeksiyonları yer alır (21). Sepsis belirtileri, geç neonatal sepsiste de erken neonatal sepsiste olduğu gibi özgün değildir ve pek çok hastalıkta benzer şekilde ortaya çıkabilir. Geç neonatal sepsis araştırmasında, biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkiklerin uygulanması önemlidir. Özellikle, erken neonatal sepsis taramalarında üriner sistem anomalisinin olmadığı durumlarda idrar kültürü alınması rutin olarak önerilmezken, geç neonatal sepsis taramalarında idrar kültürünün mutlaka alınması gerekmektedir (1). Tablo 4 de klinik bulgular gösterilmiştir.

Tablo 4. Neonatal sepsis klinik bulgular (1).

Sistem tutulumu	Bulgular
Genel bulgular	İyi görünmeyen bebek, hipoaktivite, emmeme, dolaşım bozukluğu, ödem, ısı düzensizliği (hipotermi, hipertermi)
Kardiyovasküler sistem	Hipotansiyon, bradikardi/taşikardi, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolun zamanında artma
Solunum sistemi	Apne, inleme, takipne, burun kanadı solunumu, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması, siyanoz, mekanik ventilasyon ihtiyacı
Gastrointestinal sistem	Kusma, ishal, abdominal distansiyon, gastrik rezidü, emmede güçlük, hepatomegali veya splenomegali, karında renk değişikliği, hipoglisemi ve nekrotizan enterokolit
Hematopoetik sistem	Peteşi, purpura, kanama
Cilt tutulumu	İkterik cilt, solukluk, kutis marmoratus, sklerem, püstül, apse, omfalit
Nörolojik sistem	Hipotoni, letarji, zayıf veya tiz tonlu ağlama, fontanelde bombelik, iritabilite, hipotonisite, nöbet, apne
Üriner sistem	Oligüri

2.1.6. Tanıda Kullanılan Laboratuvar Bulguları

2.1.6.1. Mikrobiyolojik tetkikler: Yenidoğan sepsisi tanısında altın standart, kan kültüründe etkenin gösterilmesidir (1,55). Ancak kültür pozitifliği, sepsis tanısı için her zaman gerekli değildir (1). Yapılan araştırmalar, birçok hastada sepsis tanısında kültür pozitifliğinin olmayabileceğini göstermektedir. Endonezya'da yapılan bir çalışmada erken ve geç başlangıçlı sepsis oranlarının benzer olduğu, ancak kültür negatif klinik sepsis oranının tüm sepsis vakalarının %44'ünü oluşturduğu belirtilmiştir. Ayrıca, ölüm oranları açısından kültür pozitif ve negatif hastalar arasında

anlamli bir fark bulunmamıştır (56). Sepsis tanısında, klinik bulguların mevcut olduğu durumlarda kültür pozitifliği altın standart olarak kabul edilse de kültür negatifliği sepsis tanısını ekarte edemez ve ek laboratuvar testlerine gereksinim duyulmaktadır. Tanı, genellikle birden fazla testin birlikte kullanılmasıyla konulmaktadır (12).

Kültür pozitifliği, sepsis tanısında altın standart olarak kabul edilse de her kültür pozitifliğinin sepsis ile ilişkili olmadığı ve bazen kontaminasyon kaynaklı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (1). Kontaminasyon ile gerçek septisemiği ayırt etmek de bazen zorluk yaratabilir. Kan kültürü kontaminasyonu, hastanede yatış süresini uzatarak gereksiz antibiyotik kullanımı ve ek test talepleriyle toplam hastane maliyetlerini %50'den fazla artırabilir (57). Araştırmalara göre, kültür pozitifliklerinde kontaminasyon oranları %3-30 arasında değişmektedir. Uygun olmayan kültür alımı, yetersiz cilt temizliği ve uzun süreli kateter kullanımı başlıca nedenlerdir (58).

Kontaminasyonun yanı sıra, sepsis araştırmalarında dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli konu, tanının gözden kaçmasına yol açabilecek yalancı kültür negatifliğidir. Az miktarda kan alınması (<1 ml), antibiyotik tedavisi başladıktan sonra kültür alınması, kandaki düşük bakteri yoğunluğu (<4 CFU/ml), annenin antibiyotik kullanımı ve kısa süreli bakteriyemi gibi durumlar, kültürün negatif sonuçlanmasına neden olabilir (1,2).

Kan kültürü alınırken genellikle aerob kültür tercih edilir. Çalışmalar, klinik anlam taşıyan anaerobik izolatların oranını %0,2 olarak göstermiştir; bu nedenle sepsis taramasında rutin anaerobik kültür alınması önerilmez (12). Kültürlerin sonuçlanması mikroorganizma üremesine bağlı olduğundan zaman alır ve kritik durumdaki hastalarda erken dönemde hızlı sonuç sağlamaz. Çoğu kültürde pozitifliğin ilk 24 saatte, büyük kısmının ise 48 saat içinde ortaya çıktığı belirtilmiştir. Bu nedenle, kritik hastalarda hızlı antibiyotik kararı için ek laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmaktadır (59).

Tüm zorluklara rağmen, sepsis tanısı için kültürün yerini alacak bir biyo-belirteç bulunamamıştır. Son yıllarda, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu gibi

moleküler teknikler etyolojik tanıda yaygınlaşmıştır; ancak klinik kullanımdan önce tanısal doğruluk ve maliyet etkinliği değerlendirilmelidir (12,60,61).

Erken neonatal sepsiste öncelikli olarak alınması gereken tetkik kan kültürüdür ve neredeyse tüm hastalarda uygulanır. Ancak, yalnızca kan kültürü yeterli olmayabilir ve ek kültürler ihtiyacı duyulabilir. Özellikle genel durumu kötü ve klinik sepsis bulguları olan yenidoğanlarda, kan kültürü ile birlikte enfeksiyon odaklarının taranması önemlidir. Bu kapsamda, BOS kültürü, kateter kültürü (varsa) ve geç başlangıçlı sepsiste idrar kültürü alınması gereklidir (1).

Yenidoğan enfeksiyonlarına genellikle menenjit eşlik eder. Yapılan bazı araştırmalara göre, kan kültüründe pozitiflik saptanan yenidoğanların yaklaşık %30'unda ve ENS tanısı alanların %13'ünde BOS kültüründe de enfeksiyon bulgularına rastlanmıştır (15,26). Bu bağlamda sepsis bulguları nedeniyle antibiyotik tedavisine başlanılan bebeklerde, menenjit belirtilerine bakılmaksızın, özellikle erken başlangıçlı sepsis riski yüksek olan durumlarda tedavi öncesinde lomber ponksiyon (LP) yapılması önerilir. Ayrıca, daha önce LP uygulanmamış, ancak kan kültüründe üreme görülen ve antibiyotik tedavisine rağmen klinik durumu kötüleşen bebekler için de LP yapılması göz önünde bulundurulmalıdır (1,36).

Erken neonatal sepsisli bebeklerde idrar kültüründen üreme oranı genellikle düşük olduğundan, rutin idrar kültürü yapılması tavsiye edilmez. Ancak geç başlangıçlı sepsis durumunda idrar yolu enfeksiyonları daha yaygın olduğu için, idrar kültürü örneği üretra kateterizasyonu ya da suprapubik mesane aspirasyonu ile alınmalıdır (62).

Trakea aspiratı kültürü, entübasyondan hemen sonra alındığında tanısal değeri daha yüksek olabilir; ventilatörle ilişkili pnömoni düşünülen ya da salgı miktarı ve özelliğinde değişiklik olan hastalarda önerilmesine rağmen, trakeal kolonizasyonu gösterebileceği ve tanısal değerinin sınırlı olduğu unutulmamalıdır (26).

2.1.6.2. Tam kan sayımı: Sepsis taramasında uzun süredir yaygın olarak başvuru yapılan testlerin başında tam kan sayımı yer almaktadır. Tam kan sayımında

ölçülen lökosit, nötrofil ve trombosit sayıları, sepsis tanısında en çok kullanılan laboratuvar parametrelerindedir (12).

Sepsis genellikle nötrofili, nötropeni ve trombositopeni ile tanımlanırken (63,64), geç başlangıçlı neonatal sepsis ise toplam beyaz kan hücresi (WBC) sayısının $<5000/\mu\text{l}$ olması ve trombosit sayısının $<100.000/\mu\text{l}$ olmasıyla ayırt edilir (65). Ancak, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler tarafından meydana gelen enfeksiyonların farklı aşamalarında bu laboratuvar göstergelerinin değişip değişmediği konusunda kesin bir bilgi bulunmamaktadır (66).

Beyaz kan hücresi sayısı, kanıtlanmış sepsis vakalarının yarısında normal sınırlar içinde olabilir ve bu normal aralık, yaşa ve doğum haftasına göre farklılık gösterebilir (67). Lökosit sayısı, doğumun ilk günlerinde yaklaşık olarak $6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ile $30 \times 10^3/\mu\text{l}$ arasında değişir ve zamanla $5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ile $20 \times 10^3/\mu\text{l}$ arasında bir değere düşer (12). Nötrofil sayısı ile ilişkili olan lökosit sayısı, doğumun dördüncü saatinde artmaya başlar ve altı-sekiz saat içinde zirve seviyelerine ulaşır. Bu yüzden yapılan çalışmalarda, özellikle sepsis araştırmalarında, doğumun dördüncü saati ve sonrasındaki tam kan sayımlarının daha anlamlı olabileceği ifade edilmiştir (68). Maternal ateş ve hipertansiyon, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu sendromu, doğum şekli, intrakranial kanama, hemoliz, pnömotoraks, konvülsiyonlar gibi çeşitli klinik durumların, lökosit ve nötrofil sayısını etkileyebileceği belirtilmiştir (69). Tanı koymada nötrofil sayısının artışından ziyade nötropeni varlığı daha anlamlıdır, özgüllüğü yüksektir. Sharma ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir literatür taramasına göre, lökopeni (WBC sayısı $<5000/\mu\text{L}$), neonatal sepsis tanısında düşük duyarlılık (%29) fakat yüksek özgüllük (%91) göstermektedir. Yapılan ek çalışmalar, doğumun dördüncü saati sonrasında yapılan tetkiklerde lökopeninin lökositozdan ($>20 \times 10^3/\mu\text{l}$ lökosit sayısı) daha anlamlı olduğunu ortaya koymuş, ancak yine de kesin tanı için ilave testlere ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir (12,70,71).

Lökosit sayısının sepsis tanısındaki negatif ve pozitif prediktif değeri zayıftır, seri ölçümlerle daha güvenli yorum yapılabilir. Lökosit sayısının gebelik haftası ile de paralel olarak düşük olması ve tam kan sayımının alındığı zamana göre lökosit

sayısında belirgin değişkenlik olması, sepsis tanısı için tam kan sayımının zayıf yönleri arasında sayılabilir (69,71).

Mutlak nötrofil sayısı, lökositlerin alt gruplarından biri olarak incelenir ve anne-bebek sepsisi dışındaki farklı faktörlerden etkilenebilir. Sepsis değerlendirmesinde, prematüre bebeklerin nötrofil seviyelerinin term bebeklere göre genellikle daha düşük olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (12). Lökosit seviyeleriyle benzer bir şekilde, nötropeni (nötrofil sayısının $1 \times 10^3/\mu\text{l}$ 'nin altında olması), nötrofiliye (nötrofil sayısının $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ 'nin üzerinde olması) oranla yenidoğan sepsisinin tanısında daha anlamlı ve özgül bir parametre olarak kabul edilir (71).

Sepsis tanısında kullanılan önemli yöntemlerden bir diğeri de kan örneğinin lam üzerine yayılıp özel boyalarla boyanmasının ardından mikroskop altında nötrofillerin çekirdek yapısına göre immatür ve matür olarak ayrılması ve immatür nötrofillerin toplam nötrofiller içindeki oranının (I/T oranı) hesaplanmasıdır. Bu oran, tam kan sayımında incelenen diğer hematolojik belirteçlere kıyasla sepsis tanısında en değerli parametrelerden biri olarak kabul edilir. Ancak, nötrofillere dayalı bir ölçüm olduğundan, gebelik haftası ve örnekleme zamanı gibi faktörlere bağlı olarak farklılıklar gösterebilir (1).

Sağlıklı yenidoğanlarda doğumun ilk gününde immatür/total nötrofil oranı 0,16 civarındadır ve bu değer beş gün içinde 0,12'ye düşer. Bu oranın 0,20'nin üzerinde olması ise neonatal sepsis açısından bir işaret olarak değerlendirilir. Bu oran, yenidoğanlardaki bağışıklık yanıtı ve enfeksiyonların erken teşhisi için oldukça kritik bir göstergedir. Oranın yükselmesi, bağışıklık sisteminin enfeksiyonla mücadeleye başladığıının ve özellikle sepsis gibi ciddi durumların olabileceğinin işareti olabilir. Bu nedenle, immatür/total nötrofil oranı, sepsis riskini değerlendirmek için çok önemli bir parametre olarak kabul edilir (12). Diğer hematolojik belirteçlerde olduğu gibi, immatür/total nötrofil oranı da perinatal asfiksi, doğum stresi ve annede hipertansiyon gibi faktörlerden etkilenebilir. İmmatür nötrofillerin toplam nötrofil sayısına oranı (I/T oranı), özellikle yüksek negatif prediktif değeriyle dikkat çekmektedir (72). Bir çalışmada kültür negatifliği ile birlikte iki kez ölçülen immatür/total nötrofil oranının

normal aralıklarda olması, sepsis tanısını dışlamada %100 negatif prediktif değer ile anlamlı bir kriter olarak değerlendirilmiştir (73).

İmmatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı (I/T oranı), yenidoğan sepsisinde en duyarlı hematolojik belirteçlerden biri olarak kabul edilir. Negatif öngörü gücü yüksek olan bu oran, normal çıktığında enfeksiyonun neredeyse kesin olarak dışlanabileceğini gösterir. Sağlıklı yenidoğanlarda I/T oranı doğumda yaklaşık 0,16 seviyesindeyken, 60. saate gelindiğinde bu oran 0,12'ye kadar düşer. Genel olarak >0,20'nin üzerindeki değerler neonatal sepsis açısından anlamlı kabul edilir. Bununla birlikte, I/T oranı gestasyonel yaşa ve postnatal döneme göre değişiklik gösterebilir. Gandhi ve arkadaşları, term bebeklerde bu eşik değerini >0,27, preterm bebeklerde ise >0,22 olması durumunda sepsis tanısının desteklendiğini bildirmiştir. Ayrıca Murphy ve arkadaşlarının çalışmasında, iki kez normal çıkan I/T oranının steril kan kültürü ile birlikte değerlendirilmesi durumunda negatif prediktif değerinin %100 olduğu gösterilmiştir (12,72–74).

Delta nötrofil indeks (DNI) nispeten yeni bir hematolojik belirteçtir, otomatik olarak bazı hemogram cihazında çalışılmakta ve periferik dolaşımdaki total nötrofil sayısına göre immatür granülosit oranını göstermektedir (75). Lökositteki değişim otomatik hematolojik sayım ile hesaplanarak DNI sonucuna ulaşmamızı sağlamaktadır (76). Güncel çalışmalar dolaşımdaki granülosit prekürsörlerini yansıtarak neonatal sepsis tanısında kullanışlı bir araç olarak kullanılabileceği göstermektedir (75–77).

Tam kan sayımında değerlendirilen bir diğer önemli parametre trombosit sayısıdır. Yenidoğan sepsisinde belirli bir referans aralığı olmamakla birlikte, sepsisin ilerleyen dönemlerinde trombositopeninin sıkça görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, bakteriyel enfeksiyon geçiren bebeklerin yaklaşık yarısında trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu ve bunun sepsisle ilişkili olduğu belirtilmiştir (78).

Trombosit sayısına ek olarak, trombosit hacmini yansıtan mean platelet volume (MPV) değerinin de inflamasyon ve sitokinler aracılığıyla yenidoğan sepsisinde

artabileceği ifade edilmektedir. Bazı çalışmalarda, MPV'nin 8,6 fl ile 11,4 fl arasında yüksek değerlere ulaşabileceği rapor edilmiştir (79).

Ayrıca inflamasyonla ilişkili diğer bir tam kan sayımı göstergesi olan red cell distribution width (RDW) yüksekliği hem yetişkinlerde hem de yenidoğanlarda sepsisle bağlantılı artmış mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir (80).

Tam kan sayımında incelenen bu belirteçlerin sonuçlarının, alınma zamanı, gebelik haftası, anne ve bebekle ilgili diğer durumlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenebileceği görülmektedir. Özellikle, sepsis tanısı alan birçok hastada tam kan sayımının normal seyretmesi ve yapılan çalışmalarda erken ve geç neonatal sepsis için özgüllük ve duyarlılığının %50'nin altında değerlendirilmesi, bu testin sepsis araştırmalarındaki güvenilirliğini sınırlamaktadır. Bununla birlikte, düşük lökosit ve nötrofil sayısı, trombositopeni ve immatür/total nötrofil oranındaki artış gibi bulgular, tam kan sayımı açısından sepsis tanısında diğer göstergelere göre daha anlamlı olarak değerlendirilebilir (81).

2.1.6.3. C-Reaktif protein: CRP, karaciğer, böbrek ve aterosklerotik dokularda üretilen, kalsiyuma bağımlı, dairesel bir akut faz plazma proteindir (82).

Neonatal sepsisin tanısında en sık başvuru olan biyo-belirteç olan CRP, yeni belirteçler geliştirilmiş olsa da hala en yaygın kullanılan tanısal ve prognostik belirteçtir (66,83,84). Enfeksiyon başladıktan 10-12 saat sonra ölçülebilir seviyelere gelen CRP, 36-48 saat sonra ise en yüksek değere ulaşır. Serum yarılanma süresi ise 24-48 saat arasında değişir (8,85). Tedaviye yanıt olarak, CRP seviyesi 5-10 gün içinde normale iner ve bu durum, tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılır. Yenidoğanlarda normal CRP düzeyi 1 mg/dl'nin altındadır (1).

İlk ölçümden 24-48 saat sonra tekrar yapılan CRP testi, ikinci ölçümün eğilimine göre enfeksiyonun dışlanmasında, antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde daha yararlı olabileceği ve sepsis tanısının doğruluğu için tekrarlı seri ölçümler yapıldığında, negatif prediktif değer ve duyarlılık daha yüksek olabileceği belirtilir (12,86).

Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre, CRP değerinin normal olduğu ve seri ölçümlerle normal olduğu tekrar gösterilen durumlarda sepsis tanısı büyük olasılıkla dışlanabilir. Ayrıca, enfeksiyon tanısında 12-24 saat aralıklı ölçümlerde CRP artışı faydalıdır ancak, anormal CRP değerleri antibiyotik tedavisini değiştirmek için tek başına kullanılmamalıdır (1,83). Normal CRP değerlerinin erken sepsis için negatif prediktif değeri %99,7'dir ve art arda yapılan ölçümlerle CRP düzeylerinin normal kalması, sepsis tanısını dışlar (1).

CRP, neonatal sepsis tanısında yaygın kullanılan bir belirteç olmasına rağmen, enfeksiyon dışında; mekonyum aspirasyonu, cerrahi operasyonlar, perinatal asfiksi, hemoliz, steroid kullanımı annede ateş, EMR, zor doğum veya intrauterin dönemde görülen stres durumları, sürfaktan uygulaması, intraventriküler kanama, pnömotoraks gibi birçok durumda da yükselebilir ve bu da testin güvenilirliğini olumsuz yönde etkileyebilir.

Tedaviye yanıt olarak, CRP'nin azalarak normale dönmesi izlenebilir; ancak, sepsis dışında intrakraniyal kanama, steroid kullanımı ve zor doğum gibi durumlar nedeniyle özgüllüğü sınırlıdır. Sepsisin yanı sıra, anne ve bebekteki çeşitli durumlar, CRP düzeylerinde artışa neden olabilir (1,71,87).

Geç başlangıçlı neonatal sepsis tanısı için CRP üzerinde yapılan 22 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, CRP'nin özgüllüğü %74, duyarlılığı ise %62 olarak bulunmuş ve tek başına sepsis tanısında yeterli olmayabileceği vurgulanmıştır (88).

Güncel çalışmalar, CRP'nin diğer tanısal belirteçler ile birleştiğinde, neonatal sepsisi hızlı ve duyarlı bir şekilde tespit etme konusunda daha iyi bir tanısal gösterge olduğunu belirtmektedir. Örneğin, Tessema ve arkadaşları, IL-6 ve CRP'nin birlikte çalışılmasının neonatal sepsisin erken ve doğru teşhisinde duyarlılığı artırarak daha iyi tanısal sonuçlar sağladığını göstermişlerdir (89).

2.1.6.4. Prokalsitonin: Prokalsitonin, bakteriyel enfeksiyon ve sepsisin tespitinde kullanılan önemli bir inflamatuvar belirteç olup, CALC-1 geni tarafından üretilen ve kalsitonin hormonunun öncüsü olan bir peptittir (90).

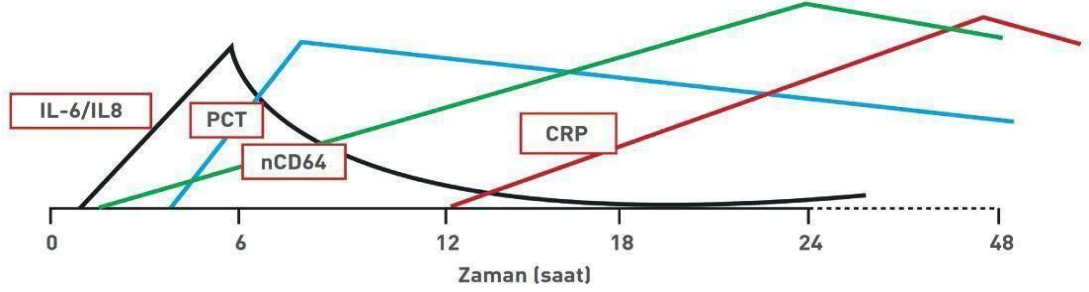
Prokalsitonin düzeyi, doğum sonrası 24. saatte zirveye ulaşır ve 48-72 saat içinde 0,5 ng/ml'nin altına düşer. Endotoksinle karşılaşma sonrasında 2-4 saat içinde artmaya başlar, 6-8 saat içinde pik yapar ve en az 24 saat bu seviyede sabit kalır. Sepsisin şiddeti ile prokalsitonin düzeyindeki artış arasında ilişki bulunur. Özellikle doğum sonrası 72. saate 2,5 ng/ml'yi aşan prokalsitonin düzeyleri, enfeksiyon ihtimalini güçlendirir (91–93).

Prokalsitonin, sepsis tanısında CRP ve tam kan sayımına göre benzer ya da hafif üstün özellikler sergileyen bir belirteçtir ve yapılan çalışmalarda duyarlılığı %65 ile %85 arasında değişirken, özgüllüğü %80 civarındadır; özellikle sepsis şüpheli bebeklerde, 36. saate CRP <1,6 mg/dl ve prokalsitonin <2,7 ng/ml düzeylerinin birlikte bulunması negatif prediktif değerinin %100 olduğu bildirilmiştir. Prokalsitonin, postnatal erken dönemde ilk 72 saat içinde preeklampsi, perinatal asfiksi, hipoksi, intraventriküler kanama ve intraamniyotik enfeksiyon gibi durumlarla ilişkili olarak artış gösterebilir, bu da tanısız kullanımı kısıtlamaktadır. Bu nedenle, tek bir ölçüm yerine tekrarlanan ölçümler daha değerli hale gelir ve diğer enfeksiyon parametreleriyle birlikte kullanıldığında, tanı ve dışlama doğruluğunu artırmaktadır (91,94,95).

Yapılan araştırmalar, prokalsitoninin duyarlılığının %80'i geçmediğini, ancak CRP'ye göre sepsis tanısında daha etkili olabileceğini, ancak tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. CRP ve prokalsitoninin birlikte kullanıldığı çalışmalar, sepsiste bu iki parametrenin ayrı ayrı kullanımına kıyasla daha yüksek duyarlılık sağladığını göstermektedir (85,96).

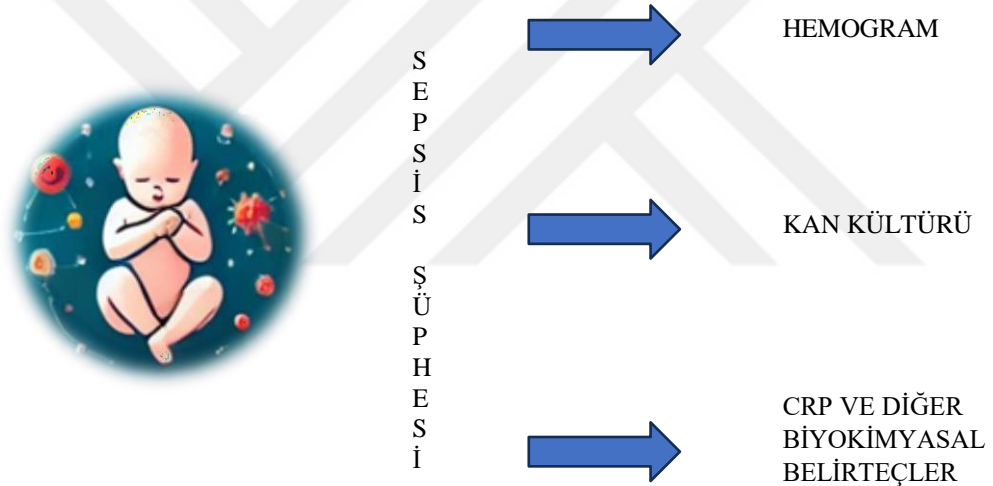
2.1.6.5. İnterlökin-6: İnterlökin-6, bakteriyel yapılarla karşılaştıktan sonra hızla yükselir ve CRP'ye kıyasla daha erken bir inflamatuvar yanıt gösterir. Antibiyotik tedavisinin başlamasıyla inflamasyon azaldıkça IL-6 düzeyi genellikle 24 saat içinde normale döner. IL-6'nın CRP ile birlikte kullanılması, neonatal sepsis tanısında doğruluğu artırsa da kısa yarı ömrü ve kandaki hızlı düşüşü dezavantaj olarak değerlendirilir. Ancak yüksek negatif öngörülmesi ve CRP'ye kıyasla daha hızlı yanıt vermesi erken tanıda önemli bir avantaj sunar. IL-6'nın eşik değeri ise 18-300 pg/ml aralığında rapor edilmiştir (1,14,97,98).

İnterlökin-6'nın CRP ve prokalsitonin ile birlikte kullanılması, enfeksiyon tanısında doğruluğu artırabilir. **Şekil 2**'de IL-6-8, CRP, Prokalsitonin ve CD64'ün zaman içerisindeki değişimleri gösterilmektedir (1,99)



Şekil 2. IL-6-8, CRP, Prokalsitonin ve CD64'ün zaman içerisindeki değişimleri

Sepsis şüphesi olan yenidoğanda istenecek tetkikler Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Sepsis şüphesi olan yenidoğanda istenecek tetkikler

2.1.7. Klinik Yaklaşım ve Yenidoğan Sepsisi Tanısında Karşılaşılan Zorluklar

Neonatal sepsiste, spesifik bir klinik bulgu olmamakla birlikte genellikle ısı düzensizliği, solunum, gastrointestinal ve nörolojik sistem belirtileri görülür. Ancak bu bulguların birçok hastalıkla ortak olması, tanı ve ayırıcı tanıyı zorlaştırır; bu

nedenle kesin tanıya ulaşmak için klinik şüpheye ek olarak laboratuvar tetkiklerinden yararlanılması gerekmektedir (26).

Sepsiste tanı koymada altın standart olarak kabul edilen kan kültüründe her zaman etken mikroorganizma izole edilemeyebilir ve kan kültürü dışında spesifik bir tanı testi bulunmamaktadır. Ayrıca, kültür pozitifliği her vakada görülemeyebileceği gibi, kontaminasyon ya da uygun olmayan kültür alım teknikleri nedeniyle yalancı pozitiflikler de ortaya çıkabilir ve bu durum tanının kesinleştirilmesini zorlaştırabilir (1,10,71).

Sepsis tanısında erken teşhis ve tedavi büyük önem taşır, çünkü tanıda gecikme intraventriküler kanama ve serebral palsy gibi komplikasyonların artışına yol açabilir. Kültür sonuçlarının 24-48 saat beklenmesi gerektiği durumlarda tedavide gecikme riski ortaya çıkarken, bu süreçte akut faz reaktanları ve sitokinler gibi biyo-belirteçler, şüpheli sepsis tanısını desteklemek veya dışlamak için kullanılabilir. Ancak gereksiz antibiyotik tedavisi, antibiyotik direnci, hastane yatış sürelerinin uzaması, gereksiz sağlık harcamaları ve mortalitede artış gibi olumsuz sonuçlar doğurabilir; bu nedenle, kültür sonuçlarına ek olarak diğer laboratuvar tetkiklerine de ihtiyaç duyulmaktadır (59,100).

Sepsis araştırmasında tam kan sayımı, periferik yayma değerlendirmesi, immatür/total nötrofil oranı, CRP ve prokalsitonin gibi hematolojik ve biyokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. Ancak bu belirteçlerin hiçbiri, tek başına yüksek tanısal duyarlılık sunmamaktadır. Seri ölçümlerde yükselmeler görüldüğünde tanısal değerleri artabilir, fakat genellikle birlikte değerlendirilerek kullanılması önerilmektedir (1).

Sepsis tanısında en önemli zorluklardan biri, tanının erken dönemde kesin olarak dışlanamamasıdır. Klinik bulgular eşliğinde yapılan testlerle kesin tanıya ulaşılamadığından, en azından kültür negatifliği görülene kadar antibiyotik tedavisi sürdürülmektedir.

Ayrıca, tetkiklerin alınma zamanının sonuçlar üzerindeki etkisi de dikkate alınmalıdır. Örneğin, tam kan sayımı doğum sonrası 4-6 saat içinde yapılmalıdır.

CRP'nin yükselişini 12 saati bulabileceği için erken dönemde yapılan ölçümlerde negatif sonuçlar alınabilir. Prokalsitonin ise 6-8 saat içinde zirveye ulaştığından, sepsisin erken döneminde CRP'ye kıyasla daha faydalı bir belirteç olabilir (12,68).

Bu belirteçlerle tek başına tanıya ulaşmak oldukça zordur. Hastalar değerlendirilirken tetkiklerin alınma zamanı, anne-bebekle ilişkili faktörler ve sepsise özgü klinik bulgular göz önünde bulundurulmalıdır. Sepsis şüphesi varsa ön tanıyla antibiyotik tedavisine başlanmalı, belirsiz durumlarda ise tetkikler tekrarlanarak belirteçlerin eğilimi doğrultusunda ek değerlendirmeler yapılmalıdır (85,101).

Literatürde, sepsis için risk faktörleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları kombinasyonlarıyla oluşturulmuş çeşitli sepsis skorlamaları bulunmaktadır (35,36). En eski ve yaygın kullanılan sistemlerden biri, Töllner sepsis skorlama sistemidir. Bu sistem, lökosit sayısı, trombosit sayısı, sola kayma, metabolik asidoz, respiratuvar distres, gastrointestinal bulgular, hepatomegali, apne, bradikardi gibi faktörlere dayanarak puanlama yapar. 5-10 puan arası şüpheli sepsis, >10 puan ise olası sepsis olarak kabul edilir (102).

EMR'li bebeklerde ise APGAR skoru, gebelik haftası, EMR süresi, annede koryoamniyonit gibi faktörler göz önünde bulundurularak farklı bir algoritma uygulanır. 3 ve üzeri puan alan bebeklerde antibiyotik tedavisine başlanır (100). European Medicines Agency (EMA) pediatrik komitesi, Töllner'in çalışmasından yola çıkarak neonatal sepsis için bir skorlama sistemi geliştirmiştir. Tabloda EMA sepsis skorlaması gösterilmiştir (103). Bebeklerde mortaliteyi ve ciddi morbiditeyi tahmin etmek amacıyla CRIB II ve SNAPPE II gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ancak bu sistemlerin mortaliteyi tahmin etme kapasitesi son çalışmalara göre yetersiz kalmaktadır (104).

Tablo 5. EMA sepsis skorlaması (103).

KLİNİK BULGULAR	LABORATUVAR BULGULARI
Vücut ısısı: >38,5 C ⁰ veya <36 C ⁰ 'den az olması veya ısı düzensizliği	Lökosit sayısı: <4000 mm ³ veya >20000 mm ³
Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği, İdrar <1 ml/kg/s Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon	İ/T oranı: ≥0,2
Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi, Sklerem	Trombosit sayısı: <100000 mm ³
Solunumsal: Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı	CRP >15 mg/L (1,5 mg/dL) veya prokalsitonin >2 ng/mL
Gastrointestinal: Beslenme intoleransı, emmede azalma, abdominal distansiyon	Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dL veya 2,5 mMol/L)
Non-spesifik: İrritabilite, letarji, hipotonisite	Metabolik asidoz: Baz acığı >-10 mEq/L veya serum laktat >2 mMol/L

6 klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir.

2.1.8. Tedavi

Neonatal sepsis tedavisinde sadece bebeğin hayata kalması değil, ilerleyen dönemde komplikasyonların önlenmesi de hedeflenir. Kan kültürü ve duyarlılık testlerine dayanarak antibiyotik seçmek ideal olsa da kültür sonuçları geç çıktığı için genellikle ampirik tedavi uygulanır. Sepsis tedavisinde antibiyotik seçimi, hastalığın başlama zamanı, hastane florası, antibiyotik direnci, muhtemel odaklar ve ilaçların güvenlik profillerine bağlı olarak değişir; bu nedenle yenidoğan sepsisinde etki spektrumunu genişletmek ve ilaçların sinerjik etkilerinden faydalanmak amacıyla ikili antibiyotik tedavisi sıklıkla tercih edilir (105–107).

2.1.8.1. Erken neonatal sepsiste tedavi: Erken başlangıçlı sepsisin ampirik tedavisinde, *GBS* ve *E. coli* etkenlerine karşı etkili antibiyoterapi başlanır. Bu bağlamda, ampisilin ve aminoglikozid (genellikle gentamisin) kombinasyonu tercih edilir. Eğer bebekte menenjit şüphesi varsa veya böbrek yetmezliği gibi aminoglikozid kullanmaya engel bir durum varsa yüksek bakterisit özellikleri ve BOS geçişinin daha

iyi olması nedeniyle ampisilin + sefotaksim kombinasyonu tercih edilebilir (1,10,36,107). Bununla birlikte, menenjit riski olmayan durumlarda sefotaksim, *Listeria monocytogenes* ve enterokoklara etkili olmadığı ve hızla direnç geliştirdiği için ampirik tedavide yer almamalıdır (1). Karbapenemler, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* nedeniyle genellikle kullanılmaz (108). Kan kültürü negatif olan hastalarda, antibiyotik tedavisine başlandıktan 48 saat sonra klinik bulgular devam ediyorsa tedaviye devam edilmelidir. Ancak yalnızca risk faktörleri bulunan ve kültür üremeyen, klinik durumu iyi hastalarda, CRP negatifse antibiyotik tedavisi sonlandırılabilir (109,110). Klinik sepsis tanısı almış hastalarda tedavi süresi 7-10 gün, kanıtlanmış sepsis tanısı almış hastalarda ise 10 gündür. Aminoglikozidlerin yan etkileri nedeniyle tedavi süresi genellikle 7-10 günle sınırlıdır (1).

2.1.8.2. Geç neonatal sepsiste tedavi: GNS tedavisi, enfeksiyonun toplum kaynaklı mı yoksa hastane kaynaklı mı olduğuna göre değişiklik göstermektedir. Toplum kökenli enfeksiyonlarda ampisilin ile gentamisin veya ampisilin ile sefotaksim kombinasyonu tercih edilir ve tedavi süresi genellikle 7-10 gün sürer. Hastane kaynaklı GNS tedavisinde ise, yoğun bakım florasına özgü mikroorganizma profili ve antibiyotik duyarlılık sonuçları dikkate alınarak ampirik tedavi düzenlenmelidir. Başlangıç tedavisi için sıklıkla vankomisin ile amikasin ya da vankomisin ile sefotaksim veya seftazidim kombinasyonu tercih edilmekte olup, tedavi süresi 10-14 gün arasında değişir (1,107,111).

Çoklu dirençli Gram negatif mikroorganizmalarla seyreden sepsislerde, tedavi kararları antibiyogram sonuçlarına göre alınır. Bu durumlarda genellikle bir aminoglikozit (örneğin amikasin) ile birlikte seftazidim, piperasilin-tazobaktam veya karbapenem gibi Gram-negatif etkinliği yüksek ajanlar kullanılır. Gram-pozitif patojenlerde vankomisin direncinin artması durumunda linezolid önerilmektedir. Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ve diğer enterobakter türlerinin tedavisinde ise kolistin kullanılabilir. Menenjit varlığında tedaviye, kan- beyin bariyerini iyi geçen bir sefalosporin (örneğin sefotaksim veya seftazidim) eklenmesi gereklidir. İhtiyaç duyulursa bir aminoglikozit (gentamisin veya amikasin) tedaviye dahil edilebilir, ancak bu ilaçlar yüksek yan etki profilleri nedeniyle en fazla 7-10 gün süreyle kullanılmalıdır. Gram-negatif sepsis durumlarında çoklu direnç söz konusu ise,

duyarlılığa göre aminoglikozitlerle birlikte meropenem, seftazidim veya piperasilin-tazobaktam tedaviye eklenebilir. Menenjit dışlandığında ise piperasilin-tazobaktam seçeneği de değerlendirilmelidir (1,5,35,107,111).

Tedavi yanıtını değerlendirmek için hastanın klinik durumu ve laboratuvar bulguları dikkate alınmalıdır. Tedavi sonrası 24-48 saat içerisinde klinik iyileşme belirtileri beklenirken, 48-72 saat içinde hemogram değerlerinde ve akut faz reaktanlarında normale dönme eğilimi gözlenmelidir. Kan kültürü pozitif olan bebeklerde, tedavi başlangıcından sonraki 48-72 saat içinde kontrol amaçlı kan kültürü alınmalıdır. Eğer klinik iyileşme sağlanamıyorsa veya bebeğin genel durumunda kötüleşme gözleniyorsa, kan kültürü tekrarlanmalı ve henüz yapılmadıysa LP uygulanmalıdır. LP ile BOS örneği alınarak kültür, biyokimyasal analiz ve hücrel inceleme gerçekleştirilmelidir. Klinik değerlendirmede, beyaz kan hücre sayısı, I/T oranı, CRP ve prokalsitonin düzeylerinin normal sınırlara dönmesi tedavi yanıtının önemli göstergeleri arasında yer alır (1,107,111).

2.1.9. Önleme

Neonatal sepsisi önlemenin en etkili yolu, risk faktörlerini azaltmaya yönelik stratejiler geliştirmektir. Erken başlangıçlı sepsis için temel etken olan GBS enfeksiyonu, doğum öncesinde annenin taranması ve profilaksi uygulanmasıyla büyük oranda önlenebilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz ve uzun süreli kullanımından kaçınmak, enfeksiyon riskini azaltmanın önemli bir yoludur (25,112).

El hijyeni ve çevresel temizlik kritik öneme sahiptir. Hasta temasından önce ve sonra eller yıkanmalı, takma tırnak, yüzük ve oje kullanılmamalıdır. Eldiven, önlük ve maske gibi bariyer yöntemler uygulanmalı, invaziv girişim sayısı azaltılmalıdır. Trofik beslenmeye erken başlanması ve anne sütüyle beslenme teşvik edilmelidir (13,61).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE TİPİ

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde geç neonatal sepsis tanısı ile yatırılarak izlenen yenidoğan hastalarda Gram pozitif ve negatif etkenlerin tam kan sayımı ve inflamasyon parametreleri üzerine olan etkisi ve belirteç-etken arasındaki olası ilişkinin gösterilmesi amacıyla yapılan çalışma retrospektif vaka kontrol çalışmasıdır.

3.2. ARAŞTIRMA GRUBU

Eylül 2019 ve Eylül 2022 yılları arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatırılarak izlenen ve kan kültüründe üreme saptanıp kanıtlanmış bakteriyel sepsis tanısı almış yenidoğan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Kan kültürü üremesinin saptandığı gün laboratuvar verileri tam olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Belirtilen tarih aralığında kan kültürü üremesi olan hastalar Gram pozitif sepsis ve Gram negatif sepsis grubuna ayrılarak iki grupta incelendi. Ünitimizde sepsis ile ilişkilendirilen iki klinik bulgusu olan hastalardan sepsis laboratuvar çalışması rutin olarak yapılmaktadır. Tanının kesinleştirilmesi ve ampirik antibiyotik tedavisinin yönlendirilmesi için hemogram, akut faz reaktanları ve kan kültürü alınmaktadır.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta iken sepsis şüphesi ile alınan kan kültüründe üreme saptanmış kanıtlanmış bakteriyel sepsis olguları

- Kontaminasyon ve kolonizasyon durumlarını ekarte etmek için ardışık iki kan kültüründe aynı gram pozitif etken üreyen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Erken neonatal sepsis
- Klinik sepsis ve sepsis şüphesi olan olgular
- Fungal/viral etkenler ile enfekte olgular
- Kan kültüründe çoklu üremesi olan hastalar
- Kan kültürü kontaminasyon olarak değerlendirilen olgular
- Eksik veri bulunması

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Belirlenen tarih aralığı içerisinde YDYBÜ'nde izlenen yenidoğanların dosya ve bilgisayar verilerinden, klinik seyir bilgileri ve laboratuvar sonuçları dijital ortamdaki veri kayıt formuna kaydedildi. Veriler değerlendirilmek üzere veri toplama formlarına aktarıldı (EK-1).

Veri toplama formu hasta bilgileri (cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum haftası, APGAR, altta yatan hastalık), hastaya ait risk faktörleri (canlandırma, entübasyon, RDS, NEK, PDA, BPD, ROP, İKK, kateter), anneye ait özellikler (anne yaşı, PPRM, çoğul gebelik), laboratuvar sonuçları (WBC, ANS, ALS, DNI, PLT, PCT, PDW, RDW, Hb, HCT, CRP, IL-6, prokalsitonin) tanı günü, bos ve idrar üremesi gibi ayrı bölümlerde düzenlendi. Hastanemizde kullanılan Siemens Healthineers Analizatörler aracılığıyla elde edilen laboratuvar bulgularından tam kan parametrelerinde WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin, hematokrit, platelet, delta nötrofil indeks, RDW, PCT, PDW bakıldı. Yine aynı şekilde hastanemizde kullanılan Siemens Healthineers Analizatörler ile CRP, İL-6, Prokalsitonin değerlerine bakıldı. Kan kültürü sonuçları ise Biomerieux BACT/ALERT 3D ile elde edildi. Verilerinden kan kültürü üremesi saptanan gün ve kontrol değerleri geriye dönük olarak kaydedildi.

Neonatal Morbiditelerin Tanımlanması

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS), tanı, tedavi ve yönetimi Türk Neonatoloji Derneği (2018) kılavuzlarına göre yapılmıştır (113).

Nekrotizan Enterokolit (NEK) tanı, tedavi ve yönetimi Türk Neonatoloji Derneği (2025) kılavuzlarına göre yapılmıştır, NEK evresinin belirlenmesinde Modifiye Bell kriterleri kullanılmıştır (114).

Prematüre Retinopatisi (ROP) tanı, tedavi ve yönetimi Türk Neonatoloji Derneği (2021) kılavuzlarına göre yapılmıştır, ROP evrelemede Uluslararası Preterm Retinopatisi Sınıflaması (ICROP-3) kullanılmıştır (115).

Bronkopulmoner Displazi (BPD) tanısında, 2001 NIH (National Institutes of Health) uzlaşma raporu kullanılmış olup, tedavi ve yönetim Türk Neonatoloji Derneği (2018) kılavuzlarına göre yapılmıştır (116).

Geç neonatal sepsis tanısında, European Medicines Agency (EMA) sepsis skorlaması kullanılmış olup, tedavi ve yönetimi Türk Neonatoloji Derneği 2023 kılavuzlarına göre yapılmıştır (1).

Germinal Matriks-İntraventricüler Kanama sınıflamasında; kranial ultrasonografi bulguları ile Papile Sınıflaması kullanılmıştır (117).

Hemodinamik anlamlı Patent Duktus Arteriosus (PDA) tanısı ve yönetimi; klinik ve ekokardiyografik bulgular eşliğinde, Türk Neonatoloji Derneği (2016) kılavuz önerileri temel alınarak yapılmıştır (118).

Laboratuvar Tanımlamaları

Lökopeni tam kan sayımında lökosit sayısının $<5000/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlanmıştır.

Lökositöz tam kan sayımında lökosit sayısının $>20000/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlanmıştır.

Nötropeni tam kan sayımında nötrofil sayısının $<1500/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlanmıştır.

Trombositopeni tam kan sayımında trombosit sayısının $<150000/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlanmıştır.

DNI yüksekliği tam kan sayımında DNI değerinin $>4,5$ olması olarak tanımlanmıştır.

CRP yüksekliği kan kültürü ile birlikte alınan kan örneğinde CRP'nin >20 mg/dl saptanması olarak tanımlanmıştır.

IL-6 yüksekliği kan kültürü ile birlikte alınan kan örneğinde IL-6'nın >150 pg/ml saptanması olarak tanımlanmıştır.

Prokalsitonin yüksekliği kan kültürü ile birlikte alınan kan örneğinde prokalsitoninin $>2,5$ $\mu\text{g/L}$ saptanması olarak tanımlanmıştır.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 No'lu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu ndan 27/09/2023 tarihli E2-23-5244 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. (EK-2)

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler, bilgisayar ortamında IBM-SPSS (Versiyon 27.0) istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama \pm standart sapma (SD), minimum (min), maksimum (maks), median, çeyrekler aralığı (Q1-Q3) değerleri kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında

Ki-kare testi, sürekli verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulandı.
İstatistiksel anlamlılık için $p \leq 0.05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızda 71'i (%44,4) Gram pozitif sepsis, 89'u (%55,6) Gram negatif sepsis olmak üzere toplam 160 hasta analiz edilmiştir.

İki grupta ortanca gebelik haftaları benzer 33 ve (p=0.13) ancak doğum ağırlığı Gram negatif olan grupta anlamlı olarak düşük bulundu 1400 (905-2177) ve 1785 (1110-2870) gram (p=0.03).

Gram pozitif sepsis olan hastaların %45,1'i, Gram negatif sepsis olan hastaların %55,1'i erkektir ve iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05). Gram pozitif sepsis olan bebeklerin gebelik haftası median değeri 33 hafta (28-37), Gram negatif sepsiste ise 31 hafta (28-35) olarak bulundu (p=0,103)

Her iki grubun APGAR 1.dk ve 5.dk skorları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p>0,05). Gram pozitif sepsisli bebeklerde median doğum ağırlığı 1785 gram (1110-2870), Gram negatif sepsis grubunda 1400 gram (905-2177) bulunmuş olup Gram negatif sepsis grubunda anlamlı olarak düşüktür (p<0,05). Neonatal karakteristiklerin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Neonatal karakteristiklerin gruplara göre karşılaştırılması

	Gram pozitif sepsis n=71	Gram negatif sepsis n=89	p
Erkek Cinsiyet, n (%)	32 (45,1)	49 (55,1)	0,209
Gebelik haftası, median (Q1-Q4)	33 (28-37)	31 (28-35)	0,103
Doğum ağırlığı, median (Q1-Q4)	1785 (1110-2870)	1400 (905-2177,5)	0,037
APGAR 1, median (Q1-Q3)	6 (4-6,5)	6 (3-6)	0,542
APGAR 5, median (Q1-Q3)	7 (6-8)	7 (6-8)	0,859

Median:ortanca, Q1-Q3:25-75 aralık, Ki-kare test, Mann Whitney U Test, p<0,05

Çalışmamızda gebelik haftası \leq 32 hafta olan hastaların sayısı 88 ve bunların 35'i (%39,8) Gram pozitif sepsis, 53'ü (%60,2) Gram negatif sepsis olarak bulunmuştur. Gebelik haftası \leq 32 hafta Gram pozitif sepsis olan hastaların %34,3'ü, Gram negatif sepsis olan hastaların %47,2'si erkektir ve cinsiyet açısından anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05). Her iki grupta da gebelik haftası median değeri 28 olup

farklılık görülmemiştir. Doğum ağırlıkları median değeri Gram pozitif sepsiste 1110 gram (940-1420), Gram negatif sepsiste 985 gram (805-1360) olarak bulunmuş ve anlamlı fark görülmemiştir (p=0,098). 1.dk ve 5.dk APGAR skorları açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p>0,05). Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastaların neonatal karakteristiklerin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gebelik haftası ≤32 hafta olan hastaların neonatal karakteristiklerinin gruplara göre karşılaştırılması.

	Gram pozitif sepsis n=35	Gram negatif sepsis n=53	p
Erkek Cinsiyet, n (%)	12 (34,3)	25 (47,2)	0,231
Gebelik haftası, median (Q1-Q4)	28 (26-31)	28 (27-30)	0,744
Doğum ağırlığı, median (Q1-Q4)	1110 (940-1420)	985 (805-1360)	0,098
APGAR 1, median (Q1-Q3)	5 (3-6)	5 (3-6)	0,875
APGAR 5, median (Q1-Q3)	6 (5-8)	7 (5-8)	0,634

median:ortanca, Q1-Q3:25-75 aralık, Ki-kare test, Mann Whitney U Test, p<0,05

Gram pozitif sepsis grubunda annelerin median yaşı 30, Gram negatif sepsiste ise 29 olarak bulunmuş olup anlamlı fark yoktur (p>0,05). Gram negatif sepsis olan bebeklerin annelerinde çoğul gebelik görülme oranı %24,7 iken Gram pozitif sepsis olan annelerde %11,3'tür. Gram negatif sepsiste anlamlı olarak çoğul gebelik görülme oranı yüksek bulunmuştur (p<0,05). Anne karakteristiklerin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 8'te gösterilmiştir.

Tablo 8. Anne karakteristiklerin gruplara göre karşılaştırılması

	Gram pozitif sepsis n=71	Gram negatif sepsis n=89	p
Anne yaşı, median (Q1-Q4)	30 (24-34,25)	29 (24-33)	0,354
Çoğul gebelik varlığı, n (%)	8 (11,3)	22 (24,7)	0,030

median:ortanca, Q1-Q3:25-75 aralık, Ki-kare test, Mann Whitney U Test, p<0,05

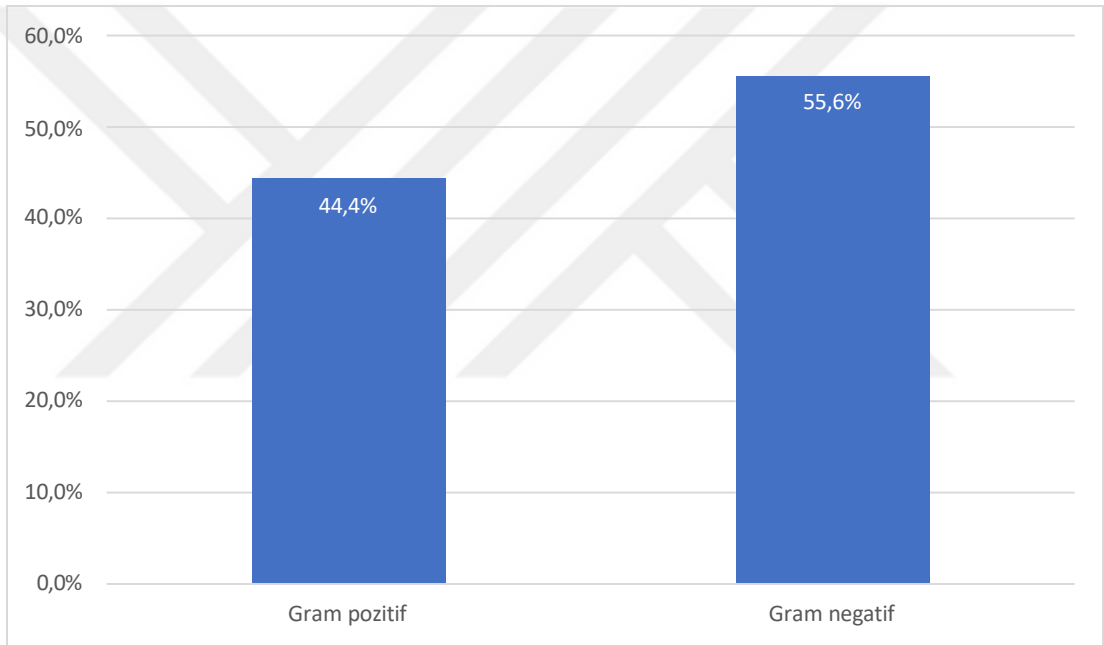
Gebelik haftası ≤ 32 hafta Gram pozitif sepsis olan hastaların annelerinin median yaşı 30, Gram negatif sepsis olan bebeklerin annelerinin median yaşı 28'dir, anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05). Gebelik haftası ≤ 32 hafta Gram negatif sepsis olan hastaların annelerinde çoğul gebelik görülme oranı %34 iken Gram pozitif sepsis

olanlarda %17,1'dir. İstatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastaların anne karakteristiklerinin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 9'te özetlenmiştir.

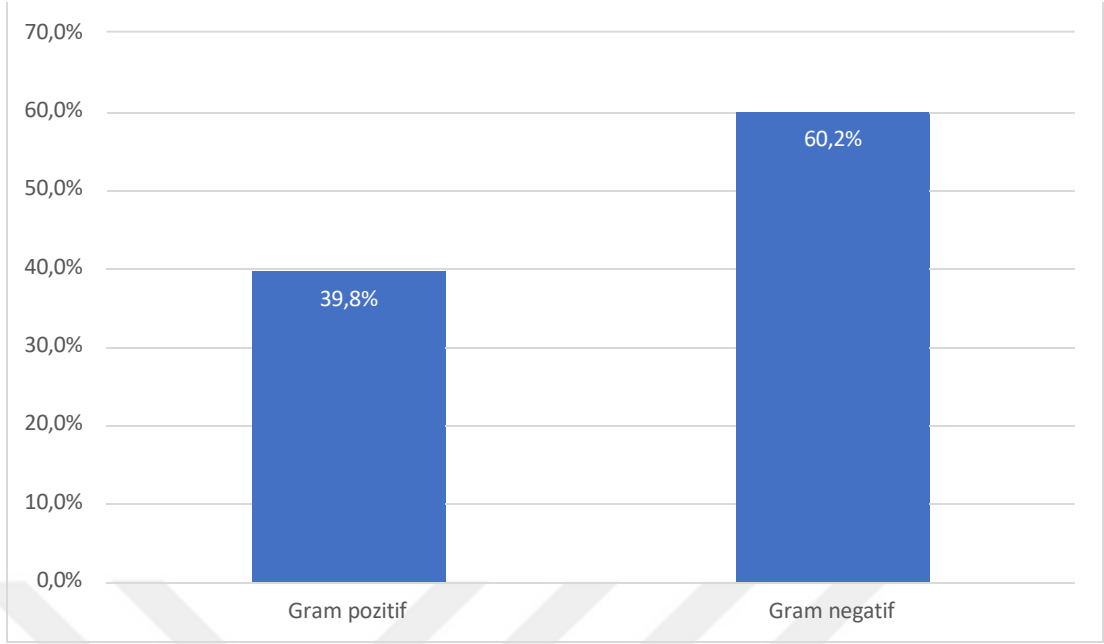
Tablo 9. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastaların anne karakteristiklerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Gram pozitif sepsis n=35	Gram negatif sepsis n=53	p
Anne yaşı, median (Q1-Q4)	30 (25-34)	28 (24-32)	0,160
Çoğul gebelik varlığı, n (%)	6 (17,1)	18 (34,0)	0,083

median:ortanca, Q1-Q3:25-75 aralık, Ki-kare test, Mann Whitney U Test, $p<0,05$



Şekil 4. Gram pozitif ve Gram negatif etkenlerin dağılımı



Şekil 5. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastalarda Gram pozitif ve Gram negatif etkenlerin dağılımı

Bebeklerin morbidite ve mortalite durumlarına bakıldığında; Gram pozitif sepsisli bebeklerin tanı anı vücut ısısı median değeri 36,5 derece; Gram negatif sepsiste ise 36,7 derecedir. Gram pozitif sepsiste erken sepsis görülme oranı %19,7, PPRM görülme oranı %14,1, Gram negatif sepsiste erken sepsis görülme oranı %12,4, PPRM görülme oranı %9 olarak sonuçlanmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Gram pozitif sepsiste ileri canlandırma ihtiyacı varlığı %2,8, entübasyon oranı %59,2, Gram negatif sepsiste ise sırasıyla %5,6 ve %71,9 olarak görülmüştür. Gram pozitif sepsiste tanı anı katater varlığı oranı %43,7, yatış anı katater varlığı oranı %67,6, Gram negatif sepsiste tanı anı katater varlığı oranı %46,6, yatış anı katater varlığı oranı %68,2 olarak bulunmuştur. Gram pozitif sepsiste NEK %16,9, BPD %14,1, ROP %5,6, İKK %29,6, hemodinamik PDA %22,5, RDS %50,7 oranlarında görülmüştür. Gram negatif sepsiste ise bu oranlar NEK %20,2, BPD %10,1, tedavi alan ROP %10,1, İKK %29,2, hemodinamik PDA %31,5, RDS %62,9 olarak bulunmuştur. Gram pozitif sepsiste sürfaktan alma oranı %35,2 iken Gram negatif sepsiste sürfaktan alma oranı %44,9 olarak bulunmuştur. Gram pozitif sepsis grubunda taburcu olunan gün ortancası 49,5, mortalite oranı %23,9, ortanca mortalite günü 28, postnatal tanı yaşı ortancası 14 gün, Gram negatif sepsiste ise taburcu olunan

gün ortancası 43, mortalite oranı %38,2, ortanca mortalite günü 19, postnatal tanı yaşı ortancası 9 gün olarak bulunmuştur. Gram pozitif sepsiste transfüzyon sıklığı %64,8, menenjit sıklığı %8,5, idrar yolu enfeksiyonu sıklığı %4,2; Gram negatif sepsiste ise transfüzyon sıklığı %76,4, menenjit sıklığı %10,1, idrar yolu enfeksiyonu sıklığı %4,5 olarak bulunmuştur. Gram pozitif sepsis alma tanısı geç neonatal sepsisi göre anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır (14 ve 9 gün), diğer değişkenler açısından anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Bebeklerin morbidite ve mortalitesinin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Neonatal morbidite ve mortalite durumlarının gruplara göre karşılaştırılması

	Gram pozitif Sepsis n=71	Gram negatif Sepsis n=89	p
Tanı vücut ısısı, median (Q1-Q3)	36,5 (36,2-37,4)	36,7 (36,3-36,8)	0,773
Erken neonatal sepsis, n (%)	14 (19,7)	11 (12,4)	0,203
PPROM, n (%)	10 (14,1)	8 (9)	0,311
İleri canlandırma, n (%)	2 (2,8)	5 (5,6)	0,389
Entübasyon, n (%)	42 (59,2)	64 (71,9)	0,090
Tanı anında katater, n (%)	31 (43,7)	41 (46,6)	0,712
Yatış anında katateri, n (%)	48 (67,6)	60 (68,2)	0,938
NEK, n (%)	12 (16,9)	18 (20,2)	0,593
NEK evre, n (%)	n=12	n=18	
1	2 (16,7)	5 (27,8)	0,517
2	0	1 (5,6)	
3	10 (83,3)	12 (66,7)	
BPD, n (%)	10 (14,1)	9 (10,1)	0,440
BPD evre, n (%)	n=10	n=9	
Hafif	3 (30,0)	2 (22,2)	0,517
Orta	4 (40,0)	2 (22,2)	
Ağır	3 (30,0)	5 (55,6)	
	n=71	n=89	
ROP tedavisi, n (%)	4 (5,6)	9 (10,1)	0,303
İKK, n (%)	21 (29,6)	26 (29,2)	0,960
haPDA, n (%)	16 (22,5)	28 (31,5)	0,209
Taburcu gün, median (Q1-Q3)	49,5 (25,5-75)	43 (25-74)	0,696
Mortalite, n (%)	17 (23,9)	34 (38,2)	0,054
Mortalite günü, median (Q1-Q3)	28 (17-66)	19 (7-63)	0,211
RDS, n (%)	36 (50,7)	56 (62,9)	0,120
Sürfaktan tedavisi, n (%)	25 (35,2)	40 (44,9)	0,213
Sepsis tanı yaşı, median (Q1-Q3)	14 (8-23)	9 (6-22)	0,041
Transfüzyon ihtiyacı, n (%)	46 (64,8)	68 (76,4)	0,107
Menenjit, n (%)	6 (8,5)	9 (10,1)	0,720
İdrar yolu enfeksiyonu, n (%)	3 (4,2)	4 (4,5)	0,934

median:ortanca, Q1-Q3:25-75 aralık, Ki-kare test, Mann Whitney U Test, $p<0,05$

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu haPDA:Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriyozus ROP: Retinopathy of Prematurity İKK: İntrakranial Kanama BPD: Bronkopulmoner Displazi NEK: Nekrotizan Enterokolit PPROM: Prematüre erken membran rüptürü

Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastaların morbidite ve mortalite durumlarına bakıldığında Gram pozitif sepsiste tanı anı vücut ısısı median değeri 36,2 C iken Gram negatif sepsiste 36.5 C dir. Gram pozitif sepsiste erken sepsis görülme oranı %31,4, PPRM görülme oranı %22,9 iken Gram negatif sepsiste bu oranlar sırasıyla %13,2 ve %15,1 dir. Gram pozitif sepsiste ileri canlandırma ihtiyacı varlığı oranı %5,7, entübasyon ihtiyacı oranı %77,1 tanı anı katater varlığı oranı %57,1, yatış anı katater varlığı oranı %91,4, Gram negatif sepsiste ileri canlandırma ihtiyacı varlığı %9,4, entübasyon ihtiyacı oranı %83 tanı anı katater varlığı oranı %60,4, yatış anı katater varlığı oranı %81,1 olarak sonuçlanmıştır. Gram pozitif sepsiste NEK %31,4, BPD %25,7, ROP %11,4, İKK %45,7, hemodinamik PDA %42,9, RDS %91,4 oranlarında görülürken Gram negatif sepsiste NEK %28,3, BPD varlığı oranı %17, tedavi ihtiyacı olan ROP %17, İKK %43,4, hemodinamik PDA %49,1 RDS sıklığı %88,7 oranlarında görülmüştür. Gram pozitif sepsiste ortanca taburculuk günü 70,5 , mortalite oranı %27, ortanca mortalite günü 27, sürfaktan alma oranı %65,7, postnatal tanı yaşı ortancası 17 gün, transfüzyon oranı %30, menenjit sıklığı %8,6, idrar yolu enfeksiyonu sıklığı %11,3 olarak bulunmuştur. Gram negatif sepsiste taburcu olunan gün ortancası 68, mortalite oranı %14, ortanca mortalite günü 14, sürfaktan alma oranı %64,2, postnatal tanı yaşı ortancası 10 gün, transfüzyon oranı %88,7, menenjit sıklığı %11,3, idrar yolu enfeksiyonu sıklığı %0 olarak bulunmuştur. Tanı yaşı ve ortanca mortalite günü Gram pozitif sepsisli bebeklerde Gram negatif sepsisli bebelere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p<0,05$), diğer değişkenler açısından anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastaların morbidite ve mortalite durumlarının gruplara göre karşılaştırılması Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastaların neonatal morbidite ve mortalite durumlarının gruplara göre karşılaştırılması

	Gram pozitif sepsis	Gram negatif sepsis	p
	n=35	n=53	
Tanı vücut ısı, median (Q1-Q3)	36,2 (35,9-36,8)	36,5 (36-36,8)	0,308
Erken neonatal sepsis, n (%)	11 (31,4)	7 (13,2)	0,038
PPROM, n (%)	8 (22,9)	8 (15,1)	0,355
İleri canlandırma, n (%)	2 (5,7)	5 (9,4)	0,528
Entübasyon, n (%)	27 (77,1)	44 (83,0)	0,494
Tanı anında katater, n (%)	20 (57,1)	32 (60,4)	0,763
Yatış anında, n (%)	32 (91,4)	43 (81,1)	0,183
NEK, n (%)	11 (31,4)	15 (28,3)	0,753
NEK evre, n (%)	n=11	n=15	
1	2 (18,2)	5 (33,3)	0,425
2	0	1 (6,7)	
3	9 (81,8)	9 (60,0)	
BPD, n (%)	9 (25,7)	9 (17,0)	0,320
BPD evre, n (%)	n=9	n=9	
Hafif	3 (33,3)	2 (22,2)	0,638
Orta	3 (33,3)	2 (22,2)	
Ağır	3 (33,3)	5 (55,6)	
	n=35	n=53	
ROP, n (%)	4 (11,4)	9 (17,0)	0,472
İKK, n (%)	16 (45,7)	23 (43,4)	0,830
haPDA, n (%)	15 (42,9)	26 (49,1)	0,568
Taburcu gün, median (Q1-Q3)	70,5 (49,7-88)	68 (34,7-99,5)	0,495
Mortalite, n (%)	9 (25,7)	23 (43,4)	0,091
Mortalite günü, median (Q1-Q3)	27 (21,5-45)	14 (7-45)	0,020
RDS, n (%)	32 (91,4)	47 (88,7)	0,677
Sümfaktan tedavisi, n (%)	23 (65,7)	34 (64,2)	0,881
Sepsis tanı yaşı, median (Q1-Q3)	17 (12-40)	10 (6-27)	0,012
Transfüzyon ihtiyacı, n (%)	30 (85,7)	47 (88,7)	0,681
Menenjit, n (%)	3 (8,6)	6 (11,3)	0,677
İdrar yolu enfeksiyonu, n (%)	2 (5,7)	0	0,078

median:ortanca, Q1-Q3:25-75 aralık, Ki-kare test, Mann Whitney U Test, p<0,05

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu haPDA:Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriyozus ROP: Retinopathy of Prematurity İKK:İntrakranial Kanama BPD: Bronkopulmoner Displazi NEK:Nekrotizan Enterokolit PPRM: Prematüre erken membran rüptürü

Gram pozitif sepsis grubunda bebeklerin ortanca WBC değeri 11565/ μ L, ANS değeri 6490 / μ L , ALS değeri 2970/ μ L, DNI değeri % 0,5, RDW değeri % 17,5, PCT değeri %0,26, PDW değeri %62,25, Hb değeri 12,4 g/dL , HCT değeri %38,4, PLT değeri 260500/ μ L, CRP değeri 30 mg/L , IL-6 değeri 83,80 pg/mL, Prokalsitonin değeri 0,45 μ g/L, PT değeri 18,6 sn, PTT değeri 34,4 sn, INR değeri 1,6, Fibrinojen değeri 3,09 g/L, D-dimer değeri 9,53 mg/L olarak bulunmuştur. Gram negatif sepsis grubunda bebeklerin ortanca WBC değeri 8410/ μ L, ANS değeri 4330/ μ L, ALS değeri 1965/ μ L, DNI değeri %5,2, RDW değeri % 18,1, PCT değeri %0,14, PDW değeri %65, Hg değeri 13,1 g/dL, HCT değeri %39,4, PLT değeri 128000/ μ L, CRP değeri 40 mg/L, IL-6 değeri 1000 pg/mL, Prokalsitonin değeri 11,66 μ g/L, PT değeri 20,30 sn, PTT değeri 41,7 sn, INR değeri 1,75, Fibrinojen değeri 3,83 g/L, D-dimer değeri 3,72 mg/L olarak bulunmuştur. Gram pozitif sepsiste ortanca WBC, ANS, ALS, PCT, PLT değerleri Gram negatif sepsise göre anlamlı yüksek bulunurken DNI, IL-6 ve Prokalsitonin değerleri anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Bebeklerin laboratuvar sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Laboratuvar sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

	Gram pozitif sepsis median (Q1-Q3)	Gram negatif sepsis median (Q1-Q3)	P
WBC ($\times 10^9/L$)	11565 (8122,5-19225)	8410 (4080-15910)	0,005
ANS ($\times 10^9/L$)	6490 (3372,5-9692,5)	4330 (1540-9300)	0,023
ALS ($\times 10^9/L$)	2970 (2020-5182,5)	1965 (1095-3960)	0,002
DNI (%)	0,5 (0-6,1)	5,2 (0,3-18,5)	<0,001
RDW (%)	17,5 (16,75-19,3)	18,1 (16,7-20,1)	0,152
PCT (%)	0,26 (0,18-0,37)	0,14 (0,06-0,27)	<0,001
PDW (%)	62,25 (53,02-67,72)	65 (56,3-71,6)	0,096
Hb (g/dL)	12,4 (10,9-15,2)	13,1 (10,2-15,3)	0,872
HCT (%)	38,4 (33,4-46,3)	39,4 (32,6-48,0)	0,809
PLT ($\times 10^9/L$)	260500 (167750-391500)	128000 (50000-258000)	<0,001
CRP (mg/L)	30 (4,3-93,94)	40 (10,7-100)	0,185
IL-6 (pg/mL)	83,80 (21,9-847,8)	1000 (251-1989,7)	<0,001
Prokalsitonin (μ g/L)	0,45 (0,10-1,28)	11,66 (6,45-26,25)	<0,001
PT (sn)	18,6 (12,8-29,4)	20,30 (15,22-31,5)	0,289
PTT (sn)	34,4 (26,9-44,3)	41,7 (33,9-71,85)	0,276
INR	1,6 (1,1-2,8)	1,75 (1,75-2,85)	0,317
Fibrinojen (g/L)	3,09 (0,97-3,09)	3,83 (2,28-5,30)	0,739
D-dimer (mg/L)	9,53 (1,83-9,53)	3,72 (1,87-19,58)	0,655

median:ortanca, Q1-Q3:25-75 aralık, Mann Whitney U Test, $p < 0,05$

WBC:White Blood Cell, ALS: Mutlak Lenfosit Sayısı ANS: Mutlak Nötrofil Sayısı APTT: Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamanı RDW: Red Cell Distribution Width PCT: Plateletcrit PDW: Platelet Distribution Width HB: Hemoglobin HCT: Hematokrit PLT: Platelet CRP:C reaktif protein IL-6:İnterlökin-6 PT: Protrombin Zamanı INR: International Normalized Ratio

Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan Gram pozitif sepsis olan hastaların ortanca WBC değeri 11670/ μ L, ANS değeri 5890/ μ L, ALS değeri 2950/ μ L, DNI değeri %0,9, RDW değeri %18,3, PCT değeri %0,26, PDW değeri %64,5, Hg değeri 11,4 g/dL, HCT değeri %34,9, PLT değeri 246000/ μ L, CRP değeri 26,05 mg/L, IL-6 değeri 82 pg/mL, Prokalsitonin değeri 0,96 μ g/L, PT değeri 12,8 sn, PTT değeri 26,9 sn, INR değeri 1,1 ve Fibrinojen değeri 5,2 g/L olarak bulunmuştur. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan Gram negatif sepsis olan hastaların ortanca WBC değeri 8760/ μ L, ANS değeri 4805/ μ L, ALS değeri 2040/ μ L, DNI değeri %4,5, RDW değeri %18,6, PCT değeri %0,14, PDW değeri %68,7, Hg değeri 11,6 g/dL, HCT değeri %36,1, PLT değeri 116000/ μ L, CRP değeri 40 mg/L, IL-6 değeri 986 pg/mL, Prokalsitonin değeri 11,9 μ g/L, PT değeri 22,8 sn, PTT değeri 48,6 sn, INR değeri 2,1, Fibrinojen değeri 3,2 g/L olarak bulunmuştur. Gram pozitif sepsiste ortanca PCT, PLT değerleri Gram negatif sepsise göre anlamlı yüksek bulunurken DNI, IL-6 ve Prokalsitonin değerleri anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastaların laboratuvar sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

	Gram pozitif sepsis median (Q1-Q3)	Gram negatif sepsis median (Q1-Q3)	P
WBC ($\times 10^9/L$)	11670 (6750-19500)	8760 (4560-16467,5)	0,125
ANS ($\times 10^9/L$)	5890 (3060-9300)	4805 (1577,5-9410)	0,240
ALS ($\times 10^9/L$)	2950 (1670-5800)	2040 (960-4225)	0,060
DNI (%)	0,9 (0-6,5)	4,5 (0,52-30,2)	0,009
RDW (%)	18,3 (17,2-19,9)	18,6 (17-20,6)	0,416
PCT (%)	0,26 (0,12-0,38)	0,14 (0,05-0,21)	0,001
PDW (%)	64,5 (55,9-70,2)	68,7 (60,1-73,3)	0,137
Hb (g/dL)	11,4 (9,7-13,4)	11,6 (9,5-14,1)	0,755
HCT (%)	34,9 (30,6-41,7)	36,1 (29,9-45,1)	0,500
PLT ($\times 10^9/L$)	246000 (86000-381000)	116000 (42750-184750)	0,002
CRP (mg/L)	26,05 (4,6-90,5)	40 (10-100)	0,312
IL-6 (pg/mL)	82 (22,1-862,4)	986 (182,4-1000)	0,004
Prokalsitonin (μ g/L)	0,96 (0,31-0,649)	11,9 (6,9-38,7)	0,019
PT (sn)	12,8 (11,4-12,8)	22,8 (15-38,1)	0,243
PTT (sn)	26,9 (22,2-26,9)	48,6 (37,9-73,6)	0,392
INR	1,1 (1-1,1)	2,1 (1,3-3,4)	0,274
Fibrinojen (g/L)	5,2	3,2	0,221

median:ortanca, Q1-Q3:25-75 aralık, Mann Whitney U Test, $p < 0,05$

WBC: White Blood Cell ALS: Mutlak Lenfosit Sayısı ANS: Mutlak Nötrofil Sayısı APTT: Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamamı RDW: Red Cell Distribution Width PCT: Plateletcrit PDW: Platelet Distribution Width HB: WBC: White: Hematokrit PLT: Platelet CRP:C reaktif protein IL-6: İnterlökin-6 PT: Protrombin Zamamı INR: International Normalized Ratio

Gram pozitif sepsisli bebeklerin 72. saat ortanca WBC değeri 13825/μl, ANS değeri 5250/μl, ALS değeri 3910/μl, DNI değeri %1,1, RDW değeri %18,4, PCT değeri %0,18, Hg değeri 11,7 g/dL, HCT değeri %34,8, PLT değeri 158000/μl, CRP değeri 30 mg/L, IL-6 değeri 30,6 pg/mL, Prokalsitonin değeri 0,17 μg/L, PT değeri 13,7 sn, PTT değeri 32,7 sn, INR değeri 1,2 olarak bulunmuştur. Gram negatif sepsiste ise ortanca WBC değeri 13870/μl, ANS değeri 5480/μl, ALS değeri 3870/μl, DNI değeri %1, RDW değeri %17,8, PCT değeri %0,08, Hg değeri 12,7 g/dL, HCT değeri %38,1, PLT değeri 80000/μl, CRP değeri 40 mg/L, IL-6 değeri 15,9 pg/mL, Prokalsitonin değeri 5,34 μg/L, PT değeri 14,4 sn, PTT değeri 31,05 sn, INR değeri 1,3, Fibrinojen değeri 2,52 g/L, D-dimer değeri 14,51(mg/L) olarak bulunmuştur. Gram pozitif sepsisli bebeklerin ortanca PCT ve PLT değerleri Gram negatif sepsise göre anlamlı yüksek bulunurken Prokalsitonin değerleri anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,05). Gruplara göre 72. saat laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 14’da özetlenmiştir.

Tablo 14. 72. saat laboratuvar sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

	Gram pozitif sepsis median (Q1-Q3)	Gram negatif sepsis median (Q1-Q3)	p
WBC (x10 ⁹ /L)	13825 (8347,5 –17782,5)	13870 (10260-17330)	0,519
ANS (x10 ⁹ /L)	5250 (3110-10027,5)	5480 (3810-10840)	0,336
ALS (x10 ⁹ /L)	3910 (1897-5945)	3870 (2200-6220)	0,793
DNI (%)	1,1 (0-8,6)	1 (0-8,2)	0,768
RDW (%)	18,4 (16,8-20)	17,8 (17-19,5)	0,584
PCT (%)	0,18 (0,09-0,35)	0,08 (0,03-0,24)	0,006
PDW (%)	60,05 (53,35-69,4)	57,5 (19,7-70,8)	0,364
Hb (g/dL)	11,7 (10,27-13,9)	12,7 (10,7-14,9)	0,068
HCT (%)	34,8 (30,6-42,07)	38,1 (32,5-46,3)	0,065
PLT (x10 ⁹ /L)	158000 (72000-342000)	80000 (32000-210000)	0,009
CRP (mg/L)	30 (7,3-66,2)	40,0 (17,5-100)	0,224
IL-6 (pg/mL)	30,6 (10,1-45,2)	15,9 (10,8-26,9)	0,389
Prokalsitonin (μg/L)	0,17 (0,08-0,9)	5,34 (0,8-11,9)	0,006
PT (sn)	13,7 (12,55-14,57)	14,4 (12,8-17,3)	0,268
PTT (sn)	32,7 (28,9-33,6)	31,05 (26,2-37,8)	0,989
INR	1,2 (1,07-1,22)	1,3 (1,1-1,5)	0,283
Fibrinojen (g/L)		2,52	
D-dimer (mg/L)		14,51	

median:ortanca, Q1-Q3:25-75 aralık, Mann Whitney U Test, p<0,05

WBC: White Blood Cell ALS: Mutlak Lenfosit Sayısı ANS: Mutlak Nötrofil Sayısı APTT: Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamanı RDW: Red Cell Distribution Width PCT: Plateleterit PDW: Platelet Distribution Width HB: Hemogloblin HCT: Hematokrit PLT: Platelet CRP:C reaktif protein IL-6: İnterlökin-6 PT: Protrombin Zamanı INR: International Normalized Ratio

Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastalarda Gram pozitif sepsiste 72.saat ortanca WBC değeri 11935/ μ L, ANS değeri 4610/ μ L, ALS değeri 3290/ μ L, DNI değeri %2,05, RDW değeri %18,1, PCT değeri %0,13, PDW değeri %62,6, Hg değeri 10,7 g/dL, HCT değeri %33,9, PLT değeri 112000/ μ L, CRP değeri 32,4 mg/L, IL-6 değeri 35,1 pg/mL, PT değeri 13,8 sn, PTT değeri 33,4 sn ve INR değeri 1,2 olarak bulunmuştur. Gram negatif sepsiste ise 72.saat ortanca WBC değeri 14020/ μ L, ANS değeri 5570/ μ L, ALS değeri 3410/ μ L, DNI değeri %2,1, RDW değeri %18,4, PCT değeri %0,06, PDW değeri %62, Hg değeri 11,9 g/dL, HCT değeri %37,5, PLT değeri 53000/ μ L, CRP değeri 40 mg/L, IL-6 değeri 15,6 pg/mL, PT değeri 14,4 sn, PTT değeri 31,05 sn ve INR değeri 1,3 olarak bulunmuştur. Gram pozitif sepsiste ortanca PCT değeri Gram negatif sepsise göre anlamlı yüksek bulunurken Hg ve HCT değerleri anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastaların 72.saat laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 15’da özetlenmiştir.

Tablo 15. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastalarda 72.saat laboratuvar sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

	Gram pozitif sepsis median (Q1-Q3)	Gram negatif sepsis median (Q1-Q3)	p
WBC ($\times 10^9/L$)	11935 (7605-16370)	14020 (9835-23585)	0,174
ANS ($\times 10^9/L$)	4610 (2270-9995)	5570 (3655-13710)	0,158
ALS ($\times 10^9/L$)	3290 (1650-5047,5)	3410 (1610-6475)	0,629
DNI (%)	2,05 (0-8,05)	2,1 (0-12,4)	0,695
RDW (%)	18,1 (16,8-21,3)	18,4 (16,9-20,8)	0,915
PCT (%)	0,13 (0,9-0,24)	0,06 (0,01-0,19)	0,035
PDW (%)	62,6 (54,3-71,8)	62 (19,3-70,6)	0,221
Hb (g/dL)	10,7 (9,5-12,3)	11,9 (10,5-14,5)	0,035
HCT (%)	33,9 (30,0-37,0)	37,5 (32,1-45,0)	0,036
PLT ($\times 10^9/L$)	112000 (57000-235000)	53000 (21500-170500)	0,055
CRP (mg/L)	32,4 (13,9-92,05)	40 (17,5-52,5)	0,989
IL-6 (pg/mL)	35,1 (13,6-52,9)	15,6 (9,6-29,2)	0,297
PT (sn)	13,8 (12,7-14,7)	14,4 (12,8-17,3)	0,329
PTT (sn)	33,4 (28,6-33,9)	31,05 (28,9-40,3)	0,855
INR	1,2 (1,1-1,25)	1,3 (1,1-1,5)	0,359

median: ortanca, Q1-Q3:25-75 aralık, Mann Whitney U Test, $p < 0,05$

WBC: White Blood Cell ALS: Mutlak Lenfosit Sayısı ANS: Mutlak Nötrofil Sayısı APTT: Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamanı RDW: Red Cell Distribution Width PCT: Plateleterit PDW: Platelet Distribution Width HB: Hemogloblin HCT: Hematokrit PLT: Platelet CRP:C reaktif protein IL-6: İnterlökin-6 PT: Protrombin Zamanı INR: International Normalized Ratio

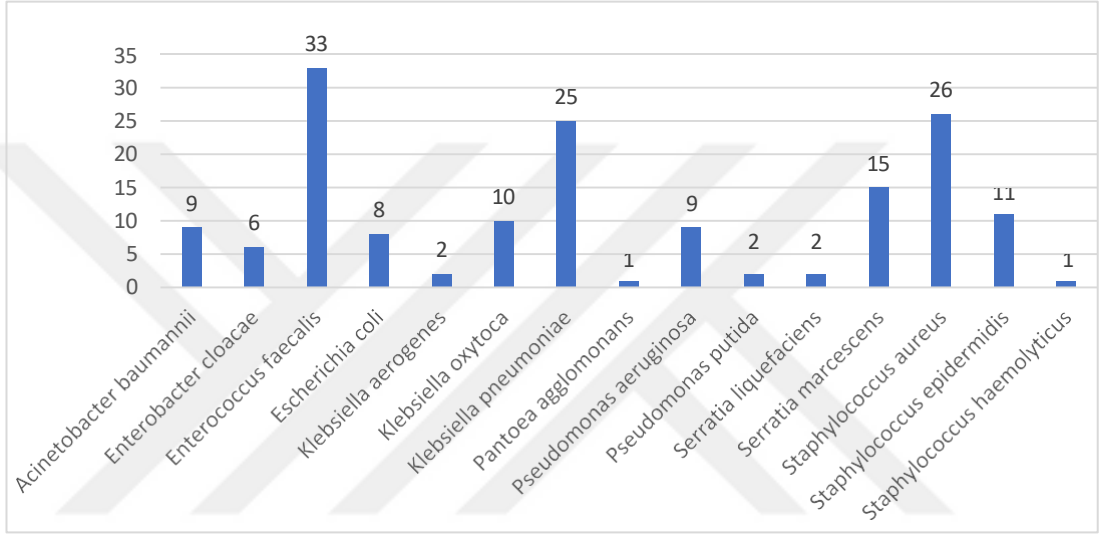
Gram negatif sepsis grubunda lökopeni sıklığı Gram pozitif sepsis grubuna göre anlamlı olarak artmıştır (%32,6 ve %9,9, $p<0.01$). Gruplar arasında lökositöz saptanma sıklığı arasında anlamlı fark görülmemiştir (%10,1 ve %16,9, $p=0.24$). Nötropeni saptanma sıklığı Gram negatif sepsis grubunda Gram pozitif sepsise göre anlamlı olarak yüksektir (%24,7 ve %7, $p=0.003$). Gram negatif sepsis grubunda DNI yüksekliği oranı anlamlı olarak Gram pozitif sepsis grubuna göre yüksek saptanmıştır (%53,9 ve %30, $p=0.004$). Trombositopeni sıklığı Gram negatif sepsis grubunda Gram pozitif sepsis grubuna göre anlamlı olarak artmıştır (%53,9 ve %22,5, $p<0.001$). Gram pozitif ve Gram negatif sepsis gruplarında CRP yüksekliğinin sıklığı benzer olarak bulunmuştur (%56,2 ve %69,8, $p=0.09$). IL-6'nın yüksek olması durumu Gram negatif sepsis grubunda Gram pozitif sepsise göre anlamlı olarak daha sık saptanmıştır (%77,9 ve %36,8, $p<0.001$). Benzer şekilde prokalsitoninin yüksek bulunma ihtimali Gram negatif sepsis grubunda Gram pozitif sepsis grubuna göre anlamlı olarak yüksektir (%81,5 ve %18,2, $p<0.001$). Akut faz yüksekliği ve hematolojik anormalliklerin gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. Akut faz yüksekliği ve hematolojik anormalliklerinin sıklığının gruplar arasında karşılaştırılması

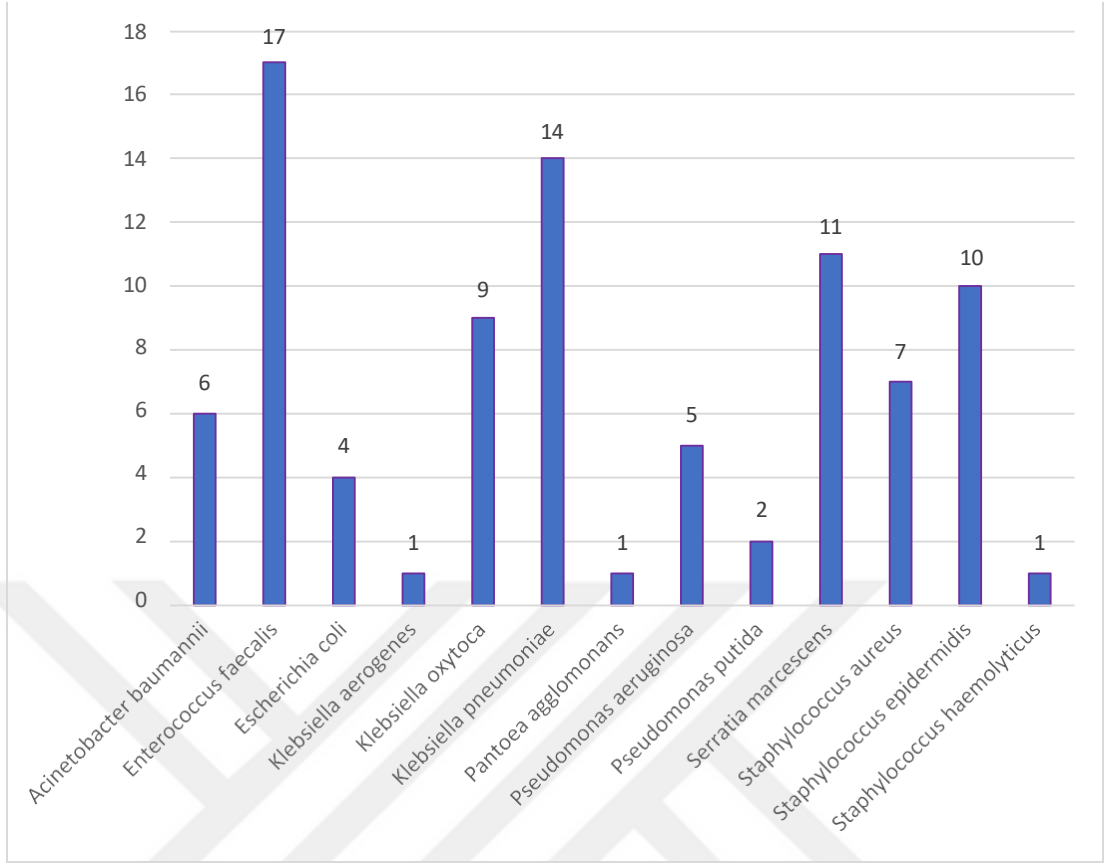
	Gram pozitif sepsis	Gram negatif sepsis	p
Lökopeni, n %	7/9.9	29/32.6	<0.001
Lökositöz, n%	12/ 16.9	9/ 10.1	0.24
Nötropeni, n%	5/7	22/24.7	0.003
DNI yüksekliği, n%	21/30	48/53.9	0.004
Trombositopeni, n%	16/22.5	48/53.9	<0.001
CRP pozitif, n%	41/56.2	60/69.8	0.09
IL-6 pozitif, n%	21/36.8	53/77.9	<0.001
PCT pozitif, n%	4/18.2	22/81.5	<0.001

Gram negatif sepsis grubunda en sık üreyen mikroorganizma $n=37$ (%41,5) ile *Klebsiella* spp. olmuştur. *Klebsiella* spp. üreyen hastalar arasında ise en sık üreyen etken $n=25$ (%67) *Klebsiella pneumoniae* olmuştur. Gram pozitif sepsis grubunda ise en sık üreyen mikroorganizma ise $n=38$ (%53) *Staphylococcus* spp. olmuştur. *Staphylococcus* spp. üreyen hastalarda ise en sık etken $n=26$ (%68) ile *Staphylococcus aureus* olmuştur. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastalarda ise Gram negatif sepsis grubunda en sık üreyen mikroorganizma $n=24$ (%45) ile *Klebsiella* spp. olmuştur.

Klebsiella spp. üreyen hastalar arasında ise en sık üreyen etken n=14 (%58) *Klebsiella pneumoniae* olmuştur. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastalarda Gram pozitif sepsis grubunda ise en sık üreyen mikroorganizma ise n=18 (%51) *Staphylococcus* spp. olmuştur. *Staphylococcus* spp. üreyen hastalarda ise en sık etken n=10 (%55) ile *Staphylococcus epidermidis* olmuştur. Tüm hastalarda üreme etkenlerinin dağılımı Şekil 6’da, gebelik haftası ≤ 32 hafta hastalarda üreme etkenlerinin dağılımı ise Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 6. Tüm hastalarda üreme etkenlerinin dağılımı



Şekil 7. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastalarda üreme etkenlerinin dağılımı

5. TARTIŞMA

Sepsisli olguların bir kısmında kültür sonuçlarının negatif saptanması ve tedaviye başlandığı erken dönemde kültür sonuçlarının henüz elde edilememesi, tanı sürecinde ek tanı araçlarına olan gereksinimi ortaya çıkarmaktadır. Bu amaçla CRP, prokalsitonin, tam kan sayımı ile lökosit düzeyi gibi çeşitli biyokimyasal ve hematolojik parametreler kullanılmaktadır. Söz konusu testlerin hiçbiri sepsis tanısı açısından tek başına yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasa da sepsis şüphesinin değerlendirilmesinde önemli destekleyici araçlardır.

Çalışmamızda Gram pozitif ve Gram negatif sepsiste inflamasyon belirteçleri ve tam kan parametreleri karşılaştırılmış, bu iki grup arasında klinik seyir ve morbidite-mortalite farkları değerlendirilmiştir. Toplam 160 olgunun incelendiği çalışmamızda Gram negatif sepsis grubunda mortalite sıklığının Gram pozitif sepsis grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu gözlenmektedir ($p<0,05$). Bu durum literatürde Gram negatif sepsis etkenlerinin daha invaziv olması ve daha ağır sistemik inflamatuvar yanıtı neden olabileceği yönündeki bilgilerle uyumludur (3).

Çalışmamızda Gram negatif sepsisli bebeklerin annelerinde çoğul gebelik oranı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durum, prematüriteye neden olan risk faktörlerinin birikimiyle ve buna bağlı artmış sepsis riskiyle açıklanabilir. Benzer şekilde, literatürde çoğul gebeliklerin neonatal enfeksiyonlar açısından daha yüksek risk taşıdığı belirtilmektedir (119).

Yenidoğan sepsisinde erkek cinsiyet, önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Bozkurt ve çalışma arkadaşlarının araştırmasında erkek bebek oranı %52,2, kız bebek oranı ise %47,8 olarak bulunmuştur. Salama ve arkadaşlarının yurt dışında yürüttüğü bir çalışmada ise erkeklerde sepsis görülme oranı %56,8 iken, kızlarda bu oran %43,2 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada erkek cinsiyetin, kızlara kıyasla sepsis açısından yaklaşık 1,7 kat daha yüksek risk taşıdığı ifade edilmiştir (54,120). Ancak bizim çalışmamızda cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Düşük doğum ağırlığı, prematürite ile birlikte sepsis gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Gümüş ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, 2500 gramın altında doğan bebeklerin oranı %62,7, 2500 gramın üzerinde doğanların oranı ise %37,3 olarak bulunmuştur. Kara ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer araştırmada ise bu oranlar sırasıyla %71,2 ve %28,8 olarak rapor edilmiştir (121,122). Yurt dışında yapılan benzer çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir. Salama ve ekibinin araştırmasında sepsis tanısı alan hastaların %68'inin doğum ağırlığı 2500 gramın altındayken, %32'sinin ise 2500 gramın üzerindeydi. Shah ve arkadaşlarının çalışmasında ise sepsis tanısı alan hastaların %70'inin düşük doğum ağırlığına sahip olduğu bildirilmiştir. İngiltere'de kültür pozitif sepsis vakalarının incelendiği Vergnano ve arkadaşlarının çalışmasında ise 2500 gramın altında doğan bebeklerin oranı %81 olarak saptanmıştır (54,123,124).

Gram negatif sepsis grubunda ortanca trombosit düzeylerinin Gram pozitif gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu ve trombositopeni saptanma sıklığının arttığı gözlenmiştir. Bu bulgu, Gram negatif sepsisin daha belirgin hematolojik disfonksiyonla seyrebildiğini göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde, Gram negatif sepsisli bebeklerde trombositopeni sıklığının ve şiddetinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (125). Alazem ve arkadaşları çalışmamıza benzer olarak Gram negatif sepsisli bebeklerde trombositopeni sıklığının daha yüksek olduğu ve bu durumun mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Gram negatif enfeksiyonların hematolojik komplikasyonlara daha yatkın olduğunu ortaya koymuştur (126).

Shahalam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Gram negatif sepsisli yenidoğanlarda trombositopeni oranı %85,4 olarak bulunmuş, *E. coli'nin* en sık izole edilen patojen olduğu ve trombositopeninin mortaliteyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (127). Benzer şekilde, Arabdin ve arkadaşlarının 2022'de yayımladığı çalışmada Gram negatif sepsisli bebeklerde trombositopeni oranı %65,3 olarak bildirilmiş ve bu bulgunun sepsisin ciddiyetini yansıttığı belirtilmiştir (128). Bizim çalışmamızda Gram negatif sepsis grubunda trombositopeni sıklığının %53,9 olduğu ve Gram pozitif sepsis grubuna göre anlamlı olarak sıklığının arttığı görülmüştür. Bu güncel bulgular, çalışmamızda saptanan düşük trombosit düzeylerini desteklemekte ve trombositopeninin Gram negatif sepsiste önemli bir morbidite belirteci olabileceğini göstermektedir.

C-reaktif protein ve prokalsitonin, sepsis tanısında öne çıkan başlıca biyo-belirteçler arasında yer almakta olup, bu parametrelerin tanısal etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. 2018 yılına kadar yayımlanan literatürün değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında, toplam 39 araştırma incelenmiştir. Bu analizde, sepsis tanısında CRP'nin duyarlılığı %75, özgüllüğü ise %67 olarak raporlanırken; prokalsitonin için duyarlılık %88, özgüllük ise %81 olarak bildirilmiştir (85). Başka bir çalışmada ise düşük ve orta gelirli ülkelerde, Prokalsitonin ve CRP'nin yenidoğan sepsisinin ayırt edilmesinde güçlü bir ayırt edici değere sahip olduğu görülürken, ESR ve WBC'nin bu açıdan yetersiz kaldığı bulunmuştur (129). Bizim çalışmamızda kültür üremesi olmayan klinik sepsis olguları veya sağlıklı kontrol grubu olmadığı için biyo-belirteçler için özgüllük ve duyarlılık hesaplamaları yapılamamıştır ancak kullanılan biyo-belirteçlerden Prokalsitonin ve IL-6'nın Gram negatif sepsis grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ancak ortanca CRP düzeylerinin her iki grupta benzer olduğu görülmüştür. Aynı zamanda Gram negatif sepsis grubunda Prokalsitonin ve IL-6'nın pozitif olma durumu anlamlı olarak yüksek saptanırken, CRP pozitifliği her iki grupta benzer saptanmıştır. Bu bulgular CRP pozitifliğinin sepsis etkenini tahmin etmede ve ampirik antibiyotik tedavisini yönlendirme konusunda yetersiz olabileceğini düşündürmüştür.

Prokalsitonin, günümüzde yenidoğan popülasyonunda sıklıkla araştırılan biyobelirteçlerden biri haline gelmiştir. Morad ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada inflamasyon belirteçleri açısından, Gram negatif sepsisli bebeklerde Prokalsitonin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu, CRP düzeylerinin ise gruplar arasında anlamlı fark göstermediği bulunmuştur. Bu durum, Prokalsitonin düzeyinin Gram negatif enfeksiyonlarda daha duyarlı bir belirteç olduğunu ve CRP'nin inflamasyonun geç faz belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de Prokalsitoninin neonatal sepsisin erken tanısında CRP ve IL-6'ya göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (130). Çalışmamızda Gram negatif sepsis grubunda Prokalsitonin Gram pozitif sepsis grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ve yine Prokalsitonin pozitifliği Gram negatif sepsis grubunda daha yüksektir. Bu bulgular Prokalsitoninin sepsis etkenini tahmin etme ve ampirik tedaviyi yönlendirme konusunda kullanılabilecek bir biyo-belirteç olduğunu göstermektedir.

Ancak Prokalsitoninin sepsis tanısındaki rolünü değerlendiren ve 1920 yenidoğanı içeren 19 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, prokalsitoninin sepsis tanısında yeterli duyarlılık ve özgüllük sağlamadığı sonucuna varılmıştır (131).

Güncel bir meta-analizde CRP düzeyinin sepsis tanısındaki etkinliği değerlendirilmiş ve cut-off değeri olarak 4 mg/L ile 15 mg/L aralığının kullanıldığı durumlarda, duyarlılık oranlarının %30 ile %80 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (10,86). Boscarino ve arkadaşları yaptıkları çalışmada C-reaktif protein düzeyleri Gram negatif grupta daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır. Bu durum, CRP'nin inflamasyonun geç faz belirteci olması ve Prokalsitonin gibi erken faz yanıtı göstermemesiyle açıklanabilir. CRP'nin retimi, IL-6, IL-1 ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarılır (132). Biz de alışmamızda Gram pozitif ve Gram negatif sepsis gruplarında ortanca CRP düzeylerini ve CRP pozitifliği sıklığını benzer bulduk.

Seyhanlı ve arkadaşlarının yaptığı başka bir meta-analiz çalışmasında ise 1980 ile 2014 yılları arasında yayımlanan 77 çalışma incelenmiştir. Bu analizde Ocak 2018 ile Aralık 2020 tarihleri arasında Dr. Behçet Uz ocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım nitesi'nde takip edilen, kültürle kanıtlanmış geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi tanısı almış 65 prematüre hasta ile yapılan retrospektif çalışmanın sonucunda trombositopeni ve yüksek C-reaktif protein düzeyleri geç başlangıçlı yenidoğan sepsisini en güçlü destekleyen veriler olarak saptanmıştır. Çoklu regresyon analizinde trombositopeni, ortalama trombosit hacmi (MPV), C-reaktif protein, lenfosit sayısı ve beslenme güçlüğü en yüksek olasılık oranlarına sahip parametreler olarak belirlenmiştir (133).

Çalışmamıza benzer metodolojiye sahip Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Gram negatif bakterilere bağlı gelişen yenidoğan geç başlangıçlı sepsis, daha yüksek CRP düzeyleri ve daha düşük trombosit sayımları ile ilişkilendirilmiştir. Trombosit ve CRP değerlerinin, preterm yenidoğanlarda Gram negatif ve Gram pozitif kaynaklı sepsisin ayırt edilmesinde faydalı biyo-belirteçler olabileceği öne srlmştir (66). Bu çalışmadan farklı olarak bizim alışmamızda CRP düzeyleri her iki grupta benzer olarak saptanmıştır ancak IL-6 ve Prokalsitonin düzeyleri Gram

negatif sepsis grubunda anlamlı olarak yüksektir. Sepsis etkenini tahmin etmek için CRP yerine IL-6 ve/veya Prokalsitonin düzeylerinin kullanılmasının daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Sethi ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptığı bir çalışmada Prokalsitonin ile CRP'nin birlikte kullanımının, diğer belirteçlere göre daha yüksek negatif prediktif değere ve hassasiyete sahip olduğunu ve bu nedenle, yenidoğan sepsisinin en doğru şekilde tahmin edilmesi, çeşitli belirteçlerin kombinasyonu ile mümkün olduğu belirtilmiştir (134).

Shil ve arkadaşlarının yaptığı yenidoğan sepsisinin erken tanısında beyaz küre sayısı, immatür/total oranı ve CRP'nin rolünü inceleyen başka bir çalışmada ise hem bireysel hem de kombinasyon testlerinin, kan kültürü sonucu beklenirken klinik olarak şüphelenilen neonatal sepsis olgularının erken tanısında önemli bir yeri olduğu saptandı. Ancak, hiçbir kombinasyon testinin %100 duyarlılığa ulaşamadığı bulunmuştur (135).

Kanada'da Goyal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hasta başı yapılan ölçümlerle standart ölçümler karşılaştırılmış ve hasta başı yapılan CRP ölçümünün tanı belirlemesi, standart ölçüm teknikleriyle iyi bir uyum gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca CRP'nin, tek başına ya da Prokalsitonin ile birlikte kullanıldığında yenidoğan sepsisinde iyi bir tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir (136).

Yapılan bu çalışmalara dayanarak ve literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olarak neonatal sepsis tanısının tek bir laboratuvar parametresine dayandırılmayacağını; çoklu biyobelirteç ve klinik parametrelerin birlikte değerlendirilmesinin daha doğru bir yaklaşım olacağını düşünmekteyiz.

IL-6, neonatal sepsiste enfeksiyona karşı erken yanıt olarak hızla artan bir proinflamatuvar sitokin olup, özellikle neonatal sepsisin erken tanısında değerli bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızın sonuçları ile benzer olarak Yang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında prokalsitonin ve IL-6 düzeylerinin Gram negatif sepsis grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptamışlardır. Söz konusu

biyobelirteçlerin erken dönemde değerlendirilmesi, klinisyenlerin ampirik tedavi kararlarını daha isabetli şekilde verebilmelerine olanak tanıyarak hastane mortalitesinin azaltılmasına önemli ölçüde katkı sağlayabileceği belirtilmiştir. Ayrıca IL-6'nın sepsisin erken dönemlerinde artan bir belirteç olması nedeniyle yenidoğanlarda sepsiste erken müdahale için kritik bir fırsat olduğu belirtilmiştir (137).

DNI, neonatal sepsis tanı ve prognozunda giderek daha fazla önem kazanan bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. DNI, periferik kanda dolaşan immatür granülositlerin oranını yansıtarak, enfeksiyonun ciddiyeti ve mortalite riski hakkında bilgi sağlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar, yüksek DNI'nin neonatal sepsis tanısında ve mortalite öngörüsünde değerli bir araç olduğunu göstermektedir.

Çelik ve arkadaşlarının DNI'nin neonatal sepsis tanısındaki rolü üzerine yaptığı bir çalışmada, kültürle doğrulanmış sepsis grubunda DNI düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, DNI için belirlenen cut-off değeri %4,6 olup, bu değer %85 duyarlılık ve %80 özgüllük ile sepsis tanısını desteklemiştir. Ayrıca, mortalite öngörüsü için DNI'nin %16,1'lik bir cut-off değeri %75 duyarlılık ve %65 özgüllük sağlamıştır. Bu bulgular, DNI'nin sepsis tanısı ve mortalite tahmininde kullanılabilirliğini göstermektedir (75).

DNI'nin klinik uygulamalardaki önemi, sepsis tanısının yanı sıra tedavi yanıtının izlenmesinde de ortaya çıkmaktadır. DNI düzeylerinin tedavi sürecinde azalması, tedaviye yanıtın bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Ayrıca, DNI'nin tam kan sayımı ile birlikte ölçülebilmesi, ek kan örneği gerektirmeden hızlı ve pratik bir değerlendirme imkânı sunar.

Büyükeren ve arkadaşlarının çalışmasında Gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsis vakalarında, DNI değerlerinin Gram pozitif vakalara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, Gram negatif bakterilerin daha şiddetli inflamatuvar yanıt oluşturmasıyla ilişkilendirilmektedir (138). Bizim çalışmamızda da DNI değerleri Gram negatif sepsis grubunda Gram pozitif sepsis grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

DNI, klasik immatür/total nötrofil oranı (I/T oranı) ile benzer klinik bilgi sağlasa da ölçüm yöntemi açısından farklılık göstermektedir. I/T oranı mikroskopik inceleme ile manuel olarak belirlenirken, DNI otomatik hematoloji analizörleriyle kantitatif olarak ölçülmektedir. Bu yönüyle DNI, gözlemci bağımlılığını ortadan kaldırarak daha güvenilir ve standart bir ölçüm sağlamaktadır. Literatürde de DNI'nin neonatal sepsiste tanısal değeri giderek daha fazla vurgulanmakta olup, bu çalışmada da Gram negatif grupta daha yüksek bulunması, bu verileri destekler niteliktedir.

DNI, neonatal sepsisin erken tanısı ve mortalite riskinin öngörülmesinde değerli bir biyobelirteçtir. Özellikle Gram negatif sepsis vakalarında daha yüksek değerler göstermesi, bu indeksin klinik kullanımdaki önemini artırmaktadır. Klinik uygulamalarda DNI'nin, CRP ve PCT gibi diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte değerlendirilmesi, tanı ve prognozda daha yüksek doğruluk ve sepsis yönetiminde daha kapsamlı bir yaklaşım sağlayabilir. DNI'nin rutin kullanımı öncesinde daha geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazıcı ve arkadaşlarının prematüre bebeklerde geç neonatal sepsis tanısında DNI ve inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kanıtlanmış sepsisli bebeklerde IL-6, CRP, PCT ve DNI gibi inflamasyon belirteçlerinin yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle IL-6, en yüksek doğrulukla sepsis tanısı koymada öne çıkarken, DNI'nin tanısal gücü diğer belirteçlere kıyasla daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda da Gram negatif sepsisli bebeklerde bu belirteçlerin yüksekliği ile klinik bulgular arasında tutarlı bir ilişki gözlemlenmiştir. Ancak, DNI'nin özellikle geç başlangıçlı sepsisin öngörüsünde sınırlı bir rol oynadığı ve IL-6, CRP ve PCT gibi daha etkili belirteçlerin ön plana çıktığı anlaşılmaktadır. Bu bulgular, DNI'nin doğrulayıcı bir biyomarker olarak kullanılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu ve sepsisin erken tespiti için daha güçlü ve spesifik biyomarkerlerin geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (77).

Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastalarda çalışmamızda Gram pozitif sepsis olan bebeklerin ortanca PCT, PLT değerleri Gram negatif sepsisli bebeklere göre anlamlı yüksek bulunurken DNI, IL-6 ve Prokalsitonin değerleri anlamlı düşük bulunmuştur. Kumar ve arkadaşlarının prematürelere GNS ve NEK tanısında

inflamasyon belirteçlerinin erken tanı açısından etkisini araştıran çalışmada IL-6 ve prokalsitonin Gram negatif sepsis ve NEK vakalarında, yüksek özgüllükle tanı koymada etkili bulunmuştur (139).

Manzoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçlarına göre neonatal sepsis, özellikle prematüre bebeklerde ciddi sonuçlar doğurabilen bir hastalıktır ve hematolojik parametreler, tanı ve prognostik değerlendirmede önemli bir rol oynamaktadır. Sepsisle ilişkili nötropeni ve nötrofili, hastalığın seyrini yansıtan göstergeler olsa da bu parametrelerin düzelmesi her zaman prognozu iyileştirmez. Trombositopeni ise sepsisin şiddetiyle doğrudan ilişkilidir ve kötü prognozu önceden tahmin etmede önemli bir işaretçi olabilir. Bizim çalışmamızda da sepsisin 72. saatinde alınan kontrol laboratuvar değerlerinde Gram negatif sepsis grubunda ortanca trombosit değerlerinin Gram pozitif sepsis grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu ve Gram negatif sepsis grubunda trombositopeninin devam ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular, neonatal sepsisin hematolojik parametrelerle olan ilişkisini daha iyi anlamak ve tedavi stratejilerini geliştirmek için önemli bir temel sunmaktadır (78).

Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucuna göre GNS prematüre bebeklerde ciddi morbidite ve mortaliteyle ilişkili olup, özellikle Gram negatif etkenler daha şiddetli klinik tabloya ve yüksek inflamatuvar yanıtı yol açmaktadır. Çalışmamızda, Gram negatif grupta mortalite, entübasyon ve transfüzyon ihtiyacının daha yüksek; trombosit düzeylerinin daha düşük ve PCT seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olması, bu etkenlerin klinik ve laboratuvar parametreler üzerindeki etkilerini göstermektedir. Literatürde, sepsise bağlı gelişen inflamasyonun uzun dönem nörogelişimsel sorunlara yol açabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle, GNS'un erken tanısı, hedefe yönelik tedavi yaklaşımları ve antibiyotiklerin rasyonel kullanımı büyük önem taşımaktadır. GNS'un yönetimi yalnızca akut döneme yönelik değil, uzun vadeli izlem ve enfeksiyon kontrolünü de içeren bütüncül bir yaklaşımı gerektirmektedir (12).

Bu çalışmanın bulguları, Gram negatif sepsisin daha belirgin inflamatuvar yanıt ve hematolojik değişikliklerle seyrettiğini göstermektedir. Bu durum, Gram negatif bakterilerin patojenik özellikleri ve konak savunma mekanizmalarıyla

etkileşimleriyle açıklanabilir. Çalışmamızın bulguları literatürdeki verilerle büyük ölçüde uyumludur. Gram negatif sepsisli yenidoğanlarda daha yüksek mortalite oranları, daha belirgin trombositopeni ve daha yüksek PCT, IL-6 ve DNI düzeyleri gözlenmiştir. Bu bulgular, Gram negatif sepsisin daha ağır klinik seyir gösterdiğini ve erken tanı ile uygun tedavi yaklaşımlarının önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda Gram pozitif ve Gram negatif gruplar arasında menenjit (%8,5 vs. %10,1) ve İYE (%4,2 vs. %4,5) oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bhagat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Gram negatif sepsisli bebeklerde menenjit gelişme oranının (%60,7), Gram pozitif sepsise göre (%30,7) anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir. (140). Bunun olası nedeni, çalışmamızdaki hastaların klinik durumları nedeniyle LP ve idrar sondası uygulamalarının her hastaya yapılamamış olmasından ve verilerin retrospektif olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın birincil amacı, Gram pozitif ve Gram negatif sepsis etkeni saptanan hastalarda tam kan parametreleri ile biyokimyasal belirteçlerin karşılaştırılması olup, mikroorganizma sıklığının belirlenmesine yönelik özel bir analiz planlanmamıştır. Ancak çalışmamızda elde edilen kültür sonuçları, hastanemizde geç neonatal sepsis olgularında en sık saptanan mikroorganizmalar hakkında bilgi vermektedir. Bu bağlamda, Gram negatif sepsis grubunda en sık üreyen mikroorganizma *Klebsiella* spp. olup, bu grup içerisinde en yaygın alt tür *Klebsiella pneumoniae* olarak belirlenmiştir. Gram pozitif sepsis grubunda ise en sık üreyen mikroorganizma *Staphylococcus* spp. olurken, bu grupta en sık izole edilen etken *Staphylococcus aureus* olmuştur. Prematüre alt grubunu oluşturan, gebelik haftası ≤ 32 olan bebeklerde de benzer bir dağılım gözlenmiş; Gram negatif sepsisli olgularda *Klebsiella pneumoniae*, Gram pozitif sepsisli olgularda ise *Staphylococcus epidermidis* en sık izole edilen patojenler olmuştur. Harrison ve arkadaşlarının yaptığı geniş ölçekli bir sistematik derleme ve meta-analizde, geç başlangıçlı sepsis vakalarında Gram negatif bakterilerin baskın olduğu, özellikle *Klebsiella* spp.'nin en yaygın izole edilen patojen olduğu bildirilmiştir (141). Bu bulgular, yenidoğanlarda sepsis etkenlerinin hastanenin mikrobiyolojik florası, yoğun bakım koşulları, hemşirelik bakım standartları, invaziv girişim sıklığı ve antibiyotik kullanım

politikaları gibi birçok faktörden etkilenebileceğini göstermektedir. Ayrıca hastane florasının ve ampirik tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin gözden geçirilmesi açısından değerli bilgiler sunmaktadır.

Kanıtlanmış geç neonatal sepsisin orta ve uzun dönem neonatal morbiditeler üzerine olumsuz etkisi olduğu bilinen bir gerçek olmasına rağmen çalışmamızda klinik sepsis veya sağlıklı kontrol grubu olmadığı için sık rastlanılan neonatal morbiditeler açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Jung ve arkadaşlarının geç başlangıçlı sepsisin ÇDDA bebeklerde BPD gelişimi üzerindeki etkisini belirlemek için yaptığı bir çalışmada geç neonatal sepsisin, ÇDDA bebeklerde BPD için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (142).

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır, sepsis şüphesi olan hastalardan laboratuvar çalışmaları klinik bulgular ortaya çıktıktan sonra farklı zamanlarda planlanmıştır ve hastalar farklı postnatal yaşlardadır. Hastane kayıtlarına dayalı veri toplama, bazı klinik ve laboratuvar parametrelerin standart olmayan zamanlarda ölçülmesi nedeniyle homojenliği azaltmış olabilir. Ayrıca, tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle elde edilen sonuçlar genellenebilirliği sınırlı kılmaktadır. Çalışma grubunu oluşturan hasta sayısının sınırlı olması, alt grup analizlerinin gücünü kısıtlamıştır. Bunun yanında, klinik sepsis veya sağlıklı kontrol grubu dahil edilmediğinden, inflamatuvar belirteçlerin ayırt edici gücü, özgüllük ve özgünlükleri değerlendirilememiştir. Bulgularımızın daha geniş örneklemlili, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla elde edilen verilerle desteklenmesi önemlidir.

Çalışmamızda neonatal sepsis etkenlerinin inflamasyon belirteçleri ve tam kan parametreleri üzerindeki etkileri kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, Gram negatif etkenlerin Gram pozitiflere göre daha şiddetli akut faz yanıtına ve hematolojik anormalliklere yol açtığını ortaya koyarken; özellikle Prokalsitonin ve interlökin-6 düzeylerinin anlamlı yüksek, PLT düzeylerinin ise belirgin şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Gram negatif grupta mortalite istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, çalışmada değerlendirilen tam kan sayımı ve laboratuvar parametrelerinin erken tanıda önemli ipuçları sunduğu görülmüş; bu parametrelerin

dikkatli değerlendirilmesinin, erken tanı ve dolayısıyla erken tedaviye olarak tanıyarak sepsise bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında kritik rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Bu yönüyle, erken biyobelirteçlerin ve hematolojik göstergelerin klinik karar sürecine entegrasyonu büyük önem taşımaktadır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda Gram pozitif ve Gram negatif sepsis olguları olmak üzere toplam 160 hastanın verisi analiz edildi. Gram pozitif n=71 (%44,4) ve Gram negatif n=89 (%55,6) sepsis olguları karşılaştırıldı.

2. Cinsiyet, gebelik haftası ve APGAR skorları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

3. Gram negatif sepsisli bebeklerin annelerinde çoğul gebelik oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

4. Düşük doğum ağırlığı sepsis açısından önemli bir risk faktörü olup, çalışmada da bu bulgu literatürle uyumludur. Gram negatif sepsisli bebeklerin doğum ağırlığı Gram pozitif sepsise göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$).

5. Gram negatif sepsis grubunda mortalite oranı %38,2 iken Gram pozitif grupta %23,9 olarak bulundu ($p<0,05$).

6. Gram negatif grupta ortanca postnatal tanı yaşı 9 gün iken, Gram pozitif grupta 14 gün olup bu fark anlamlıydı ($p<0,05$).

7. Ortanca prokalsitonin ve interlökin-6 değeri Gram negatif sepsis grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

8. Tam kan parametreleri arasında ortanca PLT değeri Gram negatif grupta anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$).

9. Ortanca CRP değerleri her iki grupta yüksek olmakla birlikte aralarında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

10. Gram negatif sepsis grubunda tam kan parametrelerinde WBC, ANS, ALS, PCT ve PLT anlamlı daha düşük bulunurken DNI daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Literatürde önemli bir belirteç olarak tanımlanan DNI'nin Gram negatif sepsis olgularında daha yüksek olduğu bildirilmiş olup, çalışmamızda da Gram negatif enfeksiyonun daha ağır klinik seyirle ilişkili olduğu desteklenmiştir.

11. Gram pozitif sepsiste menenjit sıklığı %8,5, İYE %4,2 görülürken; Gram negatif sepsiste ise sırasıyla menenjit ve İYE sıklığı %10,1 ve vs. %4,5 bulunmuştur. Menenjit ve İYE görülme sıklığı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

12. Sık rastlanan neonatal morbiditelerden NEK, BPD, RDS, PDA, ROP ve İKK sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. ($p>0,05$).

13. Bakılan 72.saat kontrol kan parametrelerinde Gram negatif sepsiste PCT ve PLT anlamlı düşük bulunurken prokalsitonin anlamlı daha yüksek olarak bulunmuştur. ($p<0,05$).

14. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastalarda Gram negatif sepsis grubunda DNI, IL-6, Prokalsitonin anlamlı daha yüksek iken PCT ve PLT anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. ($p<0,05$).

15. Gram negatif sepsis grubunda en sık üreyen mikroorganizma $n=37$ (%41,5) ile *Klebsiella* spp. olmuştur. *Klebsiella* spp. üreyen hastalar arasında ise en sık üreyen etken $n=25$ (%67) *Klebsiella pneumoniae* olmuştur. Gram pozitif sepsis grubunda ise en sık üreyen mikroorganizma ise $n=38$ (%53) *Staphylococcus* spp. olmuştur. *Staphylococcus* spp. üreyen hastalarda ise en sık etken $n=25$ (%65) ile *Staphylococcus aureus* olmuştur.

16. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastalarda ise Gram negatif sepsis grubunda en sık üreyen mikroorganizma $n=24$ (%45) ile *Klebsiella* spp. olmuştur. *Klebsiella* spp. üreyen hastalar arasında ise en sık üreyen etken $n=14$ (%58) *Klebsiella pneumoniae* olmuştur. Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan hastalarda Gram pozitif sepsis grubunda ise en sık üreyen mikroorganizma ise $n=18$ (%51) *Staphylococcus* spp. olmuştur. *Staphylococcus* spp. üreyen hastalarda ise en sık etken $n=9$ (%50) ile *Staphylococcus epidermidis* olmuştur

17. Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından birisi tek merkezli ve retrospektif olmasıdır. Sınırlı bir örneklem grubu olması verilerin genellenmesini zorlaştırmaktadır.

18. Sonuç olarak çalışmamızın bulguları doğrultusunda, Gram negatif bakterilerin neden olduğu neonatal sepsisin, daha ağır bir klinik tablo, daha yüksek akut faz yanıtı ve anlamlı hematolojik disfonksiyonla seyrettiği görülmüştür. Özellikle Gram negatif sepsis grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanan DNI, prokalsitonin ve IL-6 düzeyleri, bu enfeksiyonların tanısında ve olası etkenin öngörülmesinde değerli biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır. Bu parametrelerin erken dönemde değerlendirilmesi, tanıya daha hızlı ulaşılmasını sağlayarak ve olası etkenlere yönelik uygun ampirik tedavinin erken başlanmasına olanak tanımakta; böylece neonatal sepsise bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Buna karşın, klinikte sık kullanılan WBC, ANS, ALS ve CRP gibi parametrelerin, Gram pozitif ve Gram negatif sepsis ayrımında daha düşük ayırt edici güce sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, sepsis yönetiminde biyobelirteç seçiminin dikkatle yapılması, özellikle Gram negatif enfeksiyonların erken tanı ve tedavisinde daha etkili sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Satar Ayşe Engin Arısoy İstemi Han Çelik M. YENİDOĞAN ENFEKSİYONLARI TANI VE TEDAVİ REHBERİ 2023 GÜNCELLEMESİ.
2. Satar M, Özlü F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. C. 54, The Turkish Journal of Pediatrics. 2012.
3. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. C. 390, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. s. 1770-80.
4. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, vd. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. Early Hum Dev. Mayıs 2012;88(SUPPL.2).
5. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious Diseases. Evaluation of Neonatal Sepsis. C. 60, Pediatric Clinics of North America. 2013. s. 367-89.
6. Ng PC, Cheng SH, Chui M, Fok TF, Wong Y, Wong W, vd. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants.
7. Diagnostic markers of infection in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2004;89:229-35. Erişim adresi: www.archdischild.com
8. Meem, M., Modak, J. K., Mortuza, R., Morshed, M., Islam, M. S., & Saha, S. K. (2011). Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. Journal of global health, 1(2), 201–209.
9. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. J Trop Pediatr. 01 Şubat 2015;61(1):1-13.
10. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Dele Davies H. Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):21-47.
11. Majigo M, Makupa J, Mwazyunga Z, Luoga A, Kisinga J, Mwamkoa B, vd. Bacterial Aetiology of Neonatal Sepsis and Antimicrobial Resistance Pattern at the Regional Referral Hospital, Dar es Salam, Tanzania; A Call to Strengthening Antibiotic Stewardship Program. Antibiotics. 01 Nisan 2023;12(4).
12. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. C. 91, Pediatric Research. Springer Nature; 2022. s. 337-50.
13. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis:Recent developments. C. 100, Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition. BMJ Publishing Group; 2015. s. F257-63.
14. Özmeral Odabaşı I. Neonatal Sepsis. SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital [Internet]. 2020; Erişim adresi: <http://www.sislietfaltip.org/jvi.aspx?un=SETB-00236&volume=>
15. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D, Harris-Haman PA. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. C. 21, Advances in Neonatal Care. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. s. 49-60.

16. Barbara J Stoll NIHPJS, RGF, BBP, KPVM et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *Pediatrics*; 2011 May.
17. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. Nisan 2008;121(4):689-96.
18. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, vd. Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of Escherichia coli, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatr*. 01 Temmuz 2020;174(7).
19. Polin RA, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Carlo WA, Cummings J, vd. Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. Mayıs 2012;129(5):1006-15.
20. Dustin D. Flannery DMKMPMP. Neonatal Early-Onset Sepsis. *Neoreviews*. 23 Kasım 2022;Volume 23(Issue 11).
21. Coggins SA, Glaser K. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. C. 23, *NeoReviews*. NLM (Medline); 2022. s. 738-55.
22. Benjamin Jr DK, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A, vd. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgmente873. C. 126, *Pediatrics*. 2010.
23. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. C. 96, *Jornal de Pediatria*. Elsevier Editora Ltda; 2020. s. 80-6.
24. Karabulut B, Arcagok BC. New Diagnostic Possibilities for Early Onset Neonatal Sepsis: Red Cell Distribution Width to Platelet Ratio. *Fetal Pediatr Pathol*. 03 Temmuz 2020;39(4):297-306.
25. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis an old problem with new insights. C. 5, *Virulence*. Taylor and Francis Inc.; 2014. s. 170-8.
26. Nizet V, Klein JO. Bacterial Sepsis and Meningitis. İçinde: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Elsevier Inc.; 2011. s. 222-75.
27. Organization WH. Newborn mortality 2024 [cited 2024 14.03.2024]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborn-mortality>.
28. Dogan P, Guney Varal I. Red cell distribution width as a predictor of late-onset Gram-negative sepsis. *Pediatrics International*. 01 Mart 2020;62(3):341-6.
29. Raimondi F, Ferrara T, Maffucci R, Milite P, Del Buono D, Santoro P, vd. Neonatal sepsis: A difficult diagnostic challenge. *Clin Biochem*. 01 Ocak 2011;44(7):463-4.
30. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. C. 6, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2018. s. 223-30.
31. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, Horner R, Harder T, Markwart R, vd. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. C. 106, *Archives of Disease in Childhood*. BMJ Publishing Group; 2021. s. 745-52.
32. Aldemir E, Kavuncuoğlu S, Türel Ö. Yenidoğan Sepsis Epidemiyolojisi: Etken Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Journal of Pediatric Infection*. 31 Aralık 2019;13(4):199-205.

33. Boscarino G, Romano R, Iotti C, Tegoni F, Perrone S, Esposito S. An Overview of Antibiotic Therapy for Early- and Late-Onset Neonatal Sepsis: Current Strategies and Future Prospects. C. 13, Antibiotics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
34. Russell ARB, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: Diagnostic dilemmas and practical management. C. 100, Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition. BMJ Publishing Group; 2015. s. F350-4.
35. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at $\leq 34 \frac{6}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES [Internet]. Erişim adresi: www.aappublications.org/news
36. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at $\geq 35 \frac{0}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care. Pediatrics [Internet]. 2018;142(6):20182894. Erişim adresi: www.aappublications.org/news
37. Sands K, Spiller OB, Thomson K, Portal EAR, Iregbu KC, Walsh TR. Early-Onset Neonatal Sepsis in Low-and Middle-Income Countries: Current Challenges and Future Opportunities. C. 15, Infection and Drug Resistance. Dove Medical Press Ltd; 2022. s. 933-46.
38. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: Epidemiology and resistance. C. 42, Clinics in Perinatology. W.B. Saunders; 2015. s. 1-16.
39. Methicillin-Resistant and Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia and Meningitis in Preterm Infants.
40. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. C. 15, Pediatric Critical Care Medicine. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. s. 523-8.
41. Vergnano S, Menson E, Smith Z, Kennea N, Embleton N, Clarke P, vd. Characteristics of invasive staphylococcus aureus in United Kingdom neonatal units. Pediatric Infectious Disease Journal. 2011;30(10):850-4.
42. Afonso EDP, Blot S. Effect of gestational age on the epidemiology of late-onset sepsis in neonatal intensive care units - a review. C. 15, Expert Review of Anti-Infective Therapy. Taylor and Francis Ltd; 2017. s. 917-24.
43. Jain VG, Willis KA, Jobe A, Ambalavanan N. Chorioamnionitis and neonatal outcomes. C. 91, Pediatric Research. Springer Nature; 2022. s. 289-96.
44. Beck C, Gallagher K, Taylor LA, Goldstein JA, Mithal LB, Gernand AD. Chorioamnionitis and Risk for Maternal and Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. C. 137, Obstetrics and Gynecology. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. s. 1007-22.
45. Avar Özdemir A, Elgörmüş Y. Retrospective evaluation of the cases with neonatal sepsis and antibiotic resistance of the causing microorganisms. SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital. 29 Aralık 2016;319-24.

46. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. 2008.
47. Rathore H, Rahman AJ, Salman M, Nasir M, Sherali S. Frequency of Early-onset Neonatal Sepsis Following Prolonged Rupture of Membranes. *Cureus*. 04 Şubat 2020;
48. Urganci D, Demirkiran D, Kayaalp D, Aka D, Eftal Hastanasi Ş, Kliniği Ç, vd. Erken Membran Rüptürünün Fetal ve Neonatal İnfeksiyonlar Üzerine Etkisi RELATIONSHIP OF PREMATURE RUPTURE OF THE MEMBRANES TO FETAL AND NEONATAL INFECTIONS.
49. Coggins SA PKM. Neonatal Group B Streptococcus Disease. *Pediatr Rev*. 2024;45(2):63-73. Şubat 2024;
50. Gupta RW, Tran L, Norori J, Ferris MJ, Eren AM, Taylor CM, vd. Histamine-2 receptor blockers alter the fecal microbiota in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(4):397-400.
51. Rogowski JA, Staiger D, Patrick T, Horbar J, Kenny M, Lake ET. Nurse staffing and NICU infection rates. *JAMA Pediatr*. Mayıs 2013;167(5):444-50.
52. CDC, Ncezd, DHQP. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. 2024.
53. RISK FACTORS FOR NEONATAL SEPSIS IN NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT: EVIDENCE STUDY FATORES DE RISCO PARA SEPSE NEONATAL EM UNIDADE DE TERAPIA: ESTUDO DE EVIDÊNCIA [Internet]. Erişim adresi: <http://revistas.ufpr.br/cogitare/>
54. Salama B, Tharwat EM. A case control study of maternal and neonatal risk factors associated with neonatal sepsis. *J Public Health Res*. 01 Ocak 2023;12(1).
55. Rashwan NI, Hassan MH, Mohey El-Deen ZM, Ahmed AEA. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis – A single center –hospital based study. *Pediatr Neonatol*. 01 Nisan 2019;60(2):149-55.
56. Karmila A, Barchia I, Ramandati A, Zhang L. Clinical and bacteriological profile of culture-negative and culture-proven neonatal sepsis in Palembang, Indonesia. *J Infect Dev Ctries*. 01 Aralık 2022;16(12):1887-96.
57. Hashemizadeh Z, Bazargani A, Davarpanah MA. Blood culture contamination in a neonatal intensive care unit in Shiraz, southwest-central Iran. *Medical Principles and Practice*. Ocak 2011;20(2):133-6.
58. Doern G V., Carroll KC, Diekema DJ, Garey KW, Rupp ME, Weinstein MP, vd. A comprehensive update on the problem of blood culture contamination and a discussion of methods for addressing the problem. *Clin Microbiol Rev*. 01 Ocak 2020;33(1).
59. Marks L, de Waal K, Ferguson JK. Time to positive blood culture in early onset neonatal sepsis: A retrospective clinical study and review of the literature. *J Paediatr Child Health*. 01 Eylül 2020;56(9):1371-5.
60. Pammi M, Flores A, Leeflang M, Versalovic J. Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. C. 128, *Pediatrics*. 2011.
61. Wattal C, Oberoi JK. Neonatal sepsis. C. 78, *Indian Journal of Pediatrics*. 2011. s. 473-4.

62. Ferrieri P, Wallen LD. Newborn Sepsis and Meningitis. İçinde: Avery's Diseases of the Newborn, Tenth Edition. Elsevier; 2017. s. 553-565.e3.
63. Catal F, Tayman C, Tonbul A, Akça H, Kara S, Tatli MM, vd. Mean Platelet Volume (MPV) may simply predict the severity of sepsis in preterm infants. Clin Lab. 2014;60(7):1193-200.
64. Hornik CP, Becker KC, Benjamin DK, Li J, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, vd. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. Pediatric Infectious Disease Journal. Ağustos 2012;31(8):803-7.
65. Cailes B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattanayak S, Greenough A, Matthes J, vd. Epidemiology of UK neonatal infections: The neonIN infection surveillance network. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 01 Kasım 2018;103(6).
66. Zhang J, Chen L, Yang Y, Liu X, Yuan Y, Song S rong, vd. Clinical and laboratory findings to differentiate late-onset sepsis caused by Gram-negative vs Gram-positive bacteria among perterm neonates: A retrospective cohort study. C. 116, International Immunopharmacology. Elsevier B.V.; 2023.
67. Polin RA, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Carlo WA, Cummings J, vd. Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics. Mayıs 2012;129(5):1006-15.
68. Hayes R, Hartnett J, Semova G, Murray C, Murphy K, Carroll L, vd. Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. C. 93, Pediatric Research. Springer Nature; 2023. s. 1141-8.
69. Behrman RE, Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. FETAL AND NEONATAL MEDICINE.
70. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. Pediatrics. Kasım 2010;126(5):903-9.
71. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. C. 31, Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. Taylor and Francis Ltd; 2018. s. 1646-59.
72. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: The Manroe and Mouzinho charts revisited. Journal of Perinatology. Nisan 2008;28(4):275-81.
73. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. C. 31, Pediatric Infectious Disease Journal. 2012. s. 16-9.
74. Gandhi P, Kondekar S. A Review of the Different Haematological Parameters and Biomarkers Used for Diagnosis of Neonatal Sepsis. 2019.
75. Celik IH, Arifoglu I, Arslan Z, Aksu G, Bas AY, Demirel N. The value of delta neutrophil index in neonatal sepsis diagnosis, follow-up and mortality prediction. Early Hum Dev. 01 Nisan 2019;131:6-9.
76. Lee SM, Eun HS, Namgung R, Park MS, Park KI, Lee C. Usefulness of the delta neutrophil index for assessing neonatal sepsis. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. Ocak 2013;102(1).

77. Yazici A, Kutman HGK, Simsek GK, Bilgin BS, Canpolat FE, Dinc B, vd. Comparison of Delta Neutrophil Index and Inflammatory Markers in the Diagnosis of Late-Onset Neonatal Sepsis in Preterm Infants. *J Pediatr Infect Dis*. 2024;
78. Manzoni P. Hematologic Aspects of Early and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. C. 42, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2015. s. 587-95.
79. Wang J, Wang Z, Zhang M, Lou Z, Deng J, Li Q. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. C. 99, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. s. E21649.
80. Ellahony DM, El-Mekkawy MS, Farag MM. A Study of Red Cell Distribution Width in Neonatal Sepsis [Internet]. 2017. Erişim adresi: www.pec-online.com
81. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. C. 48, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2021. s. 215-27.
82. Balayan S, Chauhan N, Chandra R, Kuchhal NK, Jain U. Recent advances in developing biosensing based platforms for neonatal sepsis. C. 169, *Biosensors and Bioelectronics*. Elsevier Ltd; 2020.
83. Gopal N, Chauhan N, Jain U, Dass SK, Sharma HS, Chandra R. Advancement in biomarker based effective diagnosis of neonatal sepsis. C. 51, *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. s. 476-90.
84. Yochpaz S, Friedman N, Zirkin S, Blumovich A, Mandel D, Marom R. C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis—a cutoff point for CRP value as a predictor of early-onset neonatal sepsis in term and late preterm infants early after birth? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2022;35(23):4552-7.
85. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. C. 39, *Journal of Perinatology*. Nature Publishing Group; 2019. s. 893-903.
86. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis - a systematic review. C. 47, *Infectious Diseases*. Taylor and Francis Ltd.; 2015. s. 117-24.
87. Tiozzo C, Mukhopadhyay S. Noninfectious influencers of early-onset sepsis biomarkers. C. 91, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2022. s. 425-31.
88. Brown JVE, Meader N, Wright K, Cleminson J, McGuire W. Assessment of C-Reactive Protein Diagnostic Test Accuracy for Late-Onset Infection in Newborn Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 01 Mart 2020;174(3):260-8.
89. Tessema B, Lippmann N, Willenberg A, Knüpfer M, Sack U, König B. The diagnostic performance of interleukin-6 and c-reactive protein for early identification of neonatal sepsis. *Diagnostics*. 01 Kasım 2020;10(11).
90. Aloisio E, Dolci A, Panteghini M. Procalcitonin: Between evidence and critical issues. C. 496, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2019. s. 7-12.

91. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, vd. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: A meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 24 Nisan 2017;17(1).
92. Tanak AS, Jagannath B, Tamrakar Y, Muthukumar S, Prasad S. Non-faradaic electrochemical impedimetric profiling of procalcitonin and C-reactive protein as a dual marker biosensor for early sepsis detection. *Anal Chim Acta X.* 01 Kasım 2019;3.
93. Habib A, Raza S, Ali U, Zubairi AM, Salim E. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin (pct) as an early biomarker of neonatal sepsis using blood culture as gold standard. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 01 Nisan 2021;31(4):383-7.
94. Stocker M, van Herk W, el Helou S, Dutta S, Fontana MS, Schuerman FABA, vd. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIs). *The Lancet.* 26 Ağustos 2017;390(10097):871-81.
95. Stocker M, Van Herk W, El Helou S, Dutta S, Schuerman FABA, Van Den Tooren-De Groot RK, vd. C-Reactive protein, procalcitonin, and white blood count to rule out neonatal early-onset sepsis within 36 hours: A secondary analysis of the neonatal procalcitonin intervention study. *Clinical Infectious Diseases.* 15 Temmuz 2021;73(2):E383-90.
96. Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu GY, Li SF, vd. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: A meta-analysis and systematic review. *Crit Care.* 21 Kasım 2018;22(1).
97. Sun B, Liang LF, Li J, Yang D, Zhao XB, Zhang KG. A meta-analysis of interleukin-6 as a valid and accurate index in diagnosing early neonatal sepsis. *Int Wound J.* 01 Nisan 2019;16(2):527-33.
98. Küng E, Unterasinger L, Waldhör T, Berger A, Wisgrill L. Cut-off values of serum interleukin-6 for culture-confirmed sepsis in neonates. *Pediatr Res.* 01 Haziran 2023;93(7):1969-74.
99. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev.* 01 Şubat 2017;105:25-33.
100. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, vd. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *C. 57, Pediatrics and Neonatology.* Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2016. s. 265-73.
101. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, vd. C reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clinica Chimica Acta.* 12 Mayıs 2011;412(11-12):1053-9.
102. Töllner U. Töllner, U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Eur J Pediatr* 138, 331–337 (1982). <https://doi.org/10.1007/BF00442511>. 1982;
103. Tuzun F, Ozkan H, Cetinkaya M, Yucesoy E, Kurum O, Cebeci B, vd. Is European Medicines Agency (EMA) sepsis criteria accurate for neonatal sepsis diagnosis or do we need new criteria? *PLoS One.* 01 Haziran 2019;14(6).

104. Baker S, Xiang W, Atkinson I. Hybridized neural networks for non-invasive and continuous mortality risk assessment in neonates. *Comput Biol Med.* 01 Temmuz 2021;134.
105. Sturrock S, Sadoo S, Nanyunja C, Le Doare K. Improving the Treatment of Neonatal Sepsis in Resource-Limited Settings: Gaps and Recommendations. *Res Rep Trop Med.* Aralık 2023;Volume 14:121-34.
106. Yadav P, Yadav SK. Progress in Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis: A Review Article. C. 60, *Journal of the Nepal Medical Association.* Nepal Medical Association; 2022. s. 318-24.
107. Gomella Tricia Lacy, Cunningham Douglas, G.Eyal Fabien. *Neonatoloji.* 7th ed. Gomella Tricia Lacy, editor. Vol. 1. Mc Graw Hill; 2017. 189–933 p. 2017. 189-933 s.
108. Ding Y, Wang Y, Hsia Y, Sharland M, Heath PT. Systematic review of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae causing neonatal sepsis in China. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 14 Kasım 2019;18(1).
109. van Herk W, Stocker M, van Rossum AMC. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *Journal of Infection.* 05 Temmuz 2016;72:S77-82.
110. Torrazza RM, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *Journal of Perinatology.* 2011;31:S29-34.
111. Aslan MT. Neonatal Sepsise Güncel Bakış [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 13]. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1522674>. _Aslan MT. Neonatal Sepsise Güncel Bakış [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 13]. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1522674> [Internet]. Erişim adresi: www.kliniktipdergisi.com
112. Cantey JB, Patel SJ. Antimicrobial stewardship in the NICU. C. 28, *Infectious Disease Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2014. s. 247-61.
113. ÖZKAN Ömer ERDEVE Doç Gözde KANMAZ KUTMAN HH. RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU ve SURFAKTAN TEDAVİ REHBERİ 2018 GÜNCELLEMESİ TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ. 2018.
114. Ergenekon E, Tayman C, Özkan H. NEKROTİZAN ENTEROKOLİT REHBERİ 2025 EDİTÖRLER. 2025.
115. Koç E, Yağmur A, Prof B, Özdek Ş, Ovalı F. TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ TÜRK OFTALMOLOJİ DERNEĞİ TÜRKİYE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ REHBERİ 2021 GÜNCELLEMESİ. 2021.
116. Arsan S, Korkmaz A, Doç T, Oğuz S. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ KORUNMA ve İZLEM REHBERİ 2018 GÜNCELLEMESİ TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ. 2018.
117. Mehmet D, Çizmecci N, Mustafa D, Akın A, Özek E. GERMİNAL MATRİKS KANAMASI-İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA ve KOMPLİKASYONLARININ TANI ve YÖNETİMİ REHBERİ 2021. 2021.
118. Köksal Canan Aygün Doç Nurdan Uraş N. PREMATÜRE BEBEKTE PATENT DUKTUS ARTERİOSUS'A YAKLAŞIM REHBERİ 2016 TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ.

119. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, vd. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection HE INCREASED SURVIVAL OF EX [Internet]. Erişim adresi: <http://jama.jamanetwork.com/>
120. Bekis Bozkurt H. Yenidoğan Sepsisli Olgularımızın Etken Mikroorganizma ve Antibiyotik Direnci Yönünden Değerlendirilmesi. *Journal of Pediatric Infection*. 29 Eylül 2018;12(3):99-104.
121. Kara H, Ertuğrul S, Gündoğuş N, Akpolat N, Özmen Ö. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki kültür ile kanıtlanmış sepsisli hastaların değerlendirilmesi. *Dicle Medical Journal / Dicle Tıp Dergisi*. 01 Eylül 2015;42(3).
122. GÜMÜŞ H, KAZANASMAZ H. Kültür Kanıtlı Geç Neonatal Sepsis Olgularında Sıklık, İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direncinin Araştırılması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 15 Kasım 2018;13(3):81-4.
123. Shah A, Mulla S, Revdiwala S. Neonatal sepsis: High antibiotic resistance of the bacterial pathogens in a neonatal intensive care unit of a tertiary Care hospital. *J Clin Neonatol*. 2012;1(2):72.
124. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, vd. Neonatal infections in England: The neonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Ocak 2011;96(1).
125. Ree IMC, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, Fijnvandraat KJ, Steggerda SJ, Lopriore E. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoS One*. 01 Ekim 2017;12(10).
126. Abd Alazem E, Abdel Ghany E, Zaky S, Abd Elhady M. Thrombocytopenia is more Frequent in Gram negative Neonatal Septicemia. *Pediatric Sciences Journal*. 01 Temmuz 2022;2(2):147-56.
127. Shahalam S, Iqbal M, Hassan S, Rizwan S, Waseem R, Rehman R. Thrombocytopenia Rates In Newborns Diagnosed With Gram-Negative Sepsis. Insights From NICU Experimental Based Study. *Journal of Rawalpindi Medical College [Internet]*. 01 Ocak 2025;28(4). Erişim adresi: <https://www.journalrhc.com/index.php/JRMC/article/view/2654>
128. Arabdin M, Khan A, Zia S, Khan S, Khan GS, Shahid M. Frequency and Severity of Thrombocytopenia in Neonatal Sepsis. *Cureus*. 28 Şubat 2022;
129. Rees CA, Lim J, Westbrook AL, El Helou R, Schmid A, Rubin-Smith J, vd. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low- and middle-income countries. *BMJ Paediatr Open*. 11 Ocak 2023;7(1).
130. Morad EA, Rabie RA, Almalky MA, Gebriel MG. Evaluation of Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Interleukin-6 as Early Markers for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Int J Microbiol*. 2020;2020.
131. Beaumont R, Tang K, Gwee A. The Sensitivity and Specificity of Procalcitonin in Diagnosing Bacterial Sepsis in Neonates. C. 14, *Hospital Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2024. s. 199-208.

132. Boscarino G, Migliorino R, Carbone G, Davino G, Dell'Orto VG, Perrone S, vd. Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. C. 12, Antibiotics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
133. D. Seyhanlı T. Gökmen Yıldırım O.H. Kalkanlı B. Soysal S. Alkan Özdemir İ. Devrim ve ark. Prediction model for early diagnosis of late-onset sepsis in preterm newborns. *J Neonatal Perinatal Med.* 07 Ekim 2024;Volume 17,(Issue 5).
134. Sethi K, Verma RK, Yadav RK, Singh DP, Singh S. A study on bacteriological profile in suspected cases of neonatal sepsis and its correlation with various biomarkers in the rural population of a university hospital. *J Family Med Prim Care.* Ekim 2023;12(10):2313-7.
135. P K Shil BKMAKBNAMMKJFMSIMM. Role of White Blood Cell Count, Immature to Total Ratio and C-Reactive Protein in Early Detection of Clinically Suspected Neonatal Sepsis. *Mymensingh Med Journal.* Temmuz 2023;
136. Goyal M, Mascarenhas D, Rr P, Haribalakrishna A. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Testing of C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Procalcitonin in Neonates with Clinically Suspected Sepsis: A Prospective Observational Study. *Medical Principles and Practice.* 06 Şubat 2024;33(3):291-8.
137. Yang X, Zeng J, Yu X, Wang Z, Wang D, Zhou Q, vd. PCT, IL-6, and IL-10 facilitate early diagnosis and pathogen classifications in bloodstream infection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 01 Aralık 2023;22(1).
138. Büyükeren M, Çelik HT, Yiğit Ş, Yurdakök M, Portakal O, Sancak B. The role of the delta neutrophil index in determining the etiology of neonatal sepsis. *Turkish Journal of Biochemistry.* 14 Ağustos 2020;46(1):71-7.
139. Kumar R, Kausch S, Gummadi AKS, Fairchild KD, Abhyankar M, Petri WA, vd. Inflammatory Biomarkers and Physiometers of Late-Onset Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants [Internet]. 2023. Erişim adresi: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.06.29.23292047>
140. Bhagat R, Hussain S, Gattoo I, Wani S. Incidence of meningitis in late onset sepsis. *Int J Contemp Pediatrics.* 2015;2(2):96.
141. Harrison ML, Dickson BFR, Sharland M, Williams PCM. Beyond Early- and Late-onset Neonatal Sepsis Definitions: What are the Current Causes of Neonatal Sepsis Globally? A Systematic Review and Meta-analysis of the Evidence. *Pediatric Infectious Disease Journal [Internet].* 08 Aralık 2024;43(12):1182-90. Erişim adresi: <http://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000004485>
142. Jung E, Lee BS. Late-Onset Sepsis as a Risk Factor for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep.* 01 Aralık 2019;9(1).

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ahsen GÜRÖZ

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu:

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili:

II- Eğitimi

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (2020)

III- Unvanları

Doktor – 2020

IV- Mesleki deneyim

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (2021-2025) / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
Asistan Hekim

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi
(2020-2021) / Pratisyen Hekim

V- Bilimsel Etkinlikler ve Diğer Bilgiler

6 Mart 2023 Ankara, Neonatal Resusitasyon Programı Kursu, Katılımcı

12 Ekim 2023 Ankara, Ankara Şehir Hastanesi-Çocuk Acil ve Yoğun Bakım

Derneği, “Ankara Çocuk İleri Yaşam Desteği Eğitimleri”, Katılımcı

5 Ekim 2023 İzmir, Uluslararası 3.Sağlıklı Büyüyen Çocuk Kongresi,

Katılımcı

9 Ekim 2024 Ankara, Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Eğitimi,

Katılımcı

17 Ekim 2024 Ankara, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1.Pediatri Kongresi,

Katılımcı

1 Mayıs 2025 6.Başkent Pediatri Kongresi, Katılımcı

7 Mayıs 2025 K.K.T.C, 60. Türk Pediatri Kongresi, Katılımcı

9. EKLER

EK-1: VERİ TOPLAMA FORMU

GEÇ NEONATAL SEPSİS ETKENİN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI ÜZERİNE ETKİSİ ÇALIŞMA FORMU

İSİM	DOĞUM T
KABUL NO YATIŞ YERİ: DS/AY/DIŞ SEVK	DOĞUM AĞIRLIĞI
CİNSİYET	SGA LGA AGA
GESTASYON HAFTASI	ÇOĞUL GEBELİK

ÖYKÜ	AMİNOSENTEZ/CVS
ANNE YAŞI	ANNEDE ENFEKSİYON/ PROM
GRAVİDA PARİTE	PREEKLAMPSİ/HİPERTANSİYON
KARDEŞ ÖYKÜSÜ	OLİGO/POLİHİDRAMNİYOZ
ANNE KAN GRUBU	ANNEDE HİPOTROİDİ
TAKİPLİ GEBELİK	ANNEDE DİYABET
YARDIMCI ÜREME TEKNİĞİ	ANNENİN KULLANDIĞI İLAÇ
ANTENATAL USG/EKO	ANTENATAL STEROİD ZAMANI TEK DOZ İKİ DOZ RESCUE
GRUP B STREPTOKOK TARAMASI/PROFİLAKSİSİ	NÖROPROTEKTİF MAGNEZYUM
EK BİLGİLER	

DOĞUM SALONU	
APGAR 1' 5' 10'	
CANLANDIRMA OKSİJEN PBV GÖĞÜS KOMPRESYONU İLAÇ CANLANDIRMA SÜRESİ	
GEÇ KORD KEMPLEME	ENTÜBASYON
TRANSPORT SIRASINDA SOLUNUM DESTEĞİ	YOK CPAP MV

İLK 24 SAAT	YATIŞ TANISI
YOĞUN BAKIMA KABUL POSTNATAL DK	İLK KAN GAZI
YATIŞ VÜCUT ISISI	KAN ŞEKERİ KATETER
CRIB/SNAP SKORU	AC GRAFİSİ
İLK KAN BASINCI	AMPİRİK ANTİBİYOTİK
SATURASYON	MAYİ VOLÜMÜ TPN ALABİLDİ Mİ?
ERKEN SEPSİS	ÜREME/ANTİBİYOGRAM:

SOLUNUM SİSTEMİ	
AC GRAFİSİ HAVA KAÇAĞI PULMONER KANAMA	SURFAKTAN MV GÜNÜ NIMV GÜNÜ CPAP GÜNÜ OKSİJEN GÜNÜ

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM		
PDA GÜN:	MEDİKAL TD:	LİGASYON:
KKH:	PROSTOGLANDİN:	
OPERASYON GÜNÜ:		

SIVI ELEKTROLİT/ BESLENME		GİS CERRAHİSİ
BESLENME İNTOLERANSI TAM ENTERAL BESLENMEYE GEÇİŞ GÜNÜ	GİS ANOMALİSİ NEK/SİP GÜN	EVRE

BPD	EVRE:	TEDAVİ
ROP	EVRE:	TEDAVİ
TABURCU GÜNÜ	TABURCULUK VA	TABURCU BÇ
MORTALİTE GÜNÜ	SEBEBİ:	

SEPSİS 1		PN GÜN:					
TEDAVİ/GÜN BOS	ÜREME: KAN						
BOS	ÜREME: KAN						
KATETER YERİ İLİŞKİLİ ENFEKSİYON	SÜRESİ	KATETER					
		1.GÜN	2.GÜN	3.GÜN	4.GÜN	5.GÜN	6.GÜN
BEYAZ KÜRE							
Nötrofil sayısı							
Lenfosit sayısı							
CRP							
İL-6							
PCT							
DNI							
LUC							
BE/LACTAT/KREATİNİN							
PT/APTT/INR							
FİBRİNOJEN/DDİMER							
ALT/TB/ALBÜMİN							
FİO2/SO2							
MV/NIMV/O2							
MV MOD/MAP							
İNOTROP							
STEROİD							
KALP HIZI							
İDRAR HIZI/ÖDEM							
ORAL BESLENME/TPN							
TROMBOSİT SÜSP							
TDP							
ERİTROSİT							

KANAMA (GIS/PULM)						
NEK(EVRE)						
İKK (EVRE)						
VİS						
NSOFA/ mNEOMOD						



EK-2: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-5244 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Neonatoloji Kliniği’nde planlanan; Doç. Dr. Hayriye Gözde Kanmaz KUTMAN’ın sorumlu araştırmacısı olduğu “Neonatal Sepsis Etkenlerinin İnflamasyon Belirteçleri ve Tam Kan Parametrelerinin Üzerine Etkisi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

27/09/2023

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197–721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Neonatal Sepsis Etkenlerinin İnflamasyon Belirteçleri ve Tam Kan Parametrelerinin Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Açıklama
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	ILAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-23-5244	Tarih: 27/09/2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Neonatal Sepsis Etkenlerinin İnflamasyon Belirteçleri ve Tam Kan Parametrelerinin Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
			E	K	E	H	E		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>		
Mühendis Bilal BECEREN	Biyomedikal Mühendis	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>		

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Neonatal Sepsis Etkenlerinin İnflamasyon Belirteçleri ve Tam Kan Parametrelerinin Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hayriye Gözde Kanmaz KUTMAN						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Neonatoloji						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi						
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-						
	DESTEKLEYİCİ	-						
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-						
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-						
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>					
FAZ 4		<input type="checkbox"/>						
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>						
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>						
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>						
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>						
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr. Ahsen GÜRÖZ'ün tezi)								
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza: