

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

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. Yıldız PERK

YENİDOĞAN SEPSİSİNDE
ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN ALTI (2002-2007) YILLIK
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DENEYİMİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi

DR. DİLFUZA FAKHRATOVA

İSTANBUL - 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimini paylaşarak yetişmemde önemli katkıları olan, tez çalışmam esnasında yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yıldız PERK'e,

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve bana yapmış oldukları büyük katkılarından dolayı değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanları

Prof. Dr. Yıldız CAMCIOĞLU ve Prof. Dr. Haluk ÇOKUĞRAŞ'a,

Asistanlığım süresince eğitime yapmış oldukları büyük katkılarından dolayı tüm Anabilim Dalı öğretim üyelerine. Tezimin oluşum sürecinde ve beş yıl içerisinde her zaman yol gösteren Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR'a, ve Doç. Dr. Müjgan ALIKAŞIFOĞLU'na,

Asistanlığım süresince eğitime katkıda bulunan TÜRK PEDIATRİ KURUMU'na,

Tezimin tüm aşamalarında destek ve yardımlarını esirgemeyen Biolog Nigar ÇELİK'e,

Tezimin istatistiksel incelemelerinde katkıda bulunan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Ethem ERGİNÖZ'e,

Asistanlığım süresince sık sık çalışma fırsatı bulduğum bilgi, destek ve yardımlarını gördüğüm kliniğimizdeki tüm uzman doktorlara,

Beş yıl boyunca birlikte çalıştığım, dostluk ve arkadaşlıklarını hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma, özellikle tez çalışmamdaki yardımlarından ötürü Dr. Safa BARIŞ, Dr. Ayça ASLAN, Dr. Esra ÖZEK'e,

Hayatım boyunca bana verdikleri karşılıksız sevgi, güven ve her türlü fedakarlıkları için sevgili anneme ve babama,

Her zaman yanımda olan eşime ve sevgili çocuklarıma

İçtenlikle Teşekkür Ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İİ
TABLolar LİSTESİ.....	İV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	Vİİ
ABSTRACT.....	İX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanımlar	4
2.2. Sınıflandırma.....	5
2.3. Epidemiyoloji.....	5
2.4. Risk Faktörleri	6
2.5. Etiyoloji.....	8
2.6. Patogenez	10
2.7. Klinik bulgular	13
2.8. Tanı	14
2.8.1. Spesifik Tanısal Laboratuar Testleri	17
2.8.2. Nonspesifik Yardımcı Tanısal Testler:	19
2.9. Ayırıcı Tanı	23
2.10. Tedavi	24
2.10.1. Antibiyotik tedavisi.....	24
2.10.2. Destek ve yardımcı tedavi.....	27
2.11. Korunma	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	59
KAYNAKLAR	69

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: Neonatal sepsis risk faktörleri.....	6
Tablo 2-2: Yenidoğan sepsisine yol açabilen mikroorganizmalar ⁽⁴¹⁾	8
Tablo 2-3: Yenidoğanın savunma sisteminin özellikleri ⁽⁴⁹⁾	11
Tablo 2-4: EMR’li bebeklerde skollama ⁽⁵⁹⁾	15
Tablo 2-5: Töllner sepsis skollama sistemi ⁽⁶¹⁾	16
Tablo 2-6: Neonatal sepsiste destek tedavisi özeti	28
Tablo 4-1: Yıllara göre toplam yatan hasta sayısı, sepsis tanısı alanlar ve hemokültür pozitif sepsis olguların dağılımı.....	33
Tablo 4-2: Erken ve geç sepsislerin yıllara göre dağılımı	35
Tablo 4-3: Bulaş görölen 7 olgunun dirençlere göre dağılımı.....	36
Tablo 4-5: Doğum öncesi özellikler	38
Tablo 4-6: Sepsis grubunda doğum özellikleri	40
Tablo 4-7: Bebek risk faktörlerinin değerdirmesi.....	41
Tablo 4-8: İnvaziv girişimlerin değerdendirilmesi	42
Tablo 4-9: Sepsis grubu, cinsiyet, gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre sepsis sonucunun değerdirmeleri.....	44
Tablo 4-10: Sepsis grubu ve sepsis sonucuna göre yatış süresi değerdirmesi	45
Tablo 4-11: Üreyen mikroorganizmaların değerdirmesi	47
Tablo 4-12: Üreyen mikroorganizma türlerinde antibiyotik dirençleri dağılımı.....	49
Tablo 4-13: Erken ve geç sepsiste mikroorganizmalarının yıllara göre değerdirmesi	53
Tablo 4-14: Sepsis gruplarına göre ampirik antibiyotik tedavinin kullanım oranı değerdirmesi.....	54
Tablo 4-15: Erken ve geç sepsiste yıllara göre ampirik antibiyotik tedavisinin kullanım oranı değerdirmesi	55
Tablo 4-16: KNS’nin geç sepsiste yıllara göre gösterdiği antibiyotik direnci	56
Tablo 4-17: Staphylococcus Epidermidis’in erken sepsiste yıllara göre antibiyotik direnci	57
Tablo 4-18: Klebsiella’nın erken sepsiste yıllara göre antibiyotik direnci	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: Yıllara göre sepsis oranları	34
Şekil 4-2: Yıllara göre sepsis tanılı olguların hemokültür pozitiflik oranları.....	35
Şekil 4-3: Yıllara göre erken sepsis, geç sepsis ve bulaş görülen olguların dağılımı	36
Şekil 4-4: Sonuca göre erken sepsis, geç sepsis ve bulaş dağılımı	37
Şekil 4-5: Erken ve geç sepsis grubuna göre anne risk faktörlerinin dağılımı	39
Şekil 4-6: Erken ve geç sepsise göre antenatal steroid dağılımı.....	39
Şekil 4-7: Erken ve geç sepsise göre bebek risk faktörlerinin dağılımı.....	42
Şekil 4-8: Erken ve geç sepsise göre invaziv girişimlerin dağılımı.....	43
Şekil 4-9: Erken ve geç sepsise göre yatış süresi dağılımı	46
Şekil 4-10: Sepsis sonuca göre yatış süreleri dağılımı	46
Şekil 4-11: Erken ve geç sepsise göre mikroorganizmaların dağılımı	48

KISALTMALAR LİSTESİ

ark.	: Arkadaşları
BK	: Beyaz küre
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CRP	: C reaktif protein
EMR	: Erken Membran Ruptürü
ES	: Erken yenidoğan sepsis
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GBS	: Grup B streptokok
G-CSF	: Granülosit koloni stimulan faktör
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GİS	: Gastrointestinal sistem
GS	: Geç yenidoğan sepsis
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IV	: İntavenöz
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
KNS	: Koagülaz-negatif stafilokok
LP	: Lomber ponksiyon
MAS	: Mekonyum aspirasyon sendromu
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NEK	: Nekrotizan enterokolit
PCT	: Prokalsitonin
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
SAA	: Serum amiloid A
TDP	: Taze donmuş plazma
TNF	: Tümör nekroz faktör
TPN	: Total Parenteral Beslenme
YYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, kliniğimizde izlenen yenidoğan sepsisi olgularının özellikleri, enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik dirençlerini incelemek amacı ile gerçekleştirildi.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız Ocak 2002 ile Aralık 2007 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde kan kültürü pozitifliği ile kanıtlanmış toplam 187 sepsis olgu ile retrospektif olarak yürütüldü.

Bulgular: Altı yılda toplam 1891 hasta yatırıldı, 257 (%13,6) hastaya sepsis tanısı konuldu. Hemokültür pozitif 187 (%72,7) olgu saptandı. Olguların % 38 (n=71) erken sepsis, % 58,3 (n=109) geç sepsis ve %3,7 (n=7) bulaş olarak kabul edildi. Bebeklerin %62,2 erkek, %37,8 kız idi. Hastaların %76,7'si (n=138) prematüre doğanlar idi. Bunlardan %75,6 düşük doğum ağırlıklı ve % 45 ÇDDA (<1500gr) bebekler idi. Erken sepsisin risk faktörü % 62 annede EMR/koryoamnionit/İYE ve %88,7 umbilikal kateter kullanımıdır. Geç sepsiste ise %71,6 OGS, % 82,4 sepsis öncesi kan/kan ürünü transfüzyonu ve uzamış yatış süresi saptanmıştır. Yatış süresi erken sepsiste ortalama 20 gün, geç sepsiste ise 26 gün bulundu. Sepsis mortalite oranı %22,5 (n=42) idi. Bunlardan %61,9'u erken sepsis idi.

Erken sepsiste etken mikroorganizmalar: % 29,6 *Klebsiella* türleri, *S. epidermidis* %18,3 ve GBS %5,6 saptandı. Geç sepsiste ise en çok %48,6 *KNS*, %9,2 *Serratia spp.* ve %6,4 *Candida* türleri idi.

Kendi ünitemizde, erken sepsisin ampirik tedavisinde ampisilin ve netilmisin, geç sepsiste ise sefaperazon-sulbaktam ve amikasin kullanılmaktadır.

Mikroorganizmaların antibiyotik direnci: *Klebsiella* için ampisiline %90,5, netilmisine %28,6 ve amikasinine %14,3 dirençli iken, sefaperazon-sulbaktama direnç saptanmamıştır.

S. epidermidis için ampisiline direnci %23,1, netilmisine ise %15,4 saptanırken, amikasinine ve sefaperazon-sulbaktama direnç saptanmamıştır. *KNS* ise yalnız ampisiline %15,1 dirençli bulundu. Netilmisin, amikasin ve sefaperazon-sulbaktama direnç saptanmadı. Metisilin direnci *KNS* için % 58,6, *S. epidermidis*'te %68,4 ve *S. aureus*'ta %37,9 saptanmıştır. Vankomisine direnç saptanmamıştır.

Sonuç: Bu durumda ünitemizin ampirik antibiyotik protokolüne devam edilmesi uygun bulundu. Ampirik tedavi planlanırken, ünite de görülen enfeksiyon etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve dirençleri göz önünde bulundurulmalı, her ünitenin kendi verilerine dayalı olarak yapılmalı ve belirli aralıklarla güncelleştirilmelidir.

ABSTRACT

Objective: In this study we aimed to evaluate the clinical characteristics of newborns with proven sepsis, the causative agents and antibiotic resistance in our NICU.

Materials and methods: We evaluated retrospectively with a total of 187 sepsis patients who have blood culture positivity in Newborn Intensive Care Unit at Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Pediatrics department between January 2002 – December 2007.

Results: We internalized 1891 patient during six years, 257 (13,6%) of them having been diagnosed as sepsis. Hemoculture were positive in 187 (72,7%) cases. 38% (n=71) of the cases were accepted as early sepsis, 58,3% (n=109) as late sepsis and 3,7% (n=7) as contamination. 62,2% of patients were male and 37,8% were female. 76,7% (n=138) of patients were premature newborns. 75,6% of the prematures were low birth weight and 45% of them were very low birth weight. Prematurity and low birth weight are thought as risk factors for sepsis. Early sepsis risk factors were maternal premature rupture of membranes/chorioamnionitis/urinary infection in 62% of patients, and umbilical catheter usage in 88,7% of patients. Late sepsis risk factors were NGT in 71,6% of patients, blood or blood product transfusion before sepsis in 82,4% of patients and prolonged length of stay. Average internalization duration was found as 20 days for early sepsis and 26 days for late sepsis. Total sepsis mortality rate was found 22,7% (n=42). Of whom 61,9% were early sepsis.

Pathogenic microorganism's were 29,6% *Klebsiella spp.*, *S. epidermidis* 18,3% ve GBS 5,6% for early sepsis. For late sepsis *CoNS* 48,6%, *Serratia spp.* 9,2% ve *Candida spp.* 6,4% were the pathogenic microorganism's.

We treat the early sepsis patients with ampicillin and netilmicin and late sepsis patients with sefoperasone-sulbactam and amikacin. Antibiotic resistances were 90,5% to ampicillin, 28,6% to netilmicin and 14,3% to amikacin and no resistance to sefoperasone-sulbactam for *Klebsiella*; 23,1% for ampicillin, 15,4% for netilmicin and no amikacin and sefoperasone-sulbactam resistance for *S.epidermidis*; 15,1% ampicillin resistance and no netilmicin, amikacin and sefoperasone-sulbactam resistance for *CoNS*.

Methicillin resistance was 58,6% for *CoNS*, 68,4% for *S.epidermidis*, 37,4% for *S.aureus*. Vancomycin resistance was not detected.

Results: We decided to continue our empiric antibiotic treatment protocol. Antibiotic sensitivities and resistances of infection agents should be considered; results of each department should be checked and regularly updated while planning empiric treatment.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan döneminde görülen bakteriyel sepsis gelişen tıbbi olanaklara karşı hala hayatı tehdit eden en önemli hastalıklardan birisidir (1).

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kandan bir patojenin izole edildiği klinik sendromdur (2,3). Kuşku duyulduğunda hızlı ve uygun antibiyotik kullanımı yaşam kurtarıcıdır. Antibiyotik seçiminde mikroorganizmalar ve antibiyotiklerin direnci bilinerek uygulamaya başlanmalıdır.

Gelişmiş ülkelerde neonatal sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1-10 olarak bildirilmiştir (2,4,5). Yenidoğan sepsisi insidansının gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelerinkine benzer veya daha yüksek bulunduğu, klinik olarak tanı konulan yenidoğan sepsisi oranlarının 1000 canlı doğumda 49 veya 170 kadar yüksek olabildiği rapor edilmiştir (6,7).

Yenidoğan sepsisi klasik olarak bulguların ortaya çıkış zamanına göre erken başlangıçlı sepsis (erken sepsis) ve geç başlangıçlı sepsis (geç sepsis) olarak ikiye ayrılır (2,4,5,8). Erken sepsis semptom ve bulguları doğumdan hemen sonra veya ilk günlerde görülür. Genel olarak yaşamın 7. gününden önce veya ilk haftası içinde ortaya çıkan sepsis "erken neonatal sepsis" 7. gün ve sonrasında sepsis olan olgular "geç neonatal sepsis" olarak adlandırılır (3,4,8-10). Sepsisin hangi türü olursa olsun erken tanı ve uygun ampirik tedavi, mortalite ve komplikasyonları önemli derecede azaltır (11,12).

Sepsis nedenleri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere farklılıklar göstermektedir (13,14). Erken yenidoğan sepsisinde etken maternal kaynaklıdır. Gelişmiş ülkelere bildirilenlerin aksine ülkemizde erken sepsiste en sık görülen patojenler (*Klebsiella* türleri ve *Staphylococcus epidermidis*) (15). Geç yenidoğan sepsisleri maternal kaynaklı, hastane veya toplum kaynaklı olabilir. Ülkemizde geç sepsiste en sık izole edilen patojen koagülaz negatif stafilokoklardır (KNS) (15,16). Geç sepsisin azaltılmasının başlıca yolu nozokomiyal enfeksiyonların kontrolü ve önlenmesidir (17).

Gelişmiş ülkelere erken sepsisli bebeklerin %10-20'si, geç sepsisli bebeklerin %5-10'u kaybedilmektedir (4).

Antibiyotiklerin kullanılmadığı yıllarda neonatal sepsisin mortalitesi %90'ı aşarken, antibiyotiklerin kullanılmasıyla birlikte bu oran %10-50'ye kadar inmiştir. Ancak neonatal sepsisin insidansı ve mortalitesi son on yılda azalmamış, hatta yeni geliştirilen yaşam destek teknikleriyle prematürelerin ve diğer riskli bebeklerin yaşama olasılıklarının artması ile geçmiş yıllara göre daha sık görülmesine yol açmıştır (18,19). Erken tanı, uygun antibiyotik ve destek tedavisinin başlanması sepsisin sonucunu etkilemektedir.

Sepsis tanısında kan kültürü en değerli yöntem olarak kabul edilmektedir. Altın standart olarak bir veya daha fazla kan kültüründe patojenin (bakteri veya fungus) izole edilmesidir. Kan kültürü sonucu için en az 24-48 saat beklemek zorunda olmasına rağmen, sepsis epizodlarının çoğu artmış antimikrobiyal dirençli mikroorganizmalara bağlı olduğundan, kan kültürleri klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında sıklıkla yapılan ve kritik olarak önemli testlerdir (20,21).

Sepsise en çok neden olan bakterilerin görülme sıklığı ülkeden ülkeye, coğrafi bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye farklılık gösterebilmekte ve zaman içinde aynı hastane içinde dahi değişebilmektedir (2,4,5,8,9).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda sepsis etkenleri hastanede yatmayan ve ek sağlık sorunu olmayan sağlıklı doğmuş bebeklerde görülen sepsis etkenlerinden farklıdır. Bu nedenle hastanede kazanılmış geç dönem yenidoğan sepsislerini hastane enfeksiyonu kategorisinde değerlendirmek ve ampirik tedavi planlanırken üniteye görülen enfeksiyon etkenleri, antibiyotik dirençleri, bebekte bulunan ek sağlık sorunları ve sepsisin kaynağı olabilecek durumları göz önünde bulundurmak gerekir (22,23,24).

Prenatal faktörler, doğum odası, bakım ve resüsitasyon koşulları ve yenidoğan yoğun bakım florası, sağlık personeli sayısı ve kalitesi, sepsis sırasında kullanılan antibiyotikler ve uygulanan kontrol yöntemleri bu sıklığı belirleyen faktörlerdir (25).

Sepsis etkeni olabilecek bakteriyel mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları üniteler arasında farklılık gösterebileceği gibi, aynı üniteye bile zaman içinde değişebilir. Yoğun bakım ünitelerinin kendi bakteriyel floralarının tespiti ve antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi, bu ünitelerdeki olası sepsis etkenlerinin tahmini ve başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi seçiminde önemlidir (25-27).

Sepsis tanısı konulduğunda veya sepsis düşünüldüğünde kan kültürü alınıp intravenöz antimikrobial tedaviye hemen başlanılmalıdır. Etkenin saptanmasını kolaylaştıracağı için en az iki adet kan kültürü alınması önerilmektedir (28,29).

Sepsiste başlangıç antimikrobiyal tedaviye hemen daima ampirik olarak başlanır. Ampirik tedavinin uygun olması prognozu ciddi bir şekilde etkiler. Sepsis mortalitesi yüksek bir hastalık olduğundan başlangıç antimikrobial tedavi seçimi mutlaka olası tüm etkenleri kapsayacak şekilde ve en az hata olacak şekilde yapılmalıdır (30-32).

Kan kültürü sonuçları elde edildiği zaman antimikrobial tedavi yeniden düzenlenir. Mikrobiyolojik sonuçlara göre ilaç spektrumu daraltılmalı ve toksisitesi daha az ve etkene etkili ilaç seçimi yapılmalıdır. İlaç spektrumunun daraltılması dirençli bakteriler ve mantar türleri ile gelişebilecek süperenfeksiyonları önlemek bakımından çok önemlidir (22).

Bu çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Servisinde, ocak 2002- aralık 2007 tarihleri arasında ampirik tedaviye yol göstermesi açısından, kan kültürü pozitif yenidoğan sepsis olgularındaki etken mikroorganizmalar, seçilen antibiyotiklerin direnç durumları ve bunlara etki eden demografik özellikleri retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Buradan elde edilen veriler doğrultusunda yaşamsal önemi olan sepsiste kendi ünitemiz için uygun tedavi seçeneğini belirlemeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

Enfeksiyon; normalde steril olan vücut dokularının, sıvılarının veya vücut boşluklarının patojenik veya patojenik olması mümkün mikroorganizmalar tarafından invazyonu ile gelişen bir patolojik süreçtir (1).

Dünya genelinde yılda yaklaşık 4 milyon yenidoğanın öldüğü ve bu ölümlerin 1,5-2 milyonunun enfeksiyonlar nedeniyle olduğu hesaplanmaktadır (6).

Sepsis; konağın enfeksiyona verdiği sistemik enflamatuvar yanıttır (3).

Ağır sepsis; hipotansiyon ve tek bir organda yetersizlik gelişen sepsistir.

Septik şok; ağır sepsis ile birlikte sıvı tedavisi ve inotropik tedavi gerektiren hipotansiyon varlığını tanımlar.

Çoklu organ yetmezliği; bütün destek tedavilere rağmen, birden fazla organda yetersizlik gelişmesi (1,3,6).

Yenidoğan sepsisi; yaşamın ilk ayında enfeksiyon etkeninin organizmaya invazyonu sonucu ortaya çıkan ve kan kültürlerinden özgül bir patojen izole edilmesi ile tanımlanan bir klinik sendromdur (2-4).

Klinik bulgular ve semptomlar ile sepsisten şüphelenilen yenidoğanların çoğunun kan kültürlerinde patojenlerin izole edilememesi nedeniyle yenidoğan sepsisi için ayrıca klinik ve laboratuara dayalı tanımlar da önerilmiştir (1-4,9). Sepsis tanımlanmasındaki sorunlara ek olarak sepsis düşünülen bir yenidoğan bebeğin sepsisin hangi evresinde olduğunun (sepsis, ağır sepsis, septik şok ve ya çoklu organ yetmezliği) ayırt edilmesi de kolay değildir. Bunun başlıca nedenleri yenidoğan bebeklerde hipotansiyonun her zaman kolaylıkla saptanamaması ve organ yetmezliğinin erken bulgularının belirgin olmayabilmesidir (3). Yenidoğanlarda sepsisin sıklıkla hızlı ilerlemesi nedeniyle sepsis evresinin çok kısa sürede değişebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (3).

2.2. Sınıflandırma

Yenidoğan sepsisi klasik olarak bulguların ortaya çıkış zamanına göre erken başlangıçlı sepsis (erken sepsis) ve geç başlangıçlı sepsis (geç sepsis) olarak ikiye ayrılır (2,4,5,8).

Erken sepsis (ES): semptom ve bulguları doğumdan hemen sonra veya ilk günlerde görülür. Genel olarak yaşamın 7. gününden önce veya ilk haftası içinde ortaya çıkan sepsis "erken sepsis" olarak adlandırılır (3,4,8-10). İlk 3, 4 veya en fazla 5 gün içinde gelişen sepsisi "erken sepsis" olarak kabul eden kaynaklar da vardır (9,33-36). Yaşamın ilk 3 günü içinde gelişen sepsis için "çok erken başlangıçlı sepsis" (çok erken sepsis) tanımında kullanılmaktadır (10).

Geç sepsisi (GS): yaşamın 7-30. günlerinde veya ilk haftasından sonra (yaşamın 8-30.günlerinde) ortaya çıkan sepsistir (3,4,8-10). Çok geç başlangıçlı sepsis (çok geç sepsis) ise 30. günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişen sepsisi ifade eder (4,8).

Postnatal yaşa göre risk faktörleri, patojen mikroorganizmalar, etken organizmanın kaynağı ve klinik bulgular değiştiğinden yenidoğan sepsisinin erken ve geç başlangıçlı sepsis şeklinde ikiye ayrılmasının yararlı olduğu düşünülmektedir (1).

2.3. Epidemiyoloji

Yenidoğan sepsisi görülme oranı perinatal risk faktörlerine, prenatal bakıma ve ekonomik standartlara göre değişir. Gelişmiş ülkelerde neonatal sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1-10 olarak bildirilmiştir (2,4,5,34,37). Yenidoğan sepsisi insidansının gelişmekte olan ülkelere gelişmiş ülkelerinkine benzer veya daha yüksek bulunduğu, klinik olarak tanı konulan yenidoğan sepsisi oranlarının 1000 canlı doğumda 49 veya 170 kadar yüksek olabildiği rapor edilmiştir (6,7).

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen sepsis yenidoğan bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (5). Gelişmiş ülkelerde erken sepsisli bebeklerin %10-20'si, geç sepsisli bebeklerin %5-10'u, çok geç sepsisli bebeklerin %5'inden azı kaybedilmektedir (4). Çok düşük ağırlıklı prematüre bebeklerde erken sepsisin mortalitesi %35, geç sepsisin mortalitesi ise %17-19'dur (35,36).

2.4. Risk Faktörleri

Yenidoğan sepsisi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Sepsis tanısı koymak oldukça zor olduğundan bu risk faktörlerinin önceden belirlenmesi tanıya yaklaşımda önem kazanır (38,39). Bu risk faktörleri maternal (obstetrik) ve neonatal, olarak iki ana başlık altında sınıflandırılabilir (5). Aynı zamanda bu risk faktörlerinin, postnatal yaşa göre etken organizmanın kaynağı ve klinik bulgular değiştiğinden, erken ve geç şeklinde ikiye ayrılmasının yararlı olduğu düşünülmektedir (1).

Tablo 2-1: Neonatal sepsis risk faktörleri

<i>Bebeğe Ait Risk Faktörleri</i>	<i>Anneye Ait Risk Faktörleri</i>
• erken membran rüptürü • annede fokal enfeksiyon (üriner sistem, vajinal, servikal enfeksiyon) • korioamnionit • maternal ateş • annenin B - grubu streptokok taşıyıcısı olması	• prematürelilik • düşük doğum ağırlığı • çoğul gebelik • perinatal asfiksi • erkek bebek • exchange transfüzyon işlemi • kan alma işlemleri • invaziv girişimler • biberonla beslenme • düşük sosyoekonomik düzey • immün yetersizlik • konjenital hastalıklar • geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması

Erken yenidoğan sepsisi için tanımlanmış risk faktörleri mevcuttur ve erken sepsisli bebekler genellikle bir veya daha fazla risk faktörüne sahiptir (4,5,9,33). Yenidoğan bebekte bu risk faktörlerinin birden fazla olması sepsis olasılığını daha da artırır (4,5,33). Erken sepsis riskini arttıran başlıca faktörler prematürelilik, düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması) veya çok düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığının 1500 gramın altında olması), erken membran rüptürü (EMR), korioamnionit ve doğum kanalının grup B streptokok (GBS) ile kolonizasyonudur (2,4,5,8,9,35). Diğer risk faktörleri üriner enfeksiyon, bakteriyel vajinit, ikiz gebelik, doğum sırasında fazla sayıda vajinal muayene yapılması, uzun süreli internal fetal monitorizasyon, erkek cinsiyeti, Apgar skorunun düşük olması ve resüsitasyondur (2,4,5,9,33). Gelişmekte olan ülkelerde prematürelilik, düşük doğum ağırlığı gibi faktörlere ek olarak başlıca sosyoekonomik koşulların olumsuzluğu ve sağlık hizmetlerinin yetersizliği nedeniyle gebe kadınların doğum öncesi izlemlerinin az veya hiç olmaması, evde yapılan doğumların fazla olması ve bunların sağlık personeli tarafından yaptırılmaması, doğumun ve göbek bakımının hijenik olmaması, anne ve bebekte enfeksiyon için risk oluşturan durumların önlenememesi veya geç tanınması gibi faktörler de yenidoğan sepsisi oranlarının oldukça yüksek olmasına katkıda bulunmaktadır (6,7).

Geç yenidoğan sepsisi'nde sıklıkla gebelik ile ilgili risk veya komplikasyon yoktur, bebeklerin çoğu matürdür (2,4,8). Geç yenidoğan sepsisi riskini artıran ana faktörler bebekleri yaşatmak için hastanede uygulanan sık kan alınması, endotrakeal entübasyon-mekanik ventilasyon uygulamaları, santral veya periferik vasküler kateter kullanımı, transkütanöz oksijenasyon izlemi, beslenme sondası takılması ve uzun süreli parenteral beslenme gibi invazif işlemlerdir (2,4,17,34,37). Ek olarak antibiyotiklerin sık kullanılması dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon ve sepsis riskini artırır (2,17,34,37). Çok geç sepsis genellikle doğumdan sonra uzun süre hastanede tedavi görmüş prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülür, enfeksiyon hastaneden ve nadiren toplumdan kazanılır (2,8).

2.5. Etiyoloji

Yenidoğan sepsisinin ana etkeni bakterilerdir. Bu etkenler hastanın yaşı, enfeksiyonun anneden, toplumdan veya hastaneden kazanılmış olması, yenidoğanın immün sisteminin durumu ve altta yatan hastalığa göre değişiklik gösterir (5). Sepsise en çok neden olan bakterilerin görülme sıklığı ülkeden ülkeye, coğrafi bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye farklılık gösterebilmekte ve zaman içinde aynı hastane içinde dahi değişebilmektedir (2,4,5,8,9). Etiyolojik ajanlarda zamanla görülen bu değişimin başlıca sebebi antibiyotiklerin keşfi ve düşük doğum tartılı bebeklerin yaşatılmasıdır (40).

Tablo 2-2: Yenidoğan sepsisine yol açabilen mikroorganizmalar⁽⁴¹⁾

Gram-pozitif aerobik bakteriler	Gram-negatif aerobik bakteriler
• <i>Staphylococcus aureus</i> • Koagülaz-negatif stafilokoklar • B grubu streptokoklar • A, C, D, G grubu streptokoklar • <i>Streptococcus viridans</i> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Listeria monocytogenes</i> • <i>Neisseria meningitidis</i>	• <i>Escherichia coli</i> • <i>Klebsiella</i> türleri • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Salmonella</i> türleri • <i>Citrobacter</i> türleri • <i>Gardnerella vaginalis</i>
Anaerob bakteriler	Diğer
• <i>Bacteroides fragilis</i> • <i>Clostridium perfringens</i> • <i>Clostridium septicum</i> • <i>Clostridium sordelli</i>	• <i>Borrelia burgdorferi</i> • Mantarlar • Virüsler

Erken sepsise en sık neden olan patojenler grup B streptokok (GBS) ve *Escherichia coli* (*E. coli*) olduğu bilinmektedir (2,4,5,9,35). Bu bakteriler genellikle annenin vajinal ve/veya rektal florasından kazanılır. Grup A, C ve G streptokoklar, *Streptococcus viridans* (*S. viridans*), enterokoklar, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) daha az gorulen etkenlerdir (4,9,33). *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella* ve enterobakter türleri, koagülaz negatif stafilokoklar erken sepsisin nadir etkenleri arasında bulunurlar (5,33).

Gelişmekte olan ülkelerde erken sepsiste (yaşamın ilk haftasında gelişen sepsiste) en fazla izole edilen patojenin *Klebsiella* türleri olduğu, bunu *S.aureus* ve *E.coli*'nin izlediği, GBS'lerin oranının daha düşük bulunduğu, erken sepsiste gram negatif bakterilerin gram pozitif bakterilere oranının 2: 1 bulunduğu bildirilmiştir (10). Aynı çalışmada çok erken sepsis (yaşamın ilk 3 gününde ortaya çıkan sepsis) tanısı almış. Yenidoğan bebekler ayrıca incelendiğinde yine en sık saptanan organizmanın *Klebsiella* türleri olduğu, bunu *S. aureus*, GBS ve *E. coli*'nin takip ettiği ve çok erken sepsiste Gram negatif bakterilerinin Gram pozitif bakterilere oranı 1,4:1 bulunduğu belirtilmiştir (10). Gelişmekte olan ülkelerde erken sepsis etkeni olarak gram-negatif bakterilerin ön planda olması bunların büyük kısmının doğum sırasında annenin vajinal florasından kazanılmasından çok doğumda ve doğum sonrasında hijenik olmayan uygulamalar nedeniyle çevreden (hastane veya toplumdan) kazanılmış olabileceğini düşündürmektedir (10). GBS'lerin erken sepsis etkeni olarak görülme sıklıklarının ülkeler arasında farklılık göstermesinde gebe kadınların vajinal kolonizasyon oranlarının veya antikör düzeylerinin farklı olmasının, kültür farklılıklarının ve suşların virulansının etkili olduğu düşünülmektedir (10). Amerika Birleşik Devletleri'nde gebe kadınların %15-40'ında vajinal, rektal veya rektovajinal GBS kolonizasyonu olduğu bildirilmiştir (2,5). Ülkemizde ise gebelerde GBS kolonizasyon oranları %2-7 bulunmuş olup (42,43), gelişmiş ülkelerde bildirilenlerin aksine ülkemizde erken sepsiste en sık görülen patojenler (*Klebsiella* türleri ve *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*)) arasında GBS bulunmamaktadır (15). Gelişmiş ülkelerde vajinal ve rektal kültürlerinde GBS kolonizasyonu saptanan gebe kadınlara intrapartum antibiyotik (penisilin veya ampisilin) profilaksisi uygulanmasının GBS'ler ile gelişen erken sepsis riskini dramatik olarak azalttığı saptanmıştır (4,5,9,33). Intrapartum profilaksinin geç başlangıçlı GBS hastalığını önleyici etkisi yoktur (2,33).

Geç sepsisin en sık görülen etkeni koagülaz negatif stafilokoklardır (*KNS*) (4,34). Bunun nedeni gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları düşük çoğunlukla riskli bebekler ve bunları yaşatmak için uygulanan invazif işlemlerin artmasıdır (4,17,34,37).

S. aureus ve enterokoklar geç sepsisin başlıca etkenlerindendir (2,4,5). *Klebsiella*, *pseudomonas* ve enterobakter türleri gibi gram-negatif bakteriler, GBS'ler,

L. monocytogenes, *Candida* ve *Aspergillus* geç sepsise neden olabilir (2,4,5). Ülkemizde de geç sepsiste en sık izole edilen patojen *KNS*'dir (15,16).

Kandida enfeksiyonları, özellikle uzun süre yenidoğan yoğun bakım birimlerinde yatan erken doğmuş veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülebilen önemli hastane kökenli enfeksiyonlardan birisidir. Riskli yenidoğanlarda nadir görülmesine karşın, genellikle yaygın kandida sepsisi şeklinde seyreder ve erken tedavi edilmeyenlerde ölümle sonuçlanabilir (44,45).

2.6. Patogenez

Fetus gebelik süresince, annede transplasental yolla bulaşabilecek bir sistemik enfeksiyon hastalığı veya asendan yolla bulaşabilecek bir genitoüriner sistem enfeksiyonu gelişmediği takdirde, membran rüptürü gelişene kadar steril bir ortamda bulunur ve yenidoğanın mikroorganizmalar ile karşılaşması genellikle membran rüptüründen sonra olur (3,4,8).

Yenidoğan sepsisin patogenezi multifaktöriyel olup, intrauterin çevre, konağa ait faktörler, çevresel faktörler ve patojene ait özellikler patogeneizde rol oynar. Yenidoğanların humoral, fagositik ve hücrel immünitesindeki immatürasyon sepsise yatkınlık sağlar. Ayrıca hipoksi, asidoz ve metabolik dengesizlikler neonatal konakçı savunmasını bozar. İmmün sistemin zayıf olması, yenidoğan sepsisini kolaylaştırıcı faktörlerin başında gelir. Fagositoz fonksiyonu her safhada azalmıştır, kemotaksis yeteneği zayıftır, adhezyon, fagositoz, bakterisidal aktivite azalmıştır (8). Yenidoğanlarda kompleman aktivasyonunun klasik ve alterne yollarının fizyolojik defektleri yetersiz bakteriyel opsonizasyon nedenlerinden biridir (46). T lenfosit sayısal yetersizliği yanında, B lenfositlerin plazma hücresine dönüşümünde yetersizlik ve immünglobulin (Ig) düzeylerinde yetersizlik mevcuttur. 32. gestasyon haftasından önce IgG 'nin plasental geçişi yeterli değildir. Enflamasyon ve savunma mekanizmasında rol

oyunayan fibronektin yenidoğanlarda düşüktür. Kemik iliği nötrofil depoları kolayca tükenerek nötropeni gelişebilir. Laktoferrin ve transferin gibi demir bağlayan antibakteriyel proteinler düşüktür. Gram negatif bakterilere karşı opsonizasyonda rol oynayan spesifik bakterisidal antikorlar IgM sınıfından olduğundan ve bu Ig'ler plasentadan geçemediğinden dolayı yenidoğanlar gram negatif enfeksiyonlara yatkındır. Ayrıca metabolik dengesi daha hassas olan yenidoğanda hiper-hipoglisemi, hipoksi, asidoz enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırır (47,48).

Tablo- 2-3'te yenidoğan savunma sisteminin özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 2-3: Yenidoğanın savunma sisteminin özellikleri ⁽⁴⁹⁾

- ✓ Timus haricindeki lenfoid, dokular az gelişmiştir.
- ✓ B lenfositlerin sayısı normal olmasına karşın, özgül antikor yapımı sınırlıdır.
- ✓ T-lenfositlerde migrasyon inhibitör faktör düzeyi yetersizdir.
- ✓ Kompleman düzeyleri erişkindekilerin % 50 – 80'i civarındadır ve aktivasyonu yetersizdir.
- ✓ Kemotaksis ve fagositoz kapasiteleri yetersizdir
- ✓ Yenidoğanın plazmasında Ig A ve Ig M yoktur.
- ✓ Yetersiz hemolitik aktivite vardır.
- ✓ Preterm bebeklerde Ig G düzeyleri düşüktür.

Yenidoğan veya fetus 4 farklı mekanizma ile enfekte olur:

1) Transplasental enfeksiyon: *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*,

Mycobacterium tuberculosis fetusa anne kan dolaşımından geçerek enfeksiyona yol açabilir. Bebeğin bu yolla enfekte olması enderdir (50,51).

2) Assendan yol: Annenin genital traktusunda kolonize olan mikroorganizmalar, rüptüre membranlar yoluyla asendan olarak amniyona ve fetusa ulaşarak enfeksiyona yol açabilirler. Özellikle membranların erken yırtılması veya amniyon sıvısının mekonyumla karışması söz konusu ise bu yol önem kazanır (52,53).

3) Doğum sırasında ve doğum kanalından geçerken enfeksiyon: Doğum sırasında deri, mukoza, konjunktiva, nazofarenks, orofarenks kolonize olur. Organizmanın çoğalmasını izleyerek üst solunum yolu veya diğer odaklardan kana invazyonu gerçekleşir.

Bakteriyeminin ardından enfeksiyonun metastatik odakları ortaya çıkar ve merkezi sinir sistemi, akciğer, dalak, böbrek, kemik gibi organ tutulumu gerçekleşir (51).

4) Postnatal enfeksiyon: Doğumdan sonra hastane veya ev koşullarında göbek, deri ve mukozalardan sistemik dolaşıma geçen bakteriler sepsisemi oluşturabilir (51).

Erken sepsis'e neden olan patojenler genellikle doğum kanalından kazanılır (2,4,5,8). Doğum kanalında çok sayıda aerob ve anaerob bakteri ve fungus mevcuttur. Patojenin doğum kanalından kazanılması çoğunlukla doğum sırasında bazen de doğumdan önce serviks, vajen veya rektumda bulunan mikroorganizmaların asendan yolla intakt veya rüptüre olmuş membranlardan geçerek korioamnionite yol açması ile gerçekleşir (2,8). Korioamnionit EMR'nin ve preterm eyleminin önemli nedenlerinden biridir (2,4,5). Prematüre bebek hem annesinden transplasental yolla Ig G tipi antikorları yeterince kazanamamıştır hem de bebeğin immün sistemi immatürdür. EMR, doğumun membranların açılmasından 18 saatten fazla süre geçtikten sonra gerçekleşmesi, doğum sırasında fazla sayıda vajinal muayene yapılması, özellikle uzun süreli internal fetal monitorizasyon, bakteriyel vajinozis, doğum kanalının GBS'ler ile kolonize olması, üriner sistem enfeksiyonu intraamniotik enfeksiyon riskini artırır (5). ES etkenleri bebeğe hematojen (transplasental) yolla da bulaşabilir (2,4,5,8,9).

Geç sepsis'e neden olan mikroorganizmalar ise doğum kanalından veya bebek doğduktan sonra hastane ortamından, evde veya toplumda anneden veya çevredeki diğer kaynaklardan kazanılabilir (2-4,5,8,9).

2.7. Klinik bulgular

Yenidoğan sepsisinde semptom ve bulgular genellikle nonspesifiktir. İyi gitmekte olan bir yenidoğanda saptanan anormal bir bulgu sepsis belirtisi olabilir. Yenidoğanın aktivitesinin azalması, genel durum bozukluğu ve iyi emmeme ilk fark edilen bulgulardandır. En sık görülen bulgular ise letarji, vücut ısısı dengesizliği, abdominal distansiyon olup, apne, konvülziyon, hipotansiyon ve şok tehlikeli bulgularındandır (54). Sepsis, kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, hematolojik, metabolik, nörolojik ve respiratuar hastalıklarla sıklıkla karışır (4,33).

Bazen bir sisteme özgü bulgular görülebilirken sıklıkla multisistemik bulgular tabloya hakim olur. Sepsis bulguları çok değişken olabilir. Tuttuğu sistemlere göre klinik bulgu verir.

Isı değişiklikleri: Sepsisli yenidoğan bebeklerin üçte ikisinde vücut sıcaklığında değişiklik (ateş veya hipotermi) saptanır (1). Çevresel etkiler ve ateşi olan bir anneden doğan bebekteki ilk 1-2 saat içindeki ateş dışlandıktan sonra, ateşin $< 36^{\circ}\text{C}$ veya $> 37.8^{\circ}\text{C}$ olarak bir saatten fazla devam etmesi, aksi kanıtlanana kadar enfeksiyon lehine düşünülmelidir. Term bebeklerde ateşe daha sık rastlanırken, pretermiler genelde hipotermiye daha yatkındırlar (55).

Kardiopulmoner bulgular: Taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller dolum zamanında uzama (>3 sn), aritmiler ve hipotansiyon (genelde geç ortaya çıkar), şok görülebilir. Respiratuvar distress sendrom (RDS), septik yenidoğanların %90'ında görülen en önemli semptomdur. Apne, taşipne veya oksijen ihtiyacında artmadan mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ağır RDS bulguları olabilir. İlk 24 saatte veya özellikle 1. haftadan sonra ortaya çıkan apnede sepsis düşünülmelidir. Çekilmeler, burun kanadı solunumu ve inlemeler de sepsise işaret edebilir (38,56,57).

Gastrointestinal sistem bulguları: Batın distansiyonu, emmede zayıflık, gastrik residü, dışkıda gizli kan, kusma, ishal, ileus bulunabilir. Hepatomegali genelde intrauterin başlayan sepsislerde görülen bir bulgudur. Hem eritrosit yıkımına hem de bakteriyel endotoksinlere bağlı karaciğer disfonksiyonundan kaynaklanan direkt ve indirekt hiperbilirubinemi görülebilir (57).

Santral sinir sistemi bulguları: Letarji, tiz sesle ağlama, konvülziyon irritabilite, hipo veya hipertoni, huzursuzluk, fontanel bombeliği, tremor, hiporefleksi gibi bulgular saptanabilir.

Deri bulguları: Siyanoz, cutis marmoratus, solukluk, peteşi, purpura ve sklerem gibi bulgular ortaya çıkabilir. Sarılık sepsisli bebeklerin yaklaşık 1/3'ünde görülür (2). Selülit, impetigo, furonkülozis, papüler lezyonlar (Listeriozis), vasküler lezyonlar (*Pseudomonas*) ve ekzfoliyatif dermatit sepsiste görülebilen deri bulgularıdır (2).

Metabolik bulgular: Metabolik asidoz, kan şekerinin denge bozukluğu (hiper-hipoglisemi) atakları görülebilir.

Asemptomatik yenidoğanlarda sepsis olasılığı çok düşüktür. Septik yenidoğanların %90'ında yukarıdaki belirtilerden en az bir tanesi vardır. Çoğunluğunda da üç veya daha fazlası bulunur.

Erken sepsiste genellikle birden fazla organ veya sisteme ait bulgular görülürken, geç sepsis ve çok geç sepsisli bebeklerde enfeksiyon bulgular multisistemik veya fokal (pnömoni, omfalit, septik artrit, osteomyelit) olabilir (2,4,8).

Ayrıca artrit veya osteomyelit gelişenlerde ilk bulgu, ilgili ekstremiteyi hareket ettirememesi veya hareket esnasında ağlama olabilir (55,57).

Başlangıç döneminde genelde bir sisteme ait ve sınırlı semptomlar görülürken daha geç dönemlerde kardiyak, respiratuar, renal yetmezlik, pulmoner hipertansiyon, şok, karaciğer disfonksiyonu, serebral ödem ve tromboz, adrenal hemoraji ve/veya yetmezliği, kemik iliği disfonksiyonu (anemi, trombositopeni, nötropeni) ve yaygın damar içi pıhtılaşma tablosu görülebilir.

2.8. Tanı

Yenidoğan sepsisinde vaka atlanmaması ve erken tanı konulması hem bebeğin yaşatılması hem de sekellerin önlenmesi açısından önemlidir (3,33).

Sepsiste tanı, klinik ve laboratuvar düzeyinde değerlendirilmelidir. Klinik bulguları açısından sepsis düşündüren, anlamlı kültür pozitifliği olmayan ancak yardımcı laboratuvar teknikleri pozitif olan bebekler "Klinik Sepsis", beraberinde bakterinin santral bir vücut sıvısından izolasyonu olan bebekler "Kültür pozitif kanıtlanmış sepsis" olarak kabul edilir (58).

Yenidoğanda sepsis için optimal tanı stratejilerinin tanımlanması zordur. Sepsis tanısı için yapılması gereken, klinik ve laboratuvar bulgularını birlikte değerlendirilerek karar vermektir. Bu yüzden sepsis tanısında kullanmak üzere bir takım klinik ve laboratuvar bulgularının kombine olarak kullanıldığı skorlama sistemleri mevcuttur.

Bu sistemlerden biri, özellikle riskli bebekler için kullanılan EMR'li yenidoğanlarda sepsis skorlamasıdır. Bu skorlama sistemine göre 3 ve üzerinde puan alan bebekler sepsis kabul edilerek tedavi başlanır (59,60).

Tablo 2-4: EMR'li bebeklerde skorlama ⁽⁵⁹⁾

PUAN	0	1	2
Gebelik haftası	> 37 hafta	34-37 hafta	< 34 hasta
APGAR skoru	> 7	5-7	< 5
Annede korioamnionit veya bebekte midede lökosit	yok	Var	
EMR süresi *		1 gün	2 gün

* Rüptür sonrası geçen her gün için 1 puan verilir.

- Toplam puan 3 ve üzeri ise tam kan sayımı, periferik yayma yapılır, C-reaktif protein (CRP), kan kültürü alınır
- Erken sepsis tedavisi başlanır.
- Antibiyotik başlanan bebeklerde 6. saatte akciğer grafisi çekilir.

- Ampirik başlanan antibiyotiğe 2-3 gün devam edilir ve daha sonra tekrar değerlendirilir.

Sepsis olgularına klinik yaklaşım sağlayan yöntemlerden biri olan “Töllner sepsis skorumu sistemi”dir. Bu skorumu sistemine göre; 5 puan altı (0-4) sepsis şüphesi olmayan yenidoğanları, 5-10 puan sepsis şüphesini, 10 puan üzeri ise olası sepsise işaret eder (61).

Tablo 2-5: Töllner sepsis skorumu sistemi ⁽⁶¹⁾

PUAN	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	yok		orta	belirgin
Periferik dolaşım bozukluğu	yok		bozuk	belirgin
Hipotoni	yok	orta	belirgin	
Bradikardi	yok	var		
Apne	yok	var		
Respiratuar distress	yok	var		
Hepatomegali	yok	> 4cm		
GİS bulgusu	yok	var		
Lökosit sayısı	yok	lökositoz		lökopeni
Sola kayma	yok		orta	belirgin
Trombositopeni	yok		var	
Metabolik asidoz	normal	>7.2	>7.2	

Tanısal testler spesifik ve non-spesifik tanısal testler olarak ikiye ayrılır.

Sepsisten şüphelenilen bir bebekte spesifik tanı testleri bir patojenin vücut sıvılarında varlığını göstermek, nonspesifik sepsis tarama testleri ise enfeksiyon riskini değerlendirmek için kullanılır (33).

Sepsis tanısı için bir patojenin vücut sıvılarından izolasyonu, standart ve spesefik yöntemdir.

2.8.1. Spesifik Tanısal Laboratuar Testler:

1. Kan kültürü: Sepsis tanısında “Altın standart”, bir veya daha fazla kan kültüründe bir patojen mikroorganizmanın (bakteri veya fungus) üretilmesidir (2,5,62). Bu nedenle, olası sepsis tanısı ile antibiyotik kullanımına başlanmadan önce, mutlaka kan kültürü için örnek alınmalıdır.

Yenidoğan sepsisinde kan kültürü üremelerinde ve tanıda önemli noktalar şunlardır:

1) Kan kültür örnekleri, kolonizasyon ve kontaminasyon riskini azaltmak için, katı sterilite kurallarına uyularak periferik damarlardan alınmalıdır. Göbek arter ve veni (kateter ile), femoral damarlar ve topuktan alınan kapiller kan örnekleri ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır.

2) Alınacak kan miktarı önemlidir. Minimum olarak 0,5 ml alınması önerilmekte, ancak 1 ml ve daha fazla miktarda alındığında kan kültürünün duyarlılığı artmaktadır.

3) Tek başına kateterden alınan örnekler sepsisi, kateter ilişkili sepsisi ya da kontaminasyonu ayırt etmekte yetersizdir. Bu nedenle, eş zamanlı olarak hem kateter içinden hem de periferik damardan örnek alınmalıdır.

4) İlk 48 saatte elde edilen pozitif kültür sonuçlar için verilen oranlar % 54,7-98 arasında değişmektedir (63).

5) Kan kültüründe üretilen mikroorganizmaya ait, koloni sayısı, kontaminasyon ile gerçek enfeksiyon ayırımında yardımcı olsa da, KNS’un etken olduğu sepsis olgularında koloni sayısı düşük olarak bulunmuştur. Bu nedenle, kontaminasyon ayırımında koloni sayısı, güvenli bir metod değildir (64).

6) Aynı hastada farklı bölgelerden alınan birden fazla kan örneklerinde aynı mikroorganizmanın üremesi, enfeksiyon ile kontaminasyonun ayırımında çok daha güvenilir kabul edilmektedir.

7) İntrapartum antibiyotik kullanımı kültürde üreme oranını azaltmaktadır.

Kan kültürü alınması önerilerinin özellikle prematüre yenidoğanlarda gerçekleştirilmesi çok güçtür. Tanı için yapılan laboratuvar incelemeleri, gerekenden fazla girişime sebep olduğu takdirde amaçlanan fayda zarara dönüşebilmektedir. Dolayısıyla, yapılması gereken, en az zarar ile en duyarlı sonucu verecek kan kültürü yönetimini kullanmak. Sonuç olarak, kesin tanı için şart olan kan kültürü incelemesinde bile, alınması önerilen yer, sayı ve alınması gereken kan miktarı halen kesin olarak bilinmemektedir. Bu nedenlerle yenidoğan sepsisinde pozitif kan kültürü tanı koydurur ancak negatif kan kültürü sepsis tanısını ekarte ettirmez (65).

2. BOS (Beyin omurilik sıvısı) incelenmesi ve kültürü: Genel olarak sepsisli yenidoğan bebeklerin %20-25'inde sepsise menenjit eşlik eder. Bu nedenle erken, geç veya çok geç başlangıçlı yenidoğan sepsisinden şüphelenilen tüm bebeklere (kan kültürü pozitif olsun veya olmasın) LP (lomber ponksiyon) yapıp, BOS incelenmesi ve kültürü yapılması tartışmalıdır. Bunun için LP, kan kültürü pozitif, sepsis kliniği olan ve/ veya menenjit bulguları (letarji, konvülziyon, apne, fontanel bombeliği, hipotansiyon) olanlara yapılmalıdır (4,33,39).

BOS'ta hücre sayımı, hücre tipi tayini, biyokimyasal incelemeler, gram ve Wright boyama yapılır, kültür alınır. Menenjit tanısı: mikroorganizmanın BOS kültüründe üretilmesi, BOS'ta lökosit sayısının 20'nin üzerinde ve polimorf nüveli lökosit (PMNL) hakimiyeti olması, BOS gramda bakterinin saptanması ve hipoglikoraji (BOS glukozunun 40 mg/dl'nin altında ve ya BOS glukozunun kan glukozunun %50'sinin altında olması) gibi kriterlerinden en az ikisinin pozitif saptanması ile konulur (66).

Beyin omurilik sıvısının kültürü menenjit tanısında güvenilirdir. Çünkü kana göre bakteriyel yoğunluk daha fazla, engelleyici proteinler daha azdır ve kültürler 72 saat içinde sonuçlanır. Ancak kültür-negatif menenjit; antibiyotik alanlarda, beyin absesinde veya *Mycobacterium hominis*, *U. urealyticum* gibi atipik etken varlığında ve virüs (*Enterovirus*, *Herpes simplex virus* (HSV)) enfeksiyonlarında görülebilir (8,33,67).

3. İdrar kültürü: Anatomik bir yatkınlık yok ise, erken yenidoğan sepsisinde idrar kültüründe üreme oranı düşüktür. Ancak, geç yenidoğan sepsisinde, fokal enfeksiyon odağı olarak mutlaka idrar yolu enfeksiyonu araştırılmalıdır. Torba ile alınan idrar kontaminasyona açık olduğu için sonuçlarına fazla güvenilmemelidir. İdrar kültürü örneği, kontaminasyon riskini ve tetkik tekrarını azaltmak için, suprapubik aspirasyon tekniği ya da kateter ile steril şartlarda alınmalıdır (67).

4. Trakeal aspirasyon kültürü: Trakeal aspirat kültürleri entübe bebeklerde pnömoniyi düşündüren klinik tablo varsa veya sekresyonların miktarı ve özelliğinde değişiklik olursa alınmalıdır. Ventile edilen bebek septik ise kan kültürü ile benzer mikroorganizma yakalama şansı yüksektir (67).

5. Diğer kültürler: Hastanın klinik bulguları ve yapılan fizik muayenesine göre kültür alınmalıdır. Yüzeysel sürüntü kültürlerinin kolonizasyon hakkında bilgi verebilmelerine rağmen, yenidoğan sepsisi tanısındaki değerleri sınırlıdır. Eklem enfeksiyonu şüphesi varsa eklem aspirasyonu yapılabilir. Doğumdan hemen sonra alınan mide aspirat kültürleri amnion sıvısının enfeksiyonunu gösterse de yenidoğan sepsisini göstermez. Dış kulak yolu ve göbek çevresinden alınan kültürlerde üreme olması ise ancak anne kaynaklı enfeksiyonu düşündürür (55,57,68).

6. Bakteriyel antijenlerin tayini: Grup B streptokok, *Neisseria meningitidis*, *H.influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* için testler geliştirilmiştir. Vücut sıvılarında bakteri hücre duvarı veya kapsüler karbonhidrat antijenlerini gösterilmesini sağlar. Bu amaçla counter immünoelektroforez ve lateks aglütinasyon testleri kullanılır. Bu testin sensitivitesinin %67, pozitif prediktif değerinin ise % 56 olduğu gösterilmiştir. GBS antijeni saptama dışında yenidoğan pratiğinde kullanımları sınırlıdır. Kan kültürü kadar duyarlı olmamaları ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmeleri sebebiyle de fazla kullanılmamaktadırlar (57,68).Bu nedenle bu test tanımlayıcı bir diagnostik test olma kriterlerini karşılayamamaktadır (68).

2.8.2. Nonspesifik Yardımcı Tanısal Testler:

Tarama testleri (nonspesifik enflamasyon belirteçleri) ideal olarak mevcut sepsisi kaçırmamalı (yüksek sensitivite), sepsis olmadığında sepsisi ekarte ettirebilmelidir (yüksek negatif prediktif doğruluk) (5,33,62). Ancak hiçbir tarama testi enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip değildir (3,4,5,33,62). Bu nedenle sonuçta sepsis tanısı koymak ve ampirik tedavi başlamak için klinik değerlendirme yapılır (3,4,5,33). Bununla birlikte tarama testleri antibiyotik tedavisinin başlanmasına ve kesilmesine karar vermede yardımcıdır (5,33,62). Sepsis düşünülen bir yenidoğanda mutlaka tam kan sayımı yapılmalı ve bir akut faz reaktanı (genellikle CRP) düzeyi seri olarak takip edilmelidir.

1. Tam kan sayımı komponentleri:

- **Beyaz küre (BK) göstergeleri** (total BK sayısı, periferik yayma incelemesinde absolü nötrofil sayısı [ANS], immatür/total nötrofil oranı (I/T) ve immatür nötrofil sayısı) en sık başvurulanan testlerdir (4,5,33). Özellikle total BK sayısının normal değerlerinin alt ve üst sınırları oldukça geniştir ve BK sayısı bebeğin gebelik yaşı, kan örneğinin alınma zamanı ve yeri (venöz, kapiller veya arteriyel) ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (3,5,33,69). Periferik yaymada immatür nötrofillerin doğru olarak sayılması da değerlendirmeyi yapan kişinin bilgi ve tecrübesine bağlıdır (5,33,62,69). Doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinde tam kan sayımı komponentlerinin enfekte bebeğin belirlenmesi açısından sensitivitesi düşüktür (5). Bu nedenle BK ile ilişkili göstergelerin değerlendirilmesi amacı ile ilk örneklerin doğumdan birkaç saat sonra alınması, doğumdan hemen sonra kan alınmış bebeklerde ise yaşamın 12-24. saatinde ikinci kez kan alınarak testlerin tekrarlanması önerilmektedir (5).

-**Trombosit sayısı:** Yenidoğan sepsisinin özgün olmayan ve geç bir bulgusudur. Umbilikal kateterler, asfiksi, mekanik ventilasyon, mekonyum aspirasyonu, kan değişimi ve nekrotizan enterokolit (NEK) gibi sepsise yol açabilen durumlarda kültürler negatif olsa bile tek başına trombositopeni görülebilir. Maternal trombositopeni ve hipertansiyonda da trombositopeni gelişebilir. Bu nedenlerden dolayı, trombosit sayımı yenidoğan sepsisi tanısında çok güvenilir değildir (39,57,70).

2. Akut faz reaktanları:

Enfeksiyon veya doku hasarına karşı hızlı cevabın bir parçası olarak esas olarak karaciğerde yapılan endojen peptidlerdir (25). Bu proteinler hepatositlerin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden serum düzeylerinin yükselmesi en az bir kaç saat almaktadır (6).

Bebeklerde CRP, fibrinojen, seruloplazmin, fibronektin, prealbumin, haptogloblin, serum amiloid A (SAA), prokalsitonin (PCT), orosomukoid, lipopolisakkarid bağlayıcı protein, α 1-antitripsin, laktoferrin, neopterin, inter- α inhibitor proteinler, granüosit koloni stimule edici faktör (G-CSF), antitrombinin de aralarında olduğu çok sayıda akut faz reaktanı ile çalışmalar yapılmıştır (2,4,5,8,33,62,69). Bir enflamatuar uyarıdan sonra serum düzeyleri en önce (birkaç saat sonra) artan akut faz reaktanları CRP, PCT ve SAA'dır (5,69).

-Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'ndaki artış, fibrinojen düzeyinin artması ile ilişkili olarak daha geç dönemde görülür ve ESH'nin sensitivitesi düşüktür (5). Coombs pozitif hemolitik anemisi olan bebeklerde ESH'de belirgin artış olacağı göz önünde bulundurulmalıdır (5).

-C-Reaktif protein (CRP) yenidoğan sepsisinde en iyi çalışılmış akut faz reaktandır (5,69). Yenidoğanlarda serum CRP düzeyini yükselten ana etken enfeksiyon olmakla birlikte maternal ateş, EMR, fetal distres, zor doğum, vakumla doğum ve perinatal asfiksi gibi bazı faktörler sistemik enfeksiyon olmaksızın CRP düzeyinde artışa neden olabilir ve bu nedenle CRP'nin erken sepsis için spesifitesi düşüktür (4,33,69). CRP enflamatuvar uyarının başlamasından 4-6 saat sonra salınır, 24-48. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır (33). Yenidoğanda normal serum CRP düzeyinin üst sınırı olarak sıklıkla 1 mg/dl veya 5 mg/dl önerilmektedir (4,33). Seri ölçümleri (12-24 saat arayla) yapıldığında artmış CRP yenidoğan enfeksiyonunu belirlemede en yararlı yöntemdir (5,33). Seri CRP ölçümlerinin negatif prediktif doğruluğu yüksek olduğundan CRP düzeyleri antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar verilmesinde de yardımcıdır (5).

- Prokalsitonin (PCT)'nin ölçümünün sepsiste tarama testi olarak kullanılmasını öneren çalışmalar vardır (3,33,62). PCT bakteri endotoksinleri ile temastan 4 saat sonra artmaya baslar, 6-8. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır ve en az 24 saat yüksek düzeyde kalır (69). PCT düzeyinin 8,1 mg/dl'nin üzerinde bulunmasının sepsis tanı kriteri olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (1). Serum PCT düzeyi, CRP düzeyinden daha önce artar da PCT'nin doğum sonrası fizyolojik olarak hızla artması erken sepsis tanısı için PCT'nin değerini kısıtlamaktadır (3,62,69). Ayrıca doğum asfiksisi, intrakranial kanama ve hipokseminde de serum PCT konsantrasyonlarında artış olabilmektedir (62). PCT düzeyi erken sepsiste olduğu gibi geç sepsiste de artar (69).

-Serum amiloid A (SAA) seviyesinde sepsisin başlamasından 8-24 saat sonra belirgin bir artış görülür (69). Vajinal doğumun SAA düzeyinde geçici bir artışa neden olması nedeniyle erken sepsis taramasında elde edilen SAA değerinin yorumlanmasını zorlaştırabileceği ancak geç sepsis için SAA'nin CRP'den daha güçlü bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (69).

3. Sitokinler: Enflamatuvar cevabı regüle eden protein, glikoprotein ve lipidlerdir (5). Sepsisli bebeklerin kanında interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-

8), tümör nekrozis faktör-[alfa] (TNF-[alfa]), solubl IL-2 reseptör, solubl intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), solubl TNF-[alfa] reseptör, E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve G-CSF'nin de aralarında bulunduğu çok sayıdaki sitokin artmış olduğu gösterilmiştir (1-3,5,33,62). Bazı sitokinlerin yenidoğan sepsisinin araştırılmasında oldukça yararlı oldukları saptanmıştır (1-3,33,62). Bunlar arasında en ümit verici olanlardan biri IL-6'dır (3,6). IL-6 düzeyinin 70 pikogram/ml'nin üzerinde bulunmasının sepsis tanı kriteri olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (1). Bakteri ürünlerine maruz kalındıktan sonra IL-6 hızla artar ve CRP'den önce yükselir (62). Ancak IL-6'nin doğum sonrası düzeylerinde fizyolojik dalgalanmalar olduğu, doğum sonrası ilk 48 saat içerisindeki düzeyinin gebelik yasından etkilendiği, doğum sonrası sensitivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (3). Antimikrobiyal tedavi başladıktan sonra enflamatuvar cevap azaldıkça IL-6 düzeyi hızla (genellikle 24 saat içerisinde) normal düzeylerine döner (5,62). Bu nedenle IL-6'nin sensitivitesini yükseltmek için CRP gibi "geç" ve daha spesifik bir belirteç ile birlikte kullanılması gerektiği düşünülmektedir (62). Dolaşımdaki IL-8 düzeyleri gebelik yasından ve bebeğin postnatal yaşından etkilenmemektedir (62).

4. Hücre yüzey antijenleri: Akim sitometrik analiz ile hücre yüzey antijenleri belirlenebilmektedir (69). Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında aktive lökositlerde CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonu artar (62,69). Nötrofillerin mikrobiyal ürünler ile temasını izleyen birkaç dakika içerisinde ekspresyonu belirgin olarak artabildiğinden CD11b'nin "erken" uyarı belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (62). Nötrofil veya monosit CD11b/CD18'inin günlük ölçümünün sepsis için klinik şüphe uyanmadan önce vakaları tanımlayabileceği bildirilmiştir (71). Prematüre ve matür bebeklerde bakteriyel enfeksiyona cevap olarak ekspresyonunda belirgin artış olan CD64'un erken ve geç yenidoğan sepsisi tanısı için sensitivitesinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (62,69,72,73). Hücre yüzey belirteçleri için alınan kan örnekleri laboratuara buz içinde iletilmeli ve apoptozisi ve antijenlerin azalmasını önlemek için derhal çalışılmalıdır (62,69).

Sitokinler ve lökosit yüzey antijenlerinin ölçümü; testlerin sensitivitesinin düşük olması, tanı koydurucu sınırların belirlenememiş olması, ileri teknoloji gerektirmeleri gibi nedenlerle rutin olarak önerilmemektedir (4,5,33,62).

5. Bakteri genomlarının ölçümü: Son yıllarda erken ve geç sepsis tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile bakteriyel 16S ribozomal ribonükleik asit (rRNA) gen tayininin yararlı olabileceği bildirilmektedir (1,33,69). PCR'nin kan kültürüne göre avantajları hızlı (birkaç saat içinde) sonuç elde edilebilmesi ve 0.2-0.3 ml kadar az kan volümü ile tanı konulabilmesidir (69).

6. Radyolojik incelemeler: Sepsis şüphesi taşıyan her bebekte akciğer grafisi çekilmelidir. Abdominal bulguların varlığında veya üriner enfeksiyon şüphesinde karın grafisi ve abdominal ultrasonografi düşünülmelidir. Kemik grafileri erken fazdaki kemik ve eklem enfeksiyonları için faydalı değildir.

2.9. Ayırıcı Tanı

Yenidoğan sepsisin ayırıcı tanısı kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, hematolojik, metabolik, nörolojik ve solunum yolu hastalıkları ile yapılmalıdır. Bu hastalıkların başlıca olanları aşağıda sıralanmıştır:

Kalp hastalıkları: Konjenital kalp hastalıkları, persistan pulmoner hipertansiyon, miyokardit.

Solunum yolu hastalıkları: Respiratuar distress sendromu (RDS), aspirasyon pnömonisi, akciğer hipoplazisi, trakeoözefagial fistül, yenidoğanın geçici takipnesi.

Gastrointestinal hastalıklar: Spontan gastrointestinal perforasyon, gastrointestinal sistemin yapısal anomalileri, nekrotizan enterokolit.

Hematolojik hastalıklar: İmmün trombositopeni, immün nötropeni, ağır anemi, malignensiler (konjenital lösemi), herediter kanama diyatezleri, purpura fulminans, adrenal kanama.

Nörolojik hastalıklar: İntrakranial kanama, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), annenin ilaç bağımlılığı.

Metabolik hastalıklar: Doğuştan metabolizma hastalıkları (üre siklus defektleri, organik asidemiler, galaktozemi), hipoglisemi, adrenal yetmezlik (2,8,55,70).

2.10. Tedavi

2.10.1. Antibiyotik tedavisi

Bebekteki klinik bulgu ve semptomlar ile yenidoğan sepsisinden şüphelenildiğinde tanıya yönelik tetkikler yapıldıktan ve kan kültürü ve gerekli görülen diğer kültürler alındıktan sonra hemen antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (2,4,5,33,74).

Erken sepsis riski çok yüksek olan asemptomatik bir bebeğin kültür sonuçları beklenir ve klinik takibi yapılırken, bebeğe ampirik antibiyotik tedavisi başlanması gerekebilir (33). Şüpheli vakalarda antibiyotik tedavisini hemen başlamak, tedaviye başlamamaktan daha zararsız ve makul bir yoldur. İki veya üç günlük ampirik antibiyotik tedavisinden sonra, kültür ve antibiyogram sonucuna göre seçilecek antibiyotikler tekrar düzenlenir veya tamamen kesilebilir. Klinik bulguları iyi olan bebekte kültürde üreme olmazsa antibiyotik tedavisi kesilmelidir (55).

Tedavide kullanılacak antimikrobiyal ajanlar yenidoğanın özellikleri (gestasyon yaşı, postnatal yaşı, risk faktörü), enfeksiyon bulgularının başladığı ortam (hastane veya toplum), mikroorganizma ile ilgili özellikler (lokal görülme sıklığı, antibiyotiklere duyarlılığı), antibiyotik ile ilgili özellikler santral sinir sistemine (SSS) penetrasyonu, güvenlik profili, yenidoğanda kullanımı) ve varsa enfeksiyon odağı göz önüne alınarak seçilmelidir. Antibakteriyel spektrumun genişletilmesi, antibiyotiklerin sinerjistik etkilerinden yararlanılması için ikili antibiyoterapi başlanmalıdır. Tek antibiyotik kullanıldığında dirençli suşların ortaya çıkma olasılığı artar. Aynı zamanda tek bir antibiyotikle sağlanan bakterisidal aktivitenin daha yüksek dozlarda olması, yüksek doza bağlı toksisite riskini de arttıracaktır. Yenidoğanda böbrek ve karaciğer immatür olduğu için antibiyotikler özenle seçilmelidir (2,3,5,33,55).

Erken sepsisin ampirik tedavisinde olası gram pozitif ve gram negatif patojenlere karşı etkili olması beklenen bir antibiyotik kombinasyonu uygulanmalıdır. Erken sepsise en sık neden olan patojenler GBS ve *E. coli* olduğundan; stafilokoklar, hastaneden kazanılmış çoklu ilaç direncine sahip gram negatif bakteriler, anaerob bakteriler ve funguslar erken sepsisin nadir etkenleri olduklarından erken sepsis için ampirik tedaviye ampisilin ve bir aminoglikozit (gentamisin veya amikasin) ile başlanmalıdır (2,4,5,8,33). Ampisilin GBS'ler, *L. monocytogenes*, proteus suşlarına,

enterokokların çoğuna ve *E. coli* suşlarının yaklaşık olarak yarısına, aminoglikozidler ise bazı "*Enterobacteriaceae*" türlerine (*E. coli*, *Klebsiella*, enterobakter ve proteus suşlarının çoğuna) ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)'ya karşı etkilidir (2,5). Aminoglikozitler ototoksik ve nefrotoksik ilaçlardır. Yenidoğan sepsisi tedavisinde kullanılabilecek sefotaksim dahil üçüncü kuşak sefalosporinlerin toksik etkileri aminoglikozitlere göre daha az olmakla birlikte dirençli bakteri suşlarının gelişimini önlemek için sepsisinin ampirik tedavisinde rutin olarak üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanılması önerilmemektedir (4,5,8). Sefotaksimin kullanıldığı kombinasyon ile aminoglikozitlerin kullanıldığı kombinasyonlara göre serum ve BOS'da daha yüksek bakterisidal konsantrasyonlar sağlandığı için bakteriyel menenjit varlığında ampisilin ve aminoglikozit kombinasyonu yerine ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir (8). Sefotaksim aminoglikozitlere dirençli Gram negatif bakteriler için de uygun bir alternatiftir. Ancak sefalosporinlerin hiçbiri enterokoklara ve *L. monocytogenes*'e karşı etkili değildir ve hiçbir sefalosporin yenidoğan sepsisinin ampirik tedavisinde kesinlikle tek başına (ampirik monoterapi ajanı olarak) kullanılmamalıdır (2,5,8). Erken sepsis için başlanan ampisilin ve aminoglikozit kombinasyonu ile tedavi süresi (kanıtlanmış veya klinik sepsiste) 7-10 gün olmalıdır (2,4,5,8). Klinik bulguları sepsisle uyumlu olan bir bebekte, bir kan kültüründe üreme olmaması durumunda bebeğin tanısının sepsis olduğu kabul edilerek gerekli tedavi tamamlanmalıdır (5). Tedaviye yanıt bebeğin semptom ve bulgularına ek olarak laboratuvar tetkikleri ile de takip edilmelidir. Tedaviye başladıktan sonraki 24-48 saat içerisinde bebeğin semptom ve bulgularında düzelme olması, BK sayısı, I/T nötrofil oranı ve CRP düzeylerinin tedavinin 48-72. saatine kadar normalleşmeye başlaması tedaviye uygun yanıt alındığını gösterir (33). Kan akımı enfeksiyonlarında tedaviye başladıktan 24-48 saat sonra alınan kan kültürü negatif olmalıdır (8). Kültür sonuçlarına göre kullanılan antibiyotiklerde değişiklik yapılması gerekebilir (4,5,8). *L. monocytogenes* için tek başına ampisilin ve GBS için penisilin veya ampisilin uygun ilaçlardır (2,4,5,8). Gram negatif enterik bakterilerle gelişen sepsiste ampisilin ile birlikte bir aminoglikozit veya üçüncü kuşak bir sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) kullanılmalıdır (8).

Ampisilin ve bir aminoglikozitle tedavi "dışarıdan" yatırılan (toplum kaynaklı) ve belirli bir enfeksiyon odakları olmayan geç sepsisli bebekler için de uygundur (2,4). Bu bebeklerde önerilen tedavi süresi yine 7-10 gündür (2,4).

Hastanede yatan bebeklerde gelişen nozokomiyal enfeksiyonların etkenleri genellikle stafilokoklar, bazı "*Enterobacteriaceae*" türleri, pseudomonas türleri, enterokoklar ve kandida türleri özellikle de *Candida albicans*'tir (2,8,75). Bu nedenle hastanede yatan bebeklerde gelişen geç sepsiste vankomisin ile birlikte gentamisin (veya amikasin) veya vankomisin ile birlikte seftazidim başlanmalı, tedavi süresi 10-14 gün olarak planlanmalıdır (2,4). Vankomisin, metisiline dirençli olanlar ile birlikte koagülaz negatif stafilokoklara ve *S. aureus*'a, yanı sıra GBS'lere, enterokoklara ve *S. viridans*'a etkilidir (4). *Pseudomonas* sepsisinde piperasilin, tikarsilin, karbenisilin veya seftazidimden biri bir aminoglikozit ile birlikte kullanılmalıdır (5,8). Anaerob enfeksiyonlarda klindamisin, piperasilin veya metronidazol tedavi ilaçları arasında yer almalıdır (2,4,8). Sistemik fungal enfeksiyonlar için başlıca risk faktörleri prematürelilik, çok düşük doğum ağırlığı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, invazif işlemler ve parenteral hiperalimentasyondur (2,4,8,75). Yenidoğanda sistemik fungal enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç amfoterisin B'dir (2,4,8,75). Geç sepsiste de tedaviye yanıt klinik bulgular ve tarama testleri (BK göstergeleri ve CRP düzeyleri) ile takip edilmelidir. Antimikrobiyal tedaviye başlandıktan 24-48 saat sonra kan kültürü alınarak bakteriyeminin düzelip düzelmediği kontrol edilmelidir (33).

Bakteriyel menenjitin yenidoğan döneminde en sık görülen etkenleri GBS'ler ve *E. coli*'dir. Bu iki bakteri yenidoğan menenjitlerinin yaklaşık olarak %70'inin nedenidir (5). Gram negatif enterik basiller, *L. monocytogenes* ve enterokoklar da önemli menenjit etkenleridir. *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *S. epidermidis* de yenidoğanda menenjitin nedeni olabilir (5). Erken menenjitlerde ampisilin ile birlikte sefotaksim veya ampisilin ile birlikte gentamisin önerilir (2,4,33). Geç menenjitlerde de aynı tedavi protokolü uygulanmalıdır (4). Geç menenjitler için alternatif tedavi bir aminoglikozitin eklenmesi ile veya aminoglikozit eklenmeden, vankomisin ile birlikte sefotaksim (veya seftazidim) tedavisidir (67). Spesifik patojen saptandığında ve antibiyotik duyarlılık sonuçları öğrenildiğinde antimikrobiyal tedavi uygun şekilde düzenlenmelidir. GBS ve *L. monocytogenes* menenjitlerinde ampisilinin tek başına veya gentamisin ile birlikte kullanılması, *E. coli* ve diğer "*Enterobacteriaceae*" türleri ile gelişen menenjitlerde sefotaksimin tek başına veya bir aminoglikozitle birlikte kullanılması önerilir (4,5,67).

P. aeruginosa menenjiti seftazidim ve aminoglikozit ile tedavi edilmelidir (8,67). Enterokok menenjiti için ampisilin ve bir aminoglikozit, enterokok ampisiline dirençli

ise vankomisin ve gentamisin kullanılmalıdır (67). Yenidoğan menenjitinde tedavi suresi 14-21 gündür (2,4,8,67). Tedavi suresi kanıtlanmış gram pozitif bakteriyel menenjitlerde en az 14 gün, gram negatif bakterilerle gelişen menenjitlerde en az 21 gün olmalıdır (2,5,8,67).

Yaşamın ilk 7-10 gününde gelişen pnömoni için ampisilin ve bir aminoglikozit kombinasyonu veya ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu uygulanmalıdır (8). Nozokomiyal pnömonide ampirik olarak vankomisin ve üçüncü kuşak bir sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) kullanılmalıdır (2,8,33).

Kemik ve eklem enfeksiyonlarında 3 -6 hafta sureyle vankomisin ve gentamisin veya vankomisin ve sefotaksim ile kombine tedavi önerilir (2,4).

Çoklu ilaç direncine sahip gram negatif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda meropenem, imipenem, sefepim veya siprofloksasinin kullanılması gerekli olabilir (2).

2.10.2. Destek ve yardımcı tedavi

Sepsiste destekleyici tedavi çok önemlidir. Hastanın beslenmesi sürdürülmeli, elektrolit ve glukoz düzeyleri normal sınırlarında tutulmalı, asidoz ve hipovolemi önlenmeli, sok erken tanımlanarak derhal tedavi edilmelidir (2,4,8).

Hipoksi düzeltilmeli, gerektiğinde solunum cihazı kullanılmalıdır (2,4,8,33).

Konvülsiyon varsa antikonvülsif tedavi uygulanmalı ve konvülsiyon nedeni bulunmalıdır.

Dissemine intravasküler koagülasyon gelişmişse taze donmuş plazma, trombosit veya eritrosit süspansiyonu verilmelidir (4,8,33).

Adrenal yetmezlik durumunda kortikosteroid kullanılmalıdır (8).

Prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde enfeksiyon veya sepsis profilaksisi için rutin intravenöz immünglobülin (IVIG) uygulaması önerilmemektedir (2,4,34,76). Yenidoğan sepsisinde IVIG tedavisinin yararlı olduğu yönünde bulgular varsa da, IVIG tedavisinin yenidoğan sepsisinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanamamıştır (5,8,33).

Yenidoğan sepsisinin tedavisinde granülosit transfüzyonu veya G-CSF uygulanmasının yararlı olduğu da gösterilememiştir (5,33).

Halen yenidoğan sepsisi tedavisinde antibiyotik tedavisine ek olarak oral laktoferrin kullanımının yararlı olup olmadığını ortaya koyan yeterli veri de bulunmamaktadır (77).

Tablo 2-6: Neonatal sepsiste destek tedavisi özeti

- ✓ Monitorizasyon
- ✓ Damar yolu açılması
- ✓ Solunum desteği
- ✓ Isı kontrolü
- ✓ Tansiyonun stabil tutulması
- ✓ Asit - baz, elektrolit dengesinin sağlanması
- ✓ Ventilator desteği
- ✓ TPN
- ✓ Yeterli kalori alımı
- ✓ Volüm desteği ve inotropik ajanlarla şokla mücadele yapılmalıdır.
- ✓ Antikonvülzan
- ✓ Kortikosteroid (uygunsuz ADH gelişirse)
- ✓ Trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu. (DIC gelişirse)

2.11. Korunma

Prenatal tanısal yöntemlerinin geliştirilmesi, prematüre doğumların azaltılması, prenatal bakımın iyileştirilmesi, riskli gebeliklerin takibinin yoğun bakım ünitesi bulunan merkezlerde yapılması ile yenidoğan enfeksiyonları önemli oranda azaltılmıştır. Annede koriyoamniyonitten şüphelenildiğinde doğumdan önce tedavi başlanması, bebeğin erken doğurtulması ve selektif intrapartum kemoproflaksi ile başta GBS enfeksiyonu olmak üzere ampisiline duyarlı bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda mortalite ve morbidite oranları azalmıştır. Tüm gebelerin GBS varlığı yönünden 35-37. gebelik haftasında taranması ile vajinal ve rektal kültürlerin alınmasını önerilmektedir (78). GBS pozitif kadınlara doğum eylemi başladığında veya EMR geliştiğinde intrapartum antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Kültür alınmamış kadınlarda risk faktörleri (37. haftadan önce doğum eyleminin başlaması, 18 saatten uzun EMR, annede ateş yüksekliği olması) varlığında intrapartum antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (8,55,57,70).

Yenidoğan derisi önemli bir mekanik bariyer olduğu için başta düşük doğum tartılı bebekler olmak üzere tüm yenidoğanların cilt bakımına özen gösterilmelidir. İntravasküler kateterlerin bakımı uygun şekilde ve düzenli olarak yapılmalı, mümkün olan en kısa sürede kateterler çıkartılmalıdır. Gastrointestinal kanalda patojen bakteri kolonizasyonunun önüne geçmek için erken enteral beslenmeye geçilmeli, anne sütü ile beslenme özendirilmelidir.

Uygun hemşire-hasta oranı sağlanmalı, aşırı kalabalıktan kaçınılmalıdır.

Ayrıca yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon önleme tedbirlerinin sıkı bir şekilde uygulanması da enfeksiyon riskini azaltmada etkilidir. Bu önlemler arasında en önemli ve etkilisi el yıkamadır. Bu yüzden etkili el yıkama için oluşturulan kılavuzlara uyulmalıdır. Heksaklorofenli sabun solüsyonları gram (+) bakterilere, çeşitli iyot preparatları; örneğin % 0.5 iyotlu klorheksidin gram (-) bakterilere karşı etkilidir. Servise girmeden önce eller dirseklere kadar 2 dakika süreyle yıkanmalıdır. Hastadan hastaya geçerken ise 15 saniye süreyle yıkanmalıdır. Yoğun bakım personeline düzenli eğitimler verilerek el yıkama alışkanlığı geliştirilmelidir. (8,38,70,79).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ocak 2002 ile Aralık 2007 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Servisinde hemokültür pozitif yenidoğan sepsis olgularının, olası sepsis etkenlerinin öngörü ve ampirik tedaviye yol göstermesi açısından, bakteriyemi etkeni mikro-organizmalarının dağılımı ve antimikrobiyal direnç profillerinin incelenmesi amacı ile retrospektif olarak yürütüldü.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı.

Hastaların Cerrahpaşa Yenidoğan Yoğun Bakım Servisindeki yatış dosyaları Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivinde incelendi.

Hastaların dosyalarından:

1) Doğum öncesi bilgileri: annelerinin gebelik izlemleri, maternal hastalık ve sepsis açısından risk faktörleri, gebeliğin oluşumu, antenatal steroid kullanımı, gebelik haftası, çoğul gebelik, doğum şekli ve doğum yeri incelendi.

a) Gebelik haftası 1) >37 GH, 2) 36-33 GH, 3) 32-27 GH, 4) <27 GH olarak sınıflandırıldı (80).

b) Anneye ait risk faktörleri (Erken membran rüptürü (EMR), koryoamniyonit, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), oligohidramniyoz, polihidramniyoz, preeklampsi, eklampsi, gestasyonel diabetes mellitus (GDM), maternal yaş, kronik hastalık) olarak saptandı.

2) Hasta bilgileri: doğum ağırlığı, cinsiyeti, sepsis başlangıç zamanı, yatış süresi, tanı ve risk faktörleri, antibiyotik tedavisi ve mortalite oranı incelendi.

a) Doğum ağırlıkları 1) >2500gr, 2) 2499gr-1500gr, 3) 1499gr-1000gr, 4) <1000gr olarak sınıflandırıldı (80).

b) Hayatının yedinci gün ve sonrasında sepsis olan olgular geç yenidoğan sepsis, yedinci günden önce sepsis tespit edilenler ise erken yenidoğan sepsis olarak kabul edildi (3,4,8-10).

c) Risk faktörleri (Resperatuar distres sendrom (RDS), pnömoni, mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), yenidoğan geçici takipnesi (TTN), pnömotoraks, anemi,

kan değişimi, asfiksi, hipoksi, omfalit, septik artrit, abse, nekrotizan enterokolit (NEK), konjenetal hastalık) olarak belirlendi.

d) Ünitemizde erken sepsis tanısı alan hastalarımıza ampisilin+netilmisin, geç (nozokomiyal) sepsis tanısı alan hastalarımıza da sefoperazon/sulbaktam+amikasin başlangıç antibiyotik tedavisi olarak uygulanmaktadır (2,4,5,8,33). Antibiyotik duyarlılıkları ve dirençleri sonucuna göre ya tedaviye devam edilmekte ya da uygun antibiyotik tedavisine değiştirilmektedir.

e) Yapılan girişimler: mekanik ventilasyon, surfaktan, umbilikal kateter, orogastrik sonda (OGS) ile beslenme, total parenteral nutrisyon (TPN) desteği, kan/kan ürünü transfüzyonu ve transfüzyonun sepsise göre yapılma zamanı incelendi.

Altı yıllık süreç içerisinde ünitemize toplam 1891 hasta yatırılmış. Sepsis tanısı alan hasta sayısı ise 257 olarak saptandı.

3) Kültür sonuçları: Örneklerin uygun koşullarda pereferik damar ve göbek kateterlerden alınarak, BACTEC 9050 vasatlara ekilmesi ile elde edilmiştir.

Üretilen mikroorganizmaların kanlı agar, okolata agar, saburaund dekstroz agar ve Chapman besiyerlerine pasajları yapılmıştır. Vasatlar BACTEC 9050 (Becton Dickinson, USA) hemokültür cihazının etvne konuldu. Konvansiyonel yöntemlerle yapılan identifikasyonlar, gerektiğinde API (bioMerieux) kitleriyle de doğrulanmıştır. Üreyen şişeden direkt gram yöntemiyle boyama yapıldı. Üretilen mikroorganizmaların türüne göre, antibiyotik duyarlılıkları ve dirençleri Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemine ve Klinikal and Laboratory Standards İnstitute (CLSI, eski adıyla NCCLS) kriterlerine göre yapılmıştır. Orta duyarlı suşlar dirençli kabul edilmiştir.

Ocak 2002 ile Aralık 2007 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Servisinden gönderilen kan kültürü testlerinin sonuçları ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Mikrobiyoloji laboratuvarındaki kayıtlardan incelendi. Toplam 6 yılda 187 olgu saptandı. Hemokültür pozitif 187 olgunun % 38(n=71) erken sepsis, % 58,3(n=109) geç sepsis ve %3,7(n=7) bulaş olarak kabul edildi.

Bulaş olarak tanımlananlar, kan kültüründe üreme olmasına rağmen, klinik ve laboratuvar olarak sepsis düşünülmemiş ve antibiyotik tedavisi almamış olgulardır.

Olgularda:

- a) Üremelerin ne zaman ve hangi hastalarda saptandığı,
- b) Etken mikroorganizmaları,
- c) Antibiyotik dirençleri incelendi.

Bu verilerin yıllara göre gösterdikleri artış ve azalmaları ile erken ve geç sepsis gruplarında özellikleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışmada verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen yatış sürelerine göre değerlendirmelerde; Kruskal Wallis test ve Mann Whitney U test kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise dört gözlü ve çok gözlü düzende Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma ocak 2002 ve aralık 2007 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Servisinde retrospektif olarak 187 olgu ile yapılmıştır.

Olguların 138'i (%73,8) şifa ile taburcu; 7'si (%3,7) sevk edilerek taburcu edilirken; 42'si (%22,5) ex olmuştur. Yatış süreleri en az 1 gün ve en uzun 144 gün arası idi. Çalışmaya alınan olguların 112'si (%62,2) erkek, 68'i (%37,8) kızdır.

Tablo 4-1: Yıllara göre toplam yatan hasta sayısı, sepsis tanısı alanlar ve hemokültür pozitif sepsis olguların dağılımı

Yıllar	Toplam Yatan Hasta		Sepsis Tanısı Alanlar		Hemokültür (+) Sepsis	
	n	%	n	%	n	%
2002	228	12	40	17,5	24	60
2003	251	13,3	43	17,1	27	62,7
2004	282	14,9	46	16,3	36	78,3
2005	339	17,9	48	14,2	39	81,2
2006	333	17,6	37	11,1	24	64,8
2007	458	24,2	43	9,4	37	86
Toplam	1891	100	257	13,6	187	72,7

2002 yılında toplam yatan hasta sayısı 228'dir. Bu olguların %17.5'ine (n=40) sepsis tanısı konulmuştur. Sepsis tanısı konulan 40 olgunun 24'ünde (%60) hemokültür sonucu pozitif saptanmıştır.

2003 yılında toplam yatan hasta sayısı 251'dir. Bu olguların %17.1'ine (n=43) sepsis tanısı konulmuştur. Sepsis tanısı konulan 43 olgunun 27'sinde (%62.7) hemokültür sonucu pozitif saptanmıştır.

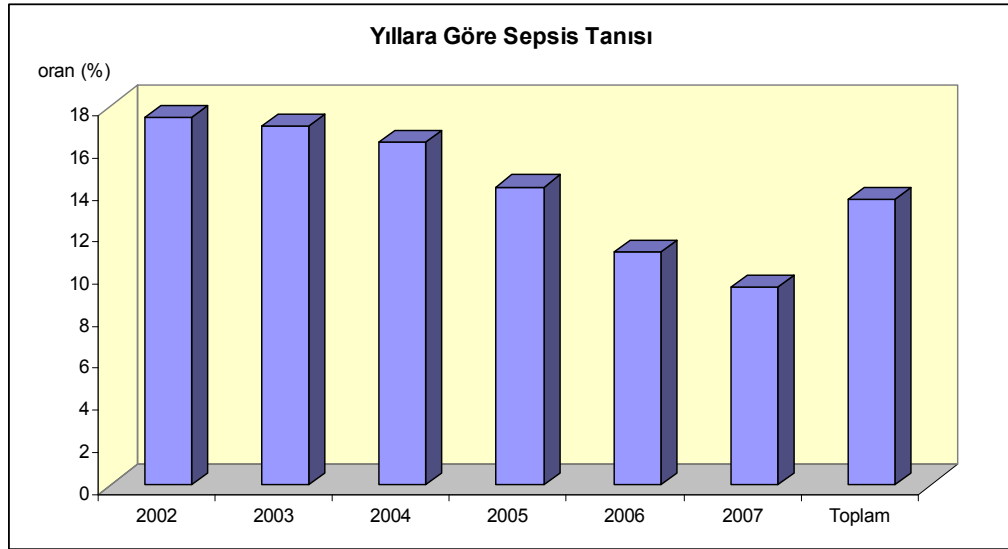
2004 yılında toplam yatan hasta sayısı 282'dir. Bu olguların %16.3'üne (n=46) sepsis tanısı konulmuştur. Sepsis tanısı konulan 46 olgunun 36'sında (%78.3) hemokültür sonucu pozitif saptanmıştır.

2005 yılında toplam yatan hasta sayısı 339'dur. Bu olguların %14.2'sine (n=48) sepsis tanısı konulmuştur. Sepsis tanısı konulan 48 olgunun 39'unda (%81.2) hemokültür sonucu pozitif saptanmıştır.

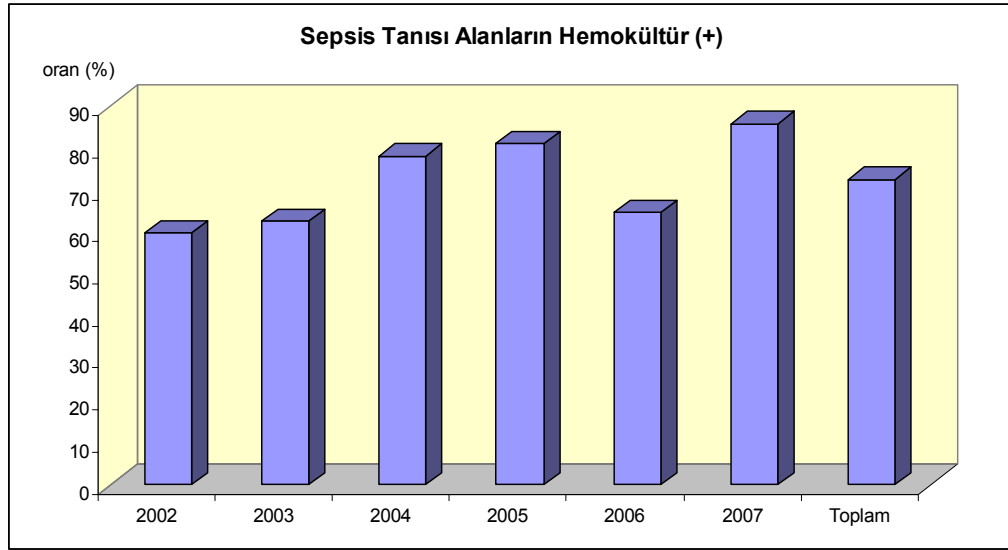
2006 yılında toplam yatan hasta sayısı 333'tür. Bu olguların %11.1'ine (n=37) sepsis tanısı konulmuştur. Sepsis tanısı konulan 37 olgunun 24'ünde (%64.8) hemokültür sonucu pozitif saptanmıştır.

2007 yılında toplam yatan hasta sayısı 458'dir. Bu olguların %9.4'üne (n=43) sepsis tanısı konulmuştur. Sepsis tanısı konulan 43 olgunun 37'sinde (%86) hemokültür sonucu pozitif saptanmıştır.

Toplam yatan hasta sayısı 1891'dir. Bu olguların %13.6'sına (n=257) sepsis tanısı konulmuştur. Sepsis tanısı konulan 257 olgunun 187'sinde (%72.7) hemokültür sonucu pozitif saptanmıştır.



Şekil 4-1: Yıllara göre sepsis oranları



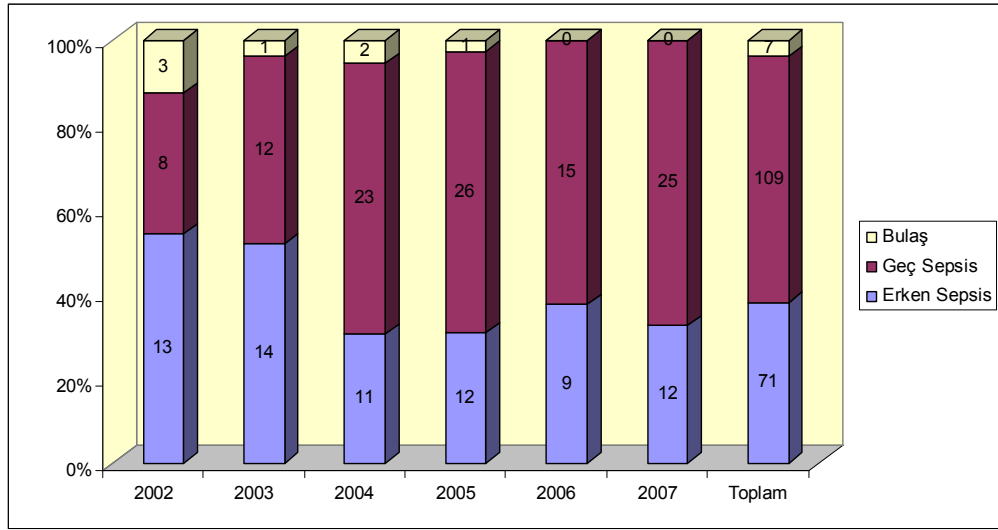
Şekil 4-2: Yıllara göre sepsis tanılı olguların hemokültür pozitiflik oranları

Tablo 4-2: Erken ve geç sepsislerin yıllara göre dağılımı

Sepsis	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Toplam	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Erken	13 (%54,2)	14 (%51,9)	11 (%30,6)	12 (%30,8)	9 (%37,5)	12 (%32,4)	71 (%38)	0,079
Geç	8 (%33,3)	12 (%44,4)	23 (%63,9)	26 (%66,7)	15 (%62,5)	25 (%67,6)	109 (%58,3)	
Üreme	3 (%12,5)	1 (%3,7)	2 (%5,6)	1 (%2,6)	0	0	7 (%3,7)	

Ki-kare test kullanıldı

Olguların yıllara göre ve sepsis gruplarına göre oranları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 4-3: Yıllara göre erken sepsis, geç sepsis ve bulaş görülen olguların dağılımı

Bulaş olarak değerlendirilen 7 olgunun:

4'ünde (%57,1) KNS;

2'sinde (%28,6) Stafilokokus epidermidis ve

1'inde (%14,3) diğer Streptokok görüldü.

Tablo 4-3: Bulaş görülen 7 olgunun dirençlere göre dağılımı

	KNS (n=4)	Staf. Epiderm. (n=2)	Diğer Streptokok (n=1)	Toplam
	n	N	n	n
PENİSİLİN	4	2	0	6
KLORAMFENİKOL	1	0	0	1
ERİTROMİSİN	2	1	0	3
SEFTRİAKSON	1	1	0	2
SEFOTAKSİM	1	0	0	1
AMPİSİLİN	2	1	0	3
METİSİLİN	1	1	0	2
TRİMETORİM+SULFAMETO KSAZOL	1	1	1	3
İMİPENEM / SİLSTATİN	1	0	0	1
AMOKSİSİLİN+ KLAVULANİK ASİD	1	0	0	1
SEFTAZİDİM	1	0	0	1
AMPİSİLİN+SULBAKTAM	1	0	0	1
MEROPENEM	1	0	0	1

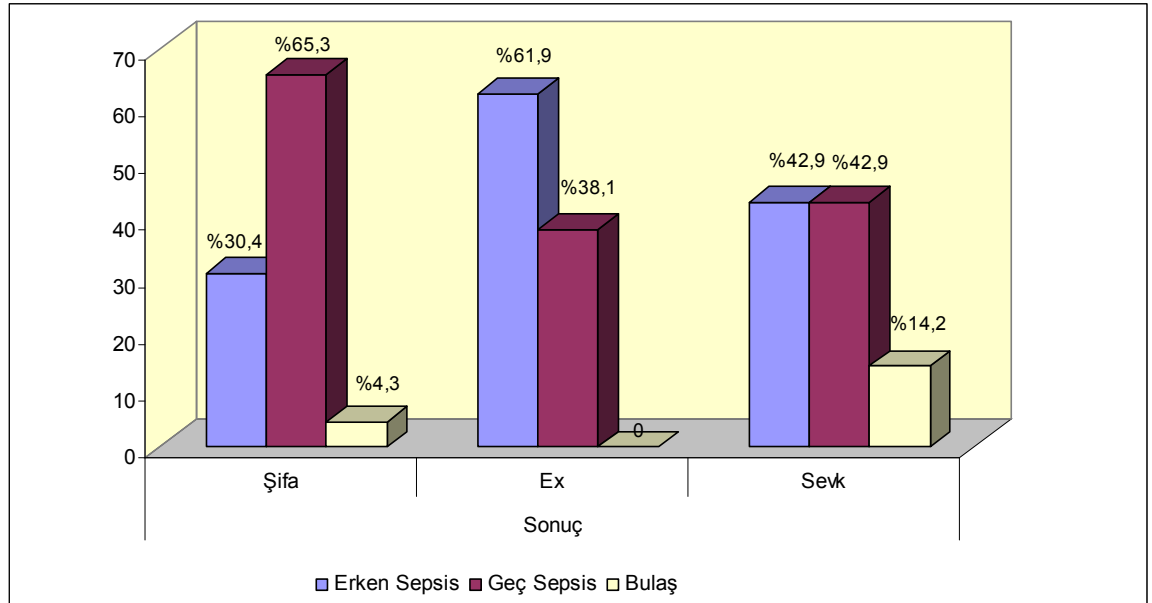
Tablo 4-4: Sepsis gruplarının taburculuk durumlarına göre değerlendirmesi

Sepsis Grubu	Sonuç			Toplam	p
	Şifa	Ex	Sevk		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Erken	42 (%30,4)	26 (%61,9)	3 (%42,9)	71 (%38)	0,002**
Geç	90 (%65,3)	16 (%38,1)	3 (%42,9)	109 (%58,3)	
Bulaş	6 (%4,3)	0	1 (%14,3)	7 (%3,7)	
TOPLAM	138 (%73,8)	42 (%22,5)	7 (%3,7)	187 (%100)	

Ki-kare test kullanıldı

** $p < 0.01$

Erken sepsisli olgularda Ex oranı geç sepsise oranla anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.01$). Genel olarak mortalite oranı %22,5 (n=42) bulunmuştur.



Şekil 4-4: Sonuca göre erken sepsis, geç sepsis ve bulaş dağılımı

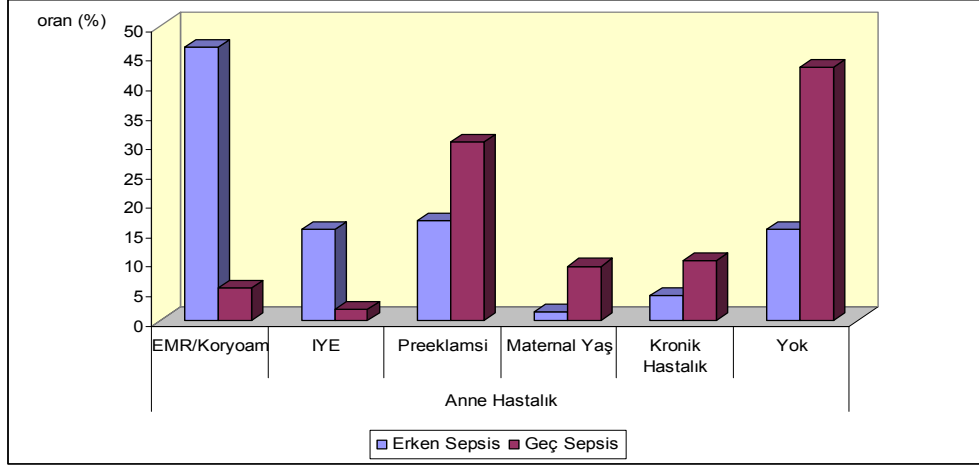
Bulaş olarak kabul edilen 7 olgu değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Tablo 4-5: Doğum öncesi özellikler

		Sepsis Grubu		Toplam	p
		Erken	Geç		
		n (%)	n (%)	n (%)	
Anne İzlemi	Var	49 (%69)	81 (%74,3)	130 (%72,2)	0,227
	Yok	16 (%22,5)	25 (%22,9)	41 (%22,8)	
	Düzensiz	6 (58,5)	3 (%2,8)	9 (%5)	
Annede Risk Faktör	EMR/Koryoamniyonit	33 (%46,5)	3 (%5,5)	39 (%21,7)	0,001**
	IYE	11 (%15,5)	2 (%1,8)	13 (%7,2)	
	Preeklamsi	12 (%16,9)	33 (%30,3)	45 (%25)	
	Maternal Yaş	1 (%1,4)	10 (%9,2)	11 (%6,1)	
	Kronik Hastalık	3 (%4,2)	11 (%10,1)	14 (%7,8)	
	Yok	11 (%15,5)	47 (%43,1)	58 (%32,2)	
Antenatal Steroid	Var	27 (%38)	24 (%22)	51 (%28,3)	0,020*
	Yok	44 (%62)	85 (%78)	129 (%71,7)	
Gebelik türü	Spontan	61 (%85,9)	98 (%89,9)	159 (%88,3)	0,415
	IVF	10 (%14,1)	11 (%10,1)	21 (%11,7)	
Gestasyon Haftası	Term	10 (%14,1)	32 (%29,4)	42 (%23,3)	0,023*
	Preterm	61 (%85,9)	77 (%70,6)	138 (%76,7)	
Çoğul Gebelik	Var	19 (%26,8)	17 (%15,6)	36 (%20)	0,067
	Yok	52 (%73,2)	92 (%84,4)	144 (%80)	
Ki-kare test kullanıldı		* p<0.05	** p<0.01		

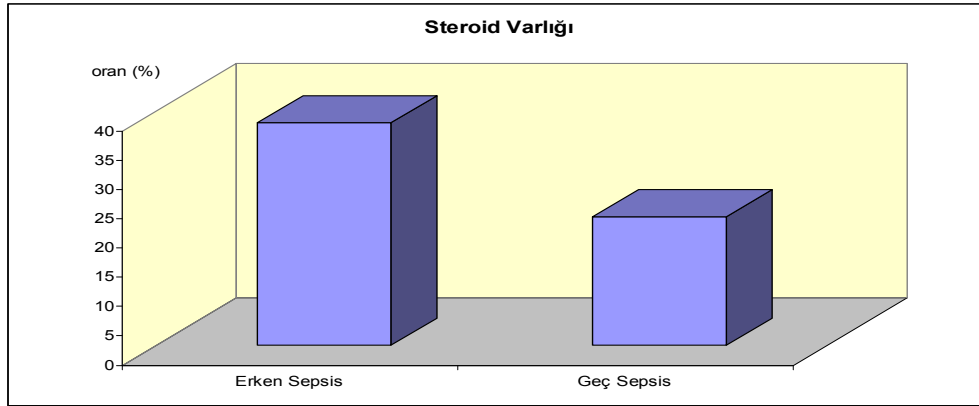
Sepsis grupları ile anne takibi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Erken sepsiste annede EMR, koryoamniyonit ve IYE görülme oranları anlamlı olarak yüksekken, geç sepsiste preeklampsi, maternal yaş, kronik hastalık ve risk faktör yokluğu oranları yüksektir ($p<0.01$).



Şekil 4-5: Erken ve geç sepsis grubuna göre anne risk faktörlerinin dağılımı

Erken sepsiste antenatal steroid oranı, geç sepsiste antenatal steroid oranından yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).



Şekil 4-6: Erken ve geç sepsise göre antenatal steroid dağılımı

Gebelik türü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Preterm bebeklerin erken sepsis %85,9; Term olgularda ise geç sepsis %29,4 daha yüksek oranda saptanmıştır ($p<0.05$).

Sepsis grupları ile çoğul gebelik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4-6: Sepsis grubunda doğum özellikleri

		Sepsis Grubu		Toplam	<i>p</i>
		Erken	Geç		
		n (%)	n (%)	n (%)	
Doğum Şekli	NSD	26 (%36,6)	28 (%25,7)	54(%30)	0,118
	C/S	45 (%63,4)	81 (%74,3)	126 (%70)	
Doğum Yeri	CTF	56 (%78,9)	75 (%68,8)	131 (%72,8)	0,138
	Diğer Merkez	15 (%21,1)	34 (%31,2)	49 (%27,2)	
Doğum Ağırlığı	> 2500	14 (%19,7)	30 (%27,5)	44 (%24,4)	0,225
	1500-2499	22 (%31)	33 (%30,3)	55 (%30,6)	
	1000-1499	26 (%36,6)	26 (%23,9)	52 (%28,9)	
	< 1000	9 (%12,7)	20 (%18,3)	29 (%16,1)	
Cinsiyet	Erkek	48 (%67,6)	64 (%58,7)	112 (%62,2)	0,229
	Kız	23 (%32,4)	45 (%41,3)	68 (%37,8)	

Ki-kare test kullanıldı

Erken ve Geç sepsislerde gebelik türü, çoğul gebelik, doğum şekli, doğum yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Erken sepsiste düşük doğum ağırlıklı (<2500gr) bebeklerin oranı %75,6 (n=79) ve özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (<1500gr) olan bebeklerin oranı %49,3 (n=35) daha fazla olmakla birlikte, istatistiksel anlama ulaşamamıştır ($p>0,05$).

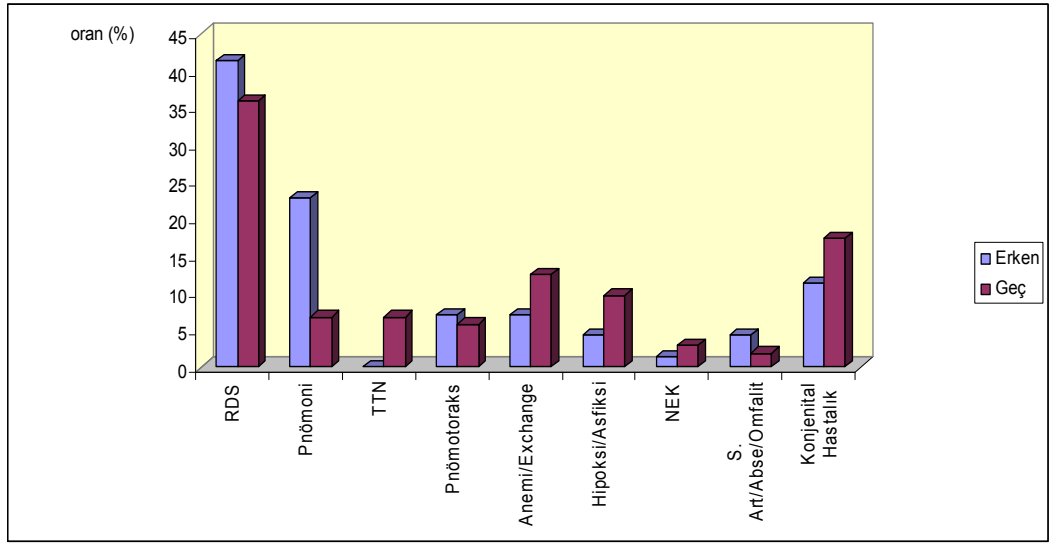
Tablo 4-7: Bebek risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	Sepsis Grubu		Toplam	<i>p</i>
	Erken	Geç		
	n (%)	n (%)	n (%)	
Bebek Risk Faktörleri	70 (%98,6)	103 (%94,5)	173 (%96,1)	0,247
RDS	29 (%41,4)	37 (%35,9)	66 (%38,2)	0,019*
Pnömoni	16 (%22,9)	7 (%6,8)	23 (%13,3)	
Yenidoğan Geçici Taşipnesi	0	7 (%6,8)	7 (%4)	
Pnömotoraks	5 (%7,1)	6 (%5,8)	11 (%6,4)	
Anemi/Exchange	5 (%7,1)	13 (%12,6)	18 (%10,4)	
Hipoksi/Asfiksi	3 (%4,3)	10 (%9,7)	13 (%7,5)	
NEK	1 (%1,4)	3 (%2,9)	4 (%2,3)	
Septik Artrit, /Abse /Omfalit	3 (%4,3)	2 (%1,9)	5 (%2,9)	
Konjenital Hastalık	8 (%11,4)	18 (%17,5)	26 (%15)	

*Ki-kare test kullanıldı*** p<0.05*

RDS ve Pnömoni görülen olgularda erken sepsis oranı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

TTN (Yenidoğan geçici taşipnesi), Anemi/Kan değişimi, Hipoksi/Asfiksi ve Konjenital hastalık görülen olgularda ise geç sepsis oranı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).



Şekil 4-7: Erken ve geç sepsise göre bebek risk faktörlerinin dağılımı

Tablo 4-8: İnvaziv girişimlerin değerlendirilmesi

	Sepsis Grubu		Toplam	p
	Erken	Geç		
	n (%)	n (%)	n (%)	
Mekanik Ventilasyon	50 (%70,4)	64 (%58,7)	114 (%63,3)	0,111
Surfaktan kullanımı	33 (%46,5)	40 (%36,7)	73 (%40,6)	0,191
Katater	63 (%88,7)	79 (%72,5)	142 (%78,9)	0,009**
TPN	61 (%85,9)	99 (%90,89)	160 (%88,9)	0,306
OGS	41 (%57,7)	78 (%71,6)	119 (%66,1)	0,056
Kan Ürünü Transfüzyonu	52 (%73,2)	68 (%62,4)	120 (%66,7)	0,131
Transfüzyon Zamanı				
Sepsis Öncesi	11 (%21,2)	56 (%82,4)	67 (%55,8)	0,001**
Sepsis Sonrası	41 (%78,8)	12 (%17,6)	53 (%44,2)	

Ki-kare test kullanıldı

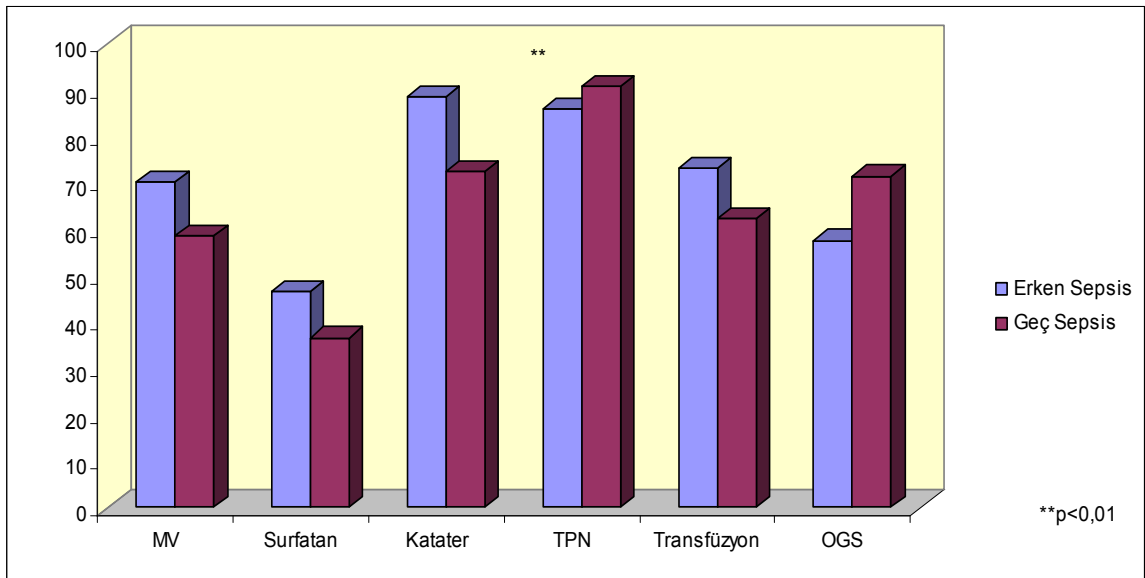
** $p < 0.01$

Erken ve Geç sepsis ile umbilikal kateter kullanımı arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Umbilikal katater kullanılan hastalarda erken sepsis oranı, geç sepsise oranla anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$).

Kan /kan ürünü transfüzyon zamanı geç sepsiste transfüzyon öncesi yüksekken, erken sepsiste sepsis sonrası oranı yüksek bulundu ($p<0.01$).

OGS (oro-gastrik sonda) oranı erken sepsiste, geç sepsise oranından daha düşük olmakla birlikte bu farklılık anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Erken ve geç sepsislerde mekanik ventilasyon, surfaktan kullanımı, kan/kan ürünü transfüzyonu ve TPN (total parenteral beslenme) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 4-8: Erken ve geç sepsise göre invaziv girişimlerin dağılımı

Tablo 4-9: Sepsis grubu, cinsiyet, gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre sepsis sonucunun değerlendirmeleri

		Sonuç			Toplam	p
		Şifa	Ex	Sevk		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sepsis Grubu	Erken	42 (%31,8)	26 (%61,9)	3 (%50)	71 (%39,4)	0,002**
	Geç	90 (%68,2)	16 (%38,1)	3 (%50)	109 (%60,6)	
Cinsiyet	Erkek	81 (%61,4)	29 (%69)	2 (%33,3)	112 (%62,2)	0,223
	Kız	51 (%38,6)	13 (%31)	4 (%66,7)	68 (%37,8)	
Gestasyon Haftası	> 37	32 (%24,2)	8 (%19)	2 (%33,3)	42 (%23,3)	0,007**
	33-36	35 (%26,5)	17 (%40,5)	1 (%16,7)	41 (%22,8)	
	28-32	57 (%43,2)	17 (%40,5)	2 (%33,3)	76 (%42,2)	
	< 28	8 (%6,1)	12 (%28,6)	1 (%16,7)	21 (%11,7)	
Doğum Ağırlığı	> 2500	37 (%28)	5 (%11,9)	2 (%33,3)	44 (%24,4)	0,001**
	1500-2499	43 (%32,6)	10 (%23,8)	2 (%33,3)	55 (%30,6)	
	1000-1499	40 (%30,3)	11 (%26,2)	1 (%16,7)	52 (%28,9)	
	< 1000	12 (%9,1)	16 (%38,1)	1 (%16,7)	29 (%16,1)	

Ki-kare test kullanıldı

**p<0,01

Erken sepsis grubunda ex oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Gestasyon haftası 33-36 arası olgularda ve 28 gestasyon haftadan küçük olan olgularda ex oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Gestasyon haftası 37 haftadan büyük olan olgularda sevk oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Doğum ağırlığı düşük, özellikle 1000 gr altındaki bebeklerde ex oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Cinsiyet ile sepsis sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4-10: Sepsis grubu ve sepsis sonucuna göre yatış süresi değerlendirmesi

		Yatış Süresi		<i>p</i>
		Ort±SS	Medyan	
Sepsis Grubu	Erken	24,62±21,99	20	0,013*
	Geç	31,61±24,02	26	
	Şifa	31,0±22,67	26	
Sonuç	Ex	21,95±25,64	13,5	0,001**
	Sevk	30,0±16,54	29,5	

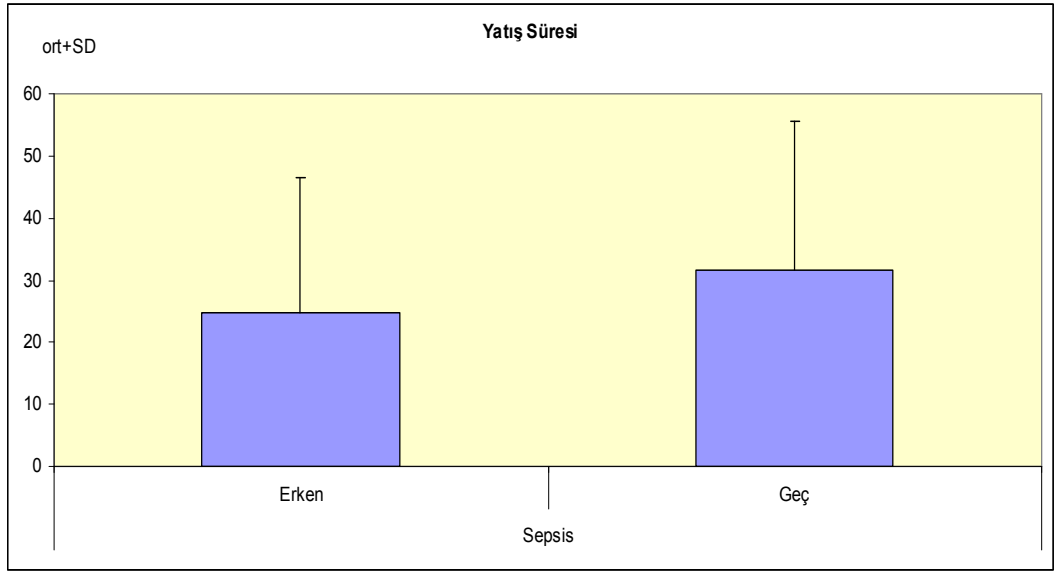
Kruskal Wallis test kullanıldı

^b*Mann-Whitney U test*

* $p<0,05$

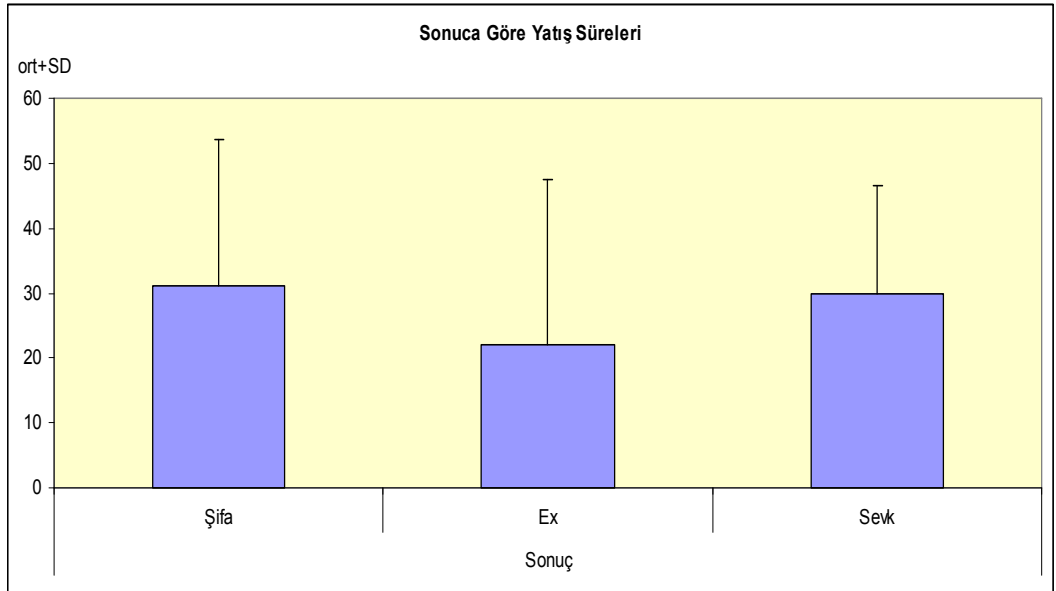
** $p<0,01$

Erken ve geç sepsisler arasında yatış süreleri bakıldığında, geç sepsiste bebeklerin yatış süresi erken sepsislerden anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$).



Şekil 4-9: Erken ve geç sepsise göre yatış süresi dağılımı

Yatış süresi ile taburculuk sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Şifa görülen olguların yatış süreleri ex görülen olguların yatış sürelerinden fazla olduğu saptanmıştır.



Şekil 4-10: Sepsis sonuca göre yatış süreleri dağılımı

Tablo 4-11: Üreyen mikroorganizmaların değerdendirme

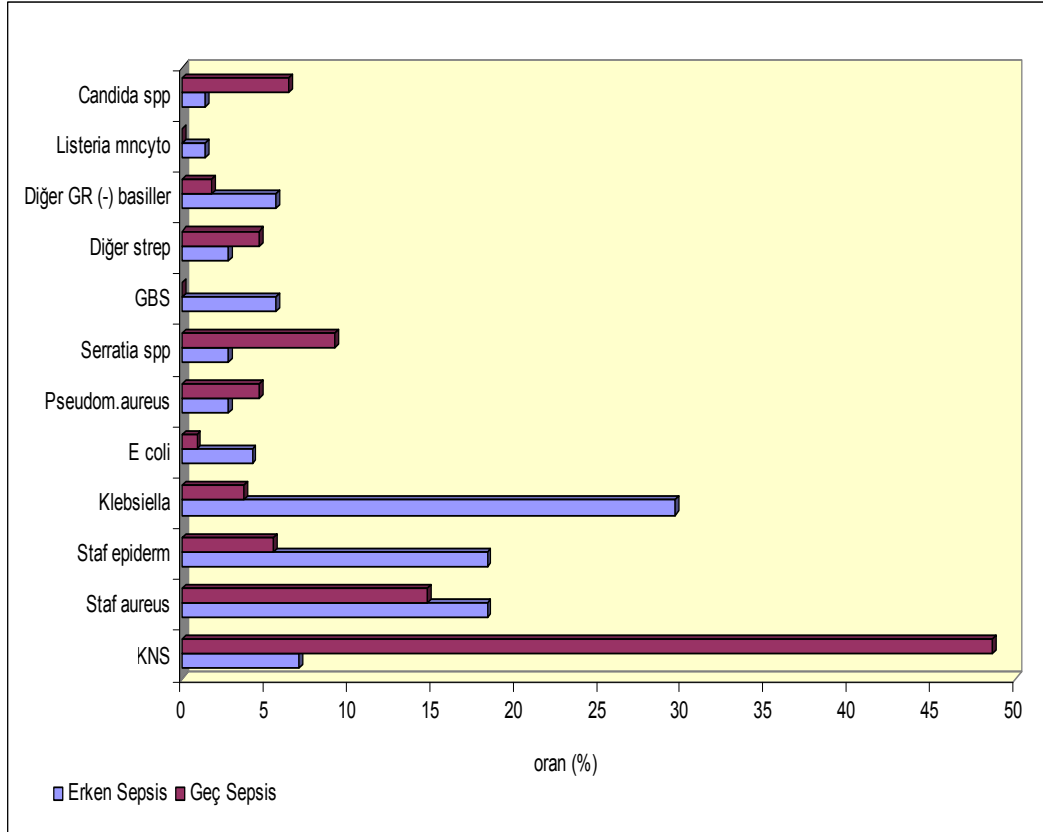
Mikroorganizma	Sepsis Grubu		Toplam	p
	Erken	Geç		
	n (%)	n (%)	n (%)	
KNS	5 (%7)	53 (%48,6)	58 (%32,2)	0,001**
Staphylococcus aureus	13 (%18,3)	16 (%14,7)	29 (%16,1)	0,517
Staphylococcus epidermidis	13 (%18,3)	6 (%5,5)	19 (%10,6)	0,006**
Klebsiella türleri	21 (%29,6)	4 (%3,7)	25 (%13,9)	0,001**
Escherichia coli	3 (%4,2)	1 (%0,9)	4 (%2,2)	0,302
Pseudomonas aeruginosa	2 (%2,8)	5 (%4,6)	7 (%3,9)	0,705
Serratia spp.	2 (%2,8)	10 (%9,2)	12 (%6,7)	0,095
GBS	4 (%5,6)	0	4 (%2,2)	0,023*
Diğer streptokoklar*	2 (%2,8)	5 (%4,6)	7 (%3,9)	0,705
Diğer Gr (-) basiller**	4 (%5,6)	2 (%1,8)	6 (%3,3)	0,214
Listeria monocytogenes	1 (%1,4)	0	1 (%0,6)	0,394
Candida spp.	1 (%1,4)	7 (%6,4)	8 (%4,4)	0,150
<i>Ki-kare test kullanıldı</i>				
	<i>*p<0,05</i>		<i>** p<0.01</i>	

(*) Diğer streptokoklar: *Streptococcus vestibularis* (n=2), α hemolitik streptokok (n=2), *Streptococcus oralis* (n=1), *Streptococcus pneumonia* (n=1), *Enterococc* (n=1).

(**) Gr (-) basiller: *Enterobacter spp* (n=4), *Stenotrophomonas maltophilliya* (n=1), *Hemofilus influenza B* (n=1).

Geç sepsiste *KNS* oranı yüksekken, erken sepsiste ise *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis* ve *GBS* oranı yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).

Geç sepsiste *Serratia* ve *Candida* spp görülme oranları anlamlı bulunmamakla beraber *P* değerleri istatistiksel olarak anlamlılığa yakın saptanmıştır.



Şekil 4-11: Erken ve geç sepsise göre mikroorganizmaların dağılımı

Tablo 4-12: Üreyen mikroorganizma türlerinde antibiyotik dirençleri dağılımı

Mikro organizma	PENİSİLİN	STREPTOMİSİN	KLORAMFENİKOL	AMİKASİN	RİFAMPİSİN	ERİTROMİSİN	SEFTRİAKSON	TOMBRAMİSİN	GENTAMİSİN	SEFOTAKSİM	SEFALOTİN	AMPİSİLİN	KARBENİSİLİN	NİTROFURANTOİN	METİSİLİN	TRİMETOPRİM-SULFAMETOKSAZOL	İMPENEM / SILASTATİN	SEFAPERAZON	NETİLMİSİN	MEZLOSİLİN	SEFUROKSİM AKSETİL	AMOKSİSİLİN+KLAVÜLA NİK ASİD	SEFTAZİDİM	VANKOMİSİN	AMPİSİLİN+SULBAKTAM	SEFİKSİM	SEFOKSİTİN	KLARİTROMİSİN	SEFAKLOR	MEROPENEM	SEFEPİM
KNS (n=58)	41	3	4	0	10	31	3	1	18	2	2	8	1	1	34	20	2	1	0	0	2	0	2	0	2	0	5	0	0	2	0
Staph. aureus (n=29)	27	2	3	2	0	9	3	1	9	2	3	10	0	0	11	8	0	2	2	0	3	1	2	0	3	0	2	0	0	2	0
Staph. epiderm (n=19)	17	0	2	0	2	11	1	0	6	0	0	5	0	0	13	5	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
Klebsiella spp. (n=25)	1	3	5	3	0	1	16	5	6	4	15	22	0	0	1	12	0	1	6	0	12	5	16	0	4	6	0	1	6	2	11
E. coli (n=4)	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	2	2	0	0	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Pseudomonas aerugin. (n=7)	0	0	2	0	0	0	2	2	0	4	3	3	0	0	0	3	0	0	0	0	4	0	3	0	2	2	3	0	0	0	3
Serratia spp. (n=12)	0	1	1	1	0	1	2	1	1	1	11	11	0	0	0	0	1	0	1	1	9	9	1	0	1	1	4	0	3	1	1
GBS (n=4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diğer streptokoklar (n=7)	5	1	2	1	4	1	0	0	3	0	0	3	0	0	2	3	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	2	0
Diğer Gr (-) basiller (n=6)	0	0	1	1	0	0	4	2	1	1	4	3	0	0	0	1	1	0	2	0	4	3	4	1	1	3	2	1	0	1	1
Listeria (n=1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Candida spp. (n=8)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Koagülaz negatif stafilokok (KNS) (n=58);

Ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklerden tek Ampisilin'e %13,8 (n=8) direnci varken, Amikasin, Netilmisin ve Sefaperazon+Sulbaktam'a direnç saptanmamıştır. Diğer kullanılan antibiyotiklerden ise: Meropenem'e %3,4 (n=2); İmipenem'e %3,4 (n=2); Seftazidim'e %3,4 (n=2); Sefotaksime'e %3,4 (n=2) direnci varken, Vankomisin'e direnç saptanmamıştır.

Ayrıca KNS, %70,7 (n=41) Penisilin'e; % 58,6 (n=34) Metisilin'e; %31 (n=18) Gentamisin'e ve %5,9 (n=3) Seftriakson'a dirençli bulundu.

***Staphylococcus aureus* (n=29);**

%34,5 (n=10) Ampisilin'e, %6,9 (n=2) Netilmisin'e, ve % 6,9 (n=2) Amikasin'e dirençli iken, Sefaperazon+Sulbaktam'a direnç saptanmamıştır. Diğer: %6,9 (n=2) Meropenem'e, %6,9 (n=2) Seftazidim'e, %6,9 (n=2) Sefotaksime'e dirençli olup, İmipenem'e ve Vankomisine direnci yoktu. Ayrıca, %93,1 (n=27) Penisilin'e; %37,9 (n=11) Metisilin'e; %31 (n=9) Gentamisin'e ve %10,3 (n=3) Seftriaksona dirençli idi.

***Staphylococcus epidermidis* (n=19);**

Mikroorganizmanın, %26,3 (n=5) Ampisilin'e ve %10,5 (n=2) Netilmisin'e direnci varken, Sefaperazon+Sulbaktam ve Amikasin'e direnci saptanmadı. Bunun dışında, Meropenem'e direnci %5,3 (n=1) olup, İmipenem'e, Seftazidim'e, Sefotaksim'e ve Vankomisin'e direnç saptanmamıştır. Ayrıca, %89,5 (n=17) Penisilin'e; %68,4 (n=13) Metisilin'e ve %31,6 (n=6) Gentamisin'e direnci var idi.

***Klebsiella türü* (n=25);**

Olguların %88'i (n=22) Ampisilin'e; %24 (n=6) Netilmisin'e ve %12 (n=3) Amikasin'e dirençli bulundu. Sefaperazon+Sulbaktam'a direnç saptanmadı. Diğer antibiyotiklerden, %64 (n=16) Seftazidim'e; %16 (n=4) Sefotaksime'e ve %8 (n=2) Meropenem'e dirençli olup İmipenem ve Vankomisin'e direnci görülmedi. Ayrıca Klebsiella, %64 (n=16) Seftriakson'a; %48 (n=12) Sefuroksim aksetil'e; %44 (n=11) Sefepim'e; %24 (n=6) Sefiksime'e ve %24 (n=6) Gentamisin'e dirençli bulundu.

***Escherichia coli* (n=4);**

Bakterilerin %50'si (n=2) Ampisilin'e; %25 (n=1) Netilmisin'e ve %25 (n=1) Amikasin'e dirençli iken, Sefaperazon+Sulbaktam'a direnç saptanmadı. Bunun dışında, 2'si %50 Trimetoprim sulfametoksazol'e ve 1'i %25 Gentamisin'e ve dirençli idi.

***Pseudomonas aeruginosa* (n=7);**

Ampirik tedavide kullanılan yalnız Ampisilin'e %42,9 (n=3) dirençli olup, Netilmisin, Amikasin ve Sefaperazon+Sulbaktam'a direnç saptanmamıştır. Diğer kullanılan antibiyotiklerden %57,1 (n=4) Sefotaksime'e ve %42,9 (n=3) Seftazidim'e dirençli idi. Meropenem'e, İmipenem'e ve Vankomisin'e direnci görülmedi. Bunun dışında, %57,1 (n=4) Sefuroksim aksetil'e ve %28,6 (n=2) Seftriakson'a direnci vardı.

***Serratia spp.* (n=12);**

%91,7 (n=11) Ampisilin'e; %8,3 (n=1) Netilmisin'e; %8,3 (n=1) Amikasin'e dirençli olup, Sefaperazon+Sulbaktam'a direnç saptanmamıştır. Diğer antibiyotiklerden: %8,3 (n=1) Meropenem'e; %8,3 (n=1) İmipenem'e ve %8,3 (n=1) Seftazidim'e direnci vardı. Ayrıca, %75 (n=9) Sefuroksim aksetil'e; %75 (n=9) Amoksilin+Klavulanik Asid'e; %16,7 (n=2) Seftriakson'a ve %8,3 (n=1) Gentamisin'e dirençli idi.

Grup B Streptokok (n=4);

Sadece tek bir bakteri %25 Trimetoprim sulfametoksazol'e dirençli idi.

Diğer Streptokoklar (n=7);

Ampirik tedavideki antibiyotiklerden, Amikasin'e %14,3 (n=1) ve Ampisilin'e %14,3 (n=1) direnç saptandı. Netilmisin ve Sefaperazon+Sulbaktam'a direnç saptanmamıştır. Meropenem'e %28,6 (n=2) ve Vankomisin'e %14,3 (n=1) dirençli idi.

Diğer antibiyotiklerden: %71,1 (n=5) Penisilin'e; %42,9 (n=3) Gentamisin'e ve %28,6 (n=2) Metisilin'e direnç saptandı.

Diğer gram (-) basiller (n=6);

Bakterilerin %50 (n=3) Ampisilin'e, %33,3 (n=2) Netilmisin'e ve %16,7 (n=1) Amikasin'e dirençli olup, Sefaperazon+Sulbaktam'a direnç saptanmamıştır. Alternatif antibiyotiklerden, %66,7 (n=4) Seftazidim'e; %16,7 (n=1) İmipenem'e; %16,7 (n=1) Meropenem'e ve %16,7 (n=1) Vankomisin'e dirençli bulundu. Ayrıca, %66,7 (n=4) Seftriakson'a, %16,7 (n=1) Gentamisin'e ve %16,7 (n=1) Sefotaksim'e dirençli idi.

***Listeria monocytogenes* (n=1);**

Bu bakteri sadece Seftazidim'e, Streptomisin'e ve Sefuroksim aksetil'e dirençli idi.

***Candida* türü (n=8);**

%12,5 (n=1) Ampisilin'e, %12,5 (n=1) Penisilin'e ve %12,5 (n=1) Metisilin'e dirençli idi.

Tablo 4-13: Erken ve geç sepsiste mikroorganizmalarının yıllara göre değerlendirilmesi

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Toplam	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
ERKEN SEPSİS								
KNS	0	0	2 (%18,2)	1 (%8,3)	1(%11,1)	1 (%8,3)	5 (%7)	0,500
Staphylococcus aureus	4(%30,8)	2(%14,3)	3 (%27,3)	1 (%8,3)	2(%22,2)	1 (%8,3)	13(%18,3)	
Staphylococcus epidermidis	1 (%7,7)	4(%28,6)	1 (%9,1)	1 (%8,3)	1(%11,1)	5(%41,7)	13(%18,3)	
Klebsiella türü	4(%30,8)	3(%21,4)	3 (%27,3)	7(%58,3)	4(%44,4)	0	21(%29,6)	
Escherichia coli	0	1 (%7,1)	0	0	0	1 (%8,3)	3 (%4,2)	
Pseudomonas aeruginosa	0	1 (%7,1)	0	0	0	1 (%8,3)	2 (%2,8)	
Serratia spp.	0	1 (%7,1)	0	0	0	1 (%8,3)	2 (%2,8)	
GBS	0	2(%14,3)	0	0	0	2(%16,7)	4 (%5,6)	
Diğer streptokoklar	1 (%7,7)	0	0	1 (%8,3)	0	0	2 (%2,8)	
Diğer Gr (-) basiller	1 (%7,7)	1 (%7,1)	0	1 (%8,3)	1(%11,1)	0	4 (%5,6)	
Listeria monocytogenes	1 (%7,7)	0	0	0	0	0	1 (%1,4)	
Candida spp.	0	0	1 (%9,1)	0	0	0	1 (%1,4)	
GEÇ SEPSİS								
KNS	4 (%50)	2(%16,7)	14(%60,9)	13 (550)	7(%46,7)	13(%52)	53(%48,6)	0,206
Staphylococcus aureus	1 (%12,5)	3 (%25)	2 (%8,7)	4(%15,4)	3 (%20)	3 (%12)	16(%14,7)	
Staphylococcus epidermidis	0	2(%16,7)	0	2 (%7,7)	1 (%6,7)	1 (%4)	5 (%5,5)	
Klebsiella türü	1(%12,5)	0	0	2 (%7,7)	0	1 (%4)	4 (%3,7)	
Escherichia coli	0	1 (%8,3)	0	0	0	0	1 (%0,9)	
Pseudomonas aeruginosa	0	1 (%8,3)	0	0	3 (%20)	1 (%4)	5 (%4,6)	
Serratia spp.	1(%12,5)	1 (%8,3)	4(%17,4)	2 (%7,7)	0	2 (%8)	10 (%9,2)	
Diğer streptokoklar	0	0	1 (%4,3)	0	1 (%6,7)	3 (%12)	5 (%4,6)	
Diğer Gr (-) basiller	0	0	0	2 (%7,7)	0	0	2 (%1,8)	
Candida spp.	1(%12,5)	2(%16,7)	2 (%8,7)	1 (%3,8)	0	1 (%4)	7 (%6,4)	

Ki-kare test kullanıldı

Erken ve Geç sepsiste yıllara göre mikroorganizma türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4-14: Sepsis gruplarına göre ampirik antibiyotik tedavinin kullanım oranı değerlendirilmesi

	Sepsis Grubu		Toplam	<i>p</i>
	Erken	Geç		
	n (%)	n (%)	n (%)	
AMPİSİLİN+NETİLMİSİN	61 (%85,9)	50 (%45,9)	111 (%61,7)	0,001**
AMİKASİN+ Sefaperazon+ Sulbaktam	41 (%57,7)	71 (%65,1)	112 (%62,2)	0,318
SEFOTAKSİM+AMPİSİLİN	11 (%15,5)	20 (%18,3)	31 (%17,2)	0,620

Ki-kare test kullanıldı

****** $p < 0.01$

Ampisilin+Netilmisin kullanımı oranı erken sepsiste, geç sepsiste kullanım oranından anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p < 0.01$).

Amikasin + Sefaperazon+Sulbaktam kullanımı oranında, sepsis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Sefotaksim+Ampisilin kullanımı oranında, sepsis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Tablo 4-15: Erken ve geç sepsiste yıllara göre ampirik antibiyotik tedavisinin kullanım oranı değerlendirmesi

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Toplam	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
ERKEN SEPSİS								
AMPİSİLİN+ NETİLMİSİN	13 (%100)	12 (%85,7)	11 (%100)	10 (%83,3)	7 (%77,8)	8 (%66,7)	61 (%85,9)	0,147
AMİKASİN+ Sefaperazon+ Sulbaktam	5 (%38,5)	6 (%42,9)	6 (%54,5)	8 (%66,7)	8 (%88,9)	8 (%66,7)	41 (%57,7)	0,176
SEFOTAKSİM +AMPİSİLİN	5 (%38,5)	3 (%21,4)	0	0	1 (%11,1)	2 (%16,7)	11 (%15,5)	0,076
GEÇ SEPSİS								
AMPİSİLİN+ NETİLMİSİN	5 (%62,5)	7 (%58,3)	8 (%34,8)	12 (%46,2)	5 (%33,3)	13 (%52)	50 (%45,9)	0,534
AMİKASİN+ Sefaperazon+ Sulbaktam	3 (%37,5)	4 (%33,3)	16 (%69,6)	17 (%65,4)	11 (%73,3)	20 (%80)	71 (%65,1)	0,049*
SEFOTAKSİM+ AMPİSİLİN	4 (%50)	4 (%33,3)	3 (%13)	5 (%19,2)	4 (%26,7)	0	20 (%18,3)	0,016*

Ki-kare test kullanıldı

**p<0,05*

Erken Sepsiste ampirik antibiyotik kullanımının yıllar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0,05$).

Geç Sepsis grubunda:

Ampisilin+Netilmisin kullanımı arasında yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Amikasin + Sefaperazon+Sulbaktam kullanım oranı 2004, 2005, 2006 ve 2007 yıllarında 2002 ve 2003 yıllarında kullanım oranlarından anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$).

Sefotaksim+Ampisilin kullanımı en yüksek oranda 2002 yılında görülürken, 2004 yılında düşük oranda görülmektedir. 2007 yılında ise hiç görülmemekte ($p<0,05$).

Tablo 4-16: KNS'nin geç sepsiste yıllara göre gösterdiği antibiyotik direnci

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
AMPİSİLİN+ NETİLMİSİN	4 (%100)	2 (%100)	6 (%42,9)	8 (%61,5)	3 (%42,9)	6 (%46,2)	29 (%54,7)
Ampisilin	2 (%50)	0	0	0	0	6 (%46,2)	8 (%15,1)
Netilmisin	-	-	-	-	-	-	-
AMİKASİN+ Sefaperazon+ Sulbaktam	2 (%50)	0	9 (%64,3)	8 (%61,5)	4 (%57,1)	11 (%84,6)	34 (%64,2)
Amikasin	-	-	-	-	-	-	-
Sefaperazon+ Sulbaktam	-	-	-	-	-	-	-

KNS mikroorganizmasının yıllara göre ampirik tedaviye gösterdiği antibiyotik dirençleri incelendiğinde;

AMPİSİLİN + NETİLMİSİN kullanımı 2002 ve 2003 yıllarında en yüksek oranda saptanmıştır. 2004 yılından itibaren düşüş göstermiştir. 2004 yılında %42,9; 2005 yılında %61,5; 2006 yılında % 42,9 ve 2007 yılında ise % 46,2 oranında saptanmıştır.

Ampisilin direncinin 2002 (%50) ve 2007 (%46,2) yıllarında en yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Diğer yıllarda Ampicillin direnci görülmemiştir.

Netilmisin direnci hiç saptanmamıştır.

AMİKASİN + Sefaperazon+Sulbaktam kullanımı en yüksek, %84,6 2007 yılında saptanmıştır. 2002 yılında %50, 2004 yılında %64,3, 2005 yılında % 61,5 ve 2006 yılında % 57,1 oranında kullanılmış.

Amikasin ve Sefaperazon+Sulbaktam direnci hiç görülmemiştir.

Tablo 4-17: Staphylococcus epidermidis'in erken sepsiste yıllara göre antibiyotik direnci

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
AMPİSİLİN+ NETİLMİSİN	1 (%100)	4 (%100)	1 (%100)	1 (%100)	1 (%100)	4 (%80)	12 (%92,3)
Ampisilin	0	0	0	0	0	3 (%60)	3 (%23,1)
Netilmisin	1 (%100)	0	0	0	0	1 (%20)	2 (%15,4)
AMİKASİN+ Sefaperazon+ Sulbaktam	0	1 (%25)	0	0	1 (%100)	4 (%80)	6 (%46,2)
Amikasin	-	-	-	-	-	-	-
Sefaperazon+ Sulbaktam	-	-	-	-	-	-	-

Staphylococcus epidermidis'in erken sepsiste yıllara göre antibiyotik direnci incelendiğinde;

AMPİSİLİN + NETİLMİSİN kullanımı 2002'den 2006 yılı kadar tüm olgularda kullanılırken, 2007 yılında % 80'ninde kullanılmıştır.

Ampisilin direncinin yalnızca 2007 (%60) yılında görüldüğü, diğer yıllarda görülmediği saptanmıştır.

Netilmisin direncinin ise (%100) 2002 ve (%20) 2007 yıllarında görüldüğü, diğer yıllarda görülmediği saptanmıştır.

AMİKASİN + Sefaperazon+Sulbaktam kullanımı en yüksek 2006 ve 2007 yıllarında görüldü, 2003 yılında en az kullanılmıştır. Diğer yıllarda ise kullanılmadığı saptanmıştır.

Amikasin ve Sefaperazon+Sulbaktam direnci hiç görülmemiştir.

Tablo 4-18: Klebsiella’nın erken sepsiste yıllara göre antibiyotik direnci

	2002	2003	2004	2005	2006	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
AMPİSİLİN+ NETİLMİSİN	4 (%100)	3 (%100)	3 (%100)	6 (%85,7)	3 (%75)	19 (%90,5)
Ampisilin	4 (%100)	2 (%66,7)	2 (%66,7)	7 (%100)	4 (%100)	19 (%90,5)
Netilmisin	2 (%50)	1 (%33,3)	2 (%66,7)	1 (%14,3)	0	6 (%28,6)
AMİKASİN+ Sefaperazon+ Sulbaktam	4 (%100)	1 (%33,3)	3 (%100)	6 (%85,7)	3 (%75)	17 (%81)
Amikasin	2 (%50)	0	0	1 (%14,3)	0	3 (%14,3)
Sefaperazon+ Sulbaktam	-	-	-	-	-	-

Klebsiella’nın erken sepsiste yıllara göre gösterdiği antibiyotik direnci incelendiğinde;

AMPİSİLİN + NETİLMİSİN kullanımı en yüksek 2002, 2003 ve 2004 yıllarında saptanmıştır. 2005 yılında bu oran % 85,7’ye; 2006 yılında ise % 75’e gerilemiştir.

Ampisilin direncinin en yüksek 2002 (%100), 2005 (%100) ve 2006 (%100) yıllarında görüldüğü saptanmıştır. 2003’te (%66,7), 2004’te (%66,7) bulundu.

Netilmisin direncinin ise en yüksek 2004 (%66,7) ve 2002 (%50) yıllarında görüldüğü saptanmıştır. 2006 yılında ise hiç direnç saptanmamıştır.

AMİKASİN + Sefaperazon+Sulbaktam kullanımı en yüksek 2002 ve 2004 yıllarında saptanmıştır. 2005’te (% 85,7), 2006’da (% 75) kullanılmıştır. En düşük ise 2003 yılında (%33,3)

Amikasin direnci 2002’de (%50) ve 2005’te (%14,3) görüldüğü, diğer yıllarda görülmediği saptanmıştır.

Sefaperazon+Sulbaktam dirençleri ise hiç görülmemiştir.

5. TARTIŞMA

Dünyada her yıl yaklaşık 5 milyon yenidoğan ölümü gerçekleşmekte ve bunun %98'i gelişmekte olan ülkelerdedir. Ölüm nedenlerin arasında enfeksiyon ilk sıradadır (81).

Son yıllarda neonatoloji alanındaki ilerlemeler, yeni yaşam destek teknikleri ve tedavi modellerinin gelişmesine karşın sepsis, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sorun olmaya devam etmekte ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir (82,83). Yenidoğan sepsisinde erken antibiyotik başlanması mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (11). Bu nedenle sepsis düşünülen her yenidoğanda sepsisin geliştiği zamana, ortama, risk faktörlerine ve olası etken mikroorganizmaya göre uygun ampirik antibiyotikler acilen başlanmalıdır.

Tedavide hangi antibiyotiğin kullanılacağı önemlidir. Pek çok antibiyotiğin yenidoğan yaş grubunda önemli yan etkilerinin olması ve etken olan mikroorganizmalarca direnç geliştirilmesi, çocuk hekimlerince kullanılacak antibiyotik seçeneklerini sınırlamaktadır (84,85). Bu bakımdan özellikle ülkemizde yenidoğan sepsis etkenleri ile bu etkenlerin direnç profillerinin üstünde önemle durulması gereken bir konudur (86,87).

Bizim çalışmamızın da amacı her ünitenin kendi sepsis etkenini ve kullanılan antibiyotiklerinin direnç durumlarının saptanması olmuştur. Böylece uygun antibiyotik kullanımının önemi vurgulanmaktadır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) yenidoğan sepsis insidansı %1,8 ile %39,8 arasında bildirilmektedir. Prematüre bebekler, invazif girişimlere daha çok maruz kalmaları ve immün sistem yetersizliği nedeni ile enfeksiyona daha eğilimli olmaktadır (88). Bizim ünitemizde, altı yılda toplam 1891 hastada 257 (%13,6) sepsis olgusu saptandı. En yüksek oran 2002 yılında (%17,5) olup, daha sonraki yıllarda toplam yatan hasta sayısı artmasına karşın sepsis sıklığında azalma görüldü ve en düşük oran 2007 yılında (%9,4) saptandı. Ünitemizin sepsis oranı ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzerlik göstermektedir. Sepsis sıklığı, Meral ve ark.'larının çalışmalarında %8,7, Yalaz ve ark.'larının %7,6, Aksoy ve ark.'larının ise %10,2 olarak bildirilmiştir (89,90).

İsrail’de Kudüste Bromiker ve ark.’larının çalışmalarında bu oran %15 olarak bulunmuştur (89).

Yenidoğan sepsisi kesin tanısı etken mikroorganizmanın kan kültüründe üretilmesi ile konur (20,91,92). Çalışmalarda sepsis ön tanısı ile alınan kan kültürlerinde, üreme oranı %6-82 arasında değişmektedir (93-95). Çalışmamızda toplam 187 üreme vardı, kan kültür pozitifliği %72,7 saptandı ve literatür ile uyumlu bulundu. Bu oranı Bulut ve ark.’ları %66,7, Meral ve ark.’ları %57,1, Yıldız ve ark.’ları %65,9 bildirmişlerdir (15,92,96). Pakistandan Rahman ve ark.’larının çalışmasında kültür pozitiflik oranı %62,8 olarak bildirmiştir (97).

Çalışmamızda üreyen örneklerdeki bulaş oranı %3,7 (n=7) dir. Ancak ülkemizde Kara ve ark.’larının ve Kaya ve ark.’larının yaptıkları iki çalışmada, yenidoğan yaş grubunu da içeren çocuk hastalardan alınan kan kültürlerinde bu oran sırayla %34,5 ve %21,3 olarak bildirilmiştir (64,98). Kan kültüründe üreme olmasına karşın, klinik ve laboratuvar olarak sepsis düşünülmeyen ve antibiyotik tedavisi almayan olgular bulaş olarak tanımlanmıştır. Toplam 7 bulaş olgunun 4’ü *KNS*, 2’si *Staphylococcus epidermidis* ve 1’i diğer Streptokok idi.

Kan kültürlerinde stafilokokların (*KNS*) izolasyonu patojen mi yoksa kontaminasyon sonucu mu olduğunu açıklamak problemdir. Bulaş oranını azaltmak için rutin olarak iki kan kültürü önerilmektedir (99,100). Ancak bebeklerden iki kan kültürü alınması zor olacağından genellikle tek kan örneği alındığı bilinmektedir (101). Bizim ünitemizde de çoğunlukla tek kan kültürü alınmaktadır.

Yenidoğan sepsisi erken ve geç olmak üzere iki grup şeklinde sınıflandırılır (18,102). Erken ve geç sepsis sınırları konusunda görüş birliği yoktur. İlk yedi, ilk dört ve ya ilk iki gün içinde meydana gelen sepsisleri erken sepsis olarak kabul eden kaynaklar bulunmaktadır (12,41,55,103). Çalışmamızda erken sepsis için postnatal ilk 7 gün, geç sepsis için ise 7-30. günlerinde ortaya çıkan sepsis tanımı uygulanmıştır. Ünitemizdeki 187 hemokültür pozitif olgudan, erken sepsis %38, geç sepsis ise %58,3 oranında saptadık.

Mutlu ve ark.’ları 147 hemokültür pozitif olgu ile yapılan çalışmada erken sepsisi postnatal ilk 4 günde %7, geç ve nozokomiyal sepsisi ise %97 olarak bildirilmektedir (80). Bulut ve ark.’larının çalışmasında 117 olguda 78 hemokültür pozitifliği saptadıkları ilk 7 gün için tanımlanan erken sepsiste %60,7 gibi yüksek bir oran, geç

sepsisi ise %39,3 oranında saptamışlardır (15). Toplam 238 hasta ile yapılan %57,1 hemokültür pozitifliği saptanan bir başka çalışmada erken sepsis oranı %28,5 iken geç sepsis %71,5 gibi yüksek olarak bulunmuştur (95).

Taiwan'da Jiang ve ark.'ları ilk 7 günü erken sepsis kabul ettikleri çalışmalarında erken sepsis oranı % 28,1, geç sepsis oranı ise %71,9 bildirilmiştir (104).

Bizim çalışmamızda diğer bildirilen verilerde olduğu gibi geç sepsis oranı erken sepsise göre fazla saptanmıştır. Bulut ve ark.'larının çalışmalarında ilginç olan özellik erken sepsis oranının %60,7 yüksek bulunmasıydı.

Sepsis nedenleri arasında olan prematürite, düşük doğum ağırlığı, çoğul gebelik, anneye ait patolojiler, obstetrik komplikasyonlar, yoğun bakım ünitesinde uzun süre yatış, invazif girişimler gibi faktörler çalışmamızda sırayla araştırıldı.

Yenidoğan sepsisinde en önemli risk faktörleri prematürelilik ve düşük doğum ağırlığı olduğu saptandı. Hastalarımızın %76,7 preterm, %23,3 term bebeklerdi. Düşük doğum ağırlıklı (<2500gr) bebeklerin oranı %75,6, çok düşük doğum ağırlıklı (<1500gr) olanların ise %45 olarak bulundu. Literatürde bu risk faktörlerinin, postnatal yaşa göre etken organizmanın kaynağı ve klinik bulguları değiştiğinden, erken ve geç şeklinde ikiye ayrılmasının yararlı olduğu düşünülmektedir (4). Erken sepsis için en önemli risk faktörleri, %62 oranda annede EMR/Koryoamniyonit ve annede idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ile %85,9 prematür doğum olarak saptandı. Bu veriler literatür ve diğer çalışmalardaki veriler ile uyumlu bulunmuştur. Atıkan ve ark.'larının toplam 30 sepsis olgusundan 14'ü (%46) erken sepsis olan çalışmada, erken sepsis risk faktörü olarak %71,4 oranda EMR/Koryamniyonit olduğu bildirilmiştir (105). Urgancı ve ark.'larının çalışmada toplamda 70 EMR'li annelerden doğan bebeklerin %45'nin kan kültüründe üreme tespit edilmiştir (106).

Gerne ve ark.'ları EMR zamanı ile sepsis arasındaki ilişkiyi araştırmış ve EMR ile doğum arasında geçen sürenin 18-24 saat olduğu durumlarda erken neonatal sepsisin görülme olasılığının arttığını göstermiştir (107).

Düşük doğum ağırlıklı (%75,6) bebeklerin oranı erken sepsiste %80,3 yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel anlama ulaşamamıştır.

YYBÜ'de takip edilen hastalarda görülen geç sepsisin en sık nedeni nozokomiyal enfeksiyonlardır. Bir yenidoğanın gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ne kadar düşük,

invazif girişimler (entubasyon, kateterizasyon, İV girişim, vb) ne kadar fazla, TPN/Kan ürünü transfüzyonu ve mekanik ventilasyon ne kadar uzun süreli uygulanmış ve YYBÜ’de kalış süresi ne kadar uzun ise nozokomiyal enfeksiyon gelişme riski o kadar fazladır (108-111). Ünitimizde kan/veya kan ürünü transfüzyonu sonrasında geç sepsis oranı %82,4 bulundu. Oral ve ark.’larının çalışmasında da intravenöz (İV) girişim ve kan transfüzyonu sıklığı ve süresi geç sepsiste daha sık ve uzun olup, %98 olarak bildirilmiştir (112). Bu yüzden İV girişimlerin özenle ve steril koşullarda yapılması önem taşımaktadır. Çalışmamızda orogastrik sonda (OGS) kullanımı %66,1 olup, geç sepsis için risk oranı %71,6 olarak yüksek saptandı. Stoll ve ark.’larının çalışmasında olduğu gibi, ünitimizde geç sepsiste hastaların yatış süresi erken sepsise göre anlamlı şekilde uzun bulunmuştur (113).

Çalışmamızda ortalama yatış süresi ise geç sepsiste 26 gün, erken sepsiste 20 gün olarak bulunmuştur. Kuzucu ve ark.’larının çalışmasında yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ortalama kalış süresi 23 gün, Mahieu ve ark.’larının 24 gün, Arhan ve ark.’larının 35 gün olarak bildirilmiştir (108,114,115).

Yenidoğan sepsisinde, eşlik eden patoloji ve klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde erken sepsiste fulminan seyir, çoklu organ tutulumu, RDS ve pnömoni sık gözlenir. Geç sepsiste ise yavaş seyir ve fokal enfeksiyonlar daha sık görülür (61). Bizim olgularımızda erken sepsiste en sık görülen patoloji RDS (%41,1) ve pnömoni (%22,9) saptanmıştır. Geç sepsiste ise diğer eşlik eden patolojilerin (asfiksi/hipoksi, anemi/kan değişimi, NEK, septik artrit, abse ve konjenital hastalık) görülme sıklığı daha fazla idi. Benzer şekilde, ülkemizde Mutlu ve ark.’ları erken sepsiste RDS ve pnömoni oranı %80 saptamışlardır (80). Tam tersine Jiang ve ark.’ları menenjitin erken başlangıçlı sepsis grubunda daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir (103).

Yenidoğan sepsisine sebep olan mikroorganizmalar ülkeden ülkeye ve aynı ülkede zaman içinde farklı sıralamalar göstermektedir (57). Gelişmiş ülkelerdeki sepsis etkenleri B grubu streptokok, *E. coli*, *Listeria monositogenes*, *S. aureus*, *KNS*, gram negatif basiller oluştururken; gelişmekte olan ülkelerin sepsis etkenlerini *Klebsiella*, *Enterobakter* ve *Serratia* türleri, *KNS*, *E. coli* ve *S. aureus* oluşturmaktadır (13,14).

Ülkemizdeki sepsis etkenlerini ise *KNS*, *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobakter*, *Serratia*, *Psödomonas* ve *Candida* türleri oluşturmaktadır (116,117).

Çalışmamızda kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar sırasıyla: plazma koagülaz negatif stafilokok (*KNS*) (%32,2), *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) (%16,1), *Klebsiella* türleri (%13,9), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) (%10,6), *Serratia spp.* (%6,7), *Candida* türleri (%4,4), *Pseudomonas aeruginosa* (%3,9), diğer streptokoklar (%3,9), gram (-) basiller (%3,3), *Escherichia coli* (%2,2), grup B streptokok (%2,2) ve *Listeria monocytogenes* (%0,6) saptanmıştır. Ülkemizde Meral ve ark.'larının çalışmasında da en sık etken *KNS*, *Klebsiella*, *E. coli* ve *candida* türleri olarak bildirilmiştir (95). Benzer bir şekilde Kuzucu ve ark.'larının çalışmasında mikroorganizmaların büyük çoğunluğu *KNS*'lar (%40), ikinci sıklıkla ise *Klebsiella* ve *E. coli* etken olarak bildirilmiştir (113).

Literatürde batı ülkelerinde erken sepsiste B grubu streptokok halen daha önemini korumaktadır. Yurt dışında yapılan çalışmalarda, GBS kolonizasyon oranı Regan ve ark.'ları %18,6, Baker ve Barrett %22,5, Antony ve ark.'ları %16,3 olarak bildirilmiştir (118-120). Türkiye'de ise GBS kolonizasyon oranı %2-7 arasında değişmektedir (42,121,122). Yapılan son çalışmada GBS oranı %4 olarak bildirilmiştir (123). 2003 yılında bizim ünitemizde bu oran % 8 bulunmuştur (124). Bizim çalışmamızda ise GBS oranı %2,2 saptandı. Gelişmiş ülkelerde bildirilenlerin aksine, gelişmekte olan ülkelere erken sepsiste gram negatif bakterilerin sıklığı daha fazladır (10,102). Zaidi ve ark.'ları 1980-2007 yılları arasında gelişmekte olan ülkelere yayınlanmış literatürleri araştıran çalışmasında, yaşamın ilk haftasında (3209 örnek) sepsis etkeni olarak *Klebsiella* türleri (%25), *E. coli* (%15), *S. aureus* (%18) major patojenler olup, GBS ise bölgesel farklılıklar olmakla birlikte, rölatif olarak daha nadir (%7) olduğu bildirilmiştir (10). Ülkemizde Bulut ve ark.'larının çalışmasında erken sepsiste en sık etken *Klebsiella* türü (%37,8) olarak bildirilmiştir (15). Aynı çalışmada, ikinci sıklıkla erken sepsis etkeni *S. epidermidis* (%17,8) rapor edilmiştir. Bizde çalışmamızda erken sepsis grubunda en sık etken mikroorganizma *Klebsiella* türü (%13,9), ikinci etken *S. epidermidis* (%18,3) ve GBS (%5,6) saptadık. Bunu sırayla gram negatif basiller (%5,6), *E. coli* (%4,2) ve tek bir olguda üretilen *Listeria monocytogenes* (%1,4) tamamlamaktadır. *KNS*'lar genellikle geç sepsiste karşımıza çıkmakla birlikte, ülkemizde Atılkan ve ark.'larının çalışmasında *KNS*'ların %23 oranında erken sepsis etkeni olduğu bildirilmiştir (104).

İsrailde Bromiker ve ark.'larının çalışmasında erken sepsiste etken GBS (%29,2), geç sepsiste ise *KNS* (%51) oranda bildirilmiştir (89). Bu durum yenidoğan yoğun

bakım ünitelerdeki floranın zamana ve ortama göre değişim yapabildiği gerçeğini bir kez daha göstermektedir.

Türkiye’den yapılan son çalışmalarda, geç sepsis etkeni olarak *KNS*, *Klebsiella spp.*, *Enterobakter spp.*, *Serratia spp.*, *E. coli*, *Candida spp.*, *S. aureus* ve *Pseudomonas spp.* yer aldığı dikkati çekmektedir (115,116). Özellikle stafilokok kökenli sepsis oranı gram pozitif bakteri kökenli sepsisler arasında önemli yer tutmaktadır. Çeşitli çalışmalarda geç sepsiste en sık izole edilen mikroorganizmanın koagülaz negatif stafilokok olduğu bildirilmektedir. Yalaz ve ark.’larının çalışmasında %27,1 *KNS*, %14,6 *S. aureus*, Mutlu ve ark.’larının %68 *KNS*, %13 *S. aureus*, Kuzucu ve ark.’larının %40 *KNS*, ve %19 *Enterobacteriaceae*, Meral ve ark.’larının %46,1 *KNS*, %17,6 *E. coli* olarak rapor edilmiştir (16,80,95,113). Stoll ve ark.’ları çalışmasında üremelerin %70’i gram pozitif mikroorganizmalar olup, %48’i *KNS* olarak saptanmıştır (112).

Bizim ünite de geç sepsis etkeni en sık %48,6 *KNS* idi, bunu sırasıyla *Serratia* %9,2 ve *Candida* türü %6,4 izledi. Verilerimiz diğer çalışmalardaki bulgular ile uyumlu bulundu.

Candida enfeksiyonları YYBÜ’ki sepsis nedenleri arasında son yıllarda artan sıklıkla görülmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, düşük doğum ağırlığı, zamanından önce doğum, uzun süre damar içi kateter kullanımı yaygın *Candida* enfeksiyonu için yatkınlık oluşturur (125,126). Stoll ve ark.’larının çalışmasında ÇDDA bebeklerde *Candida* sepsisi gelişme sıklığı %12,2 rapor edilmiştir (112). Ülkemizde Yalaz ve ark.’larının çalışmasında *Candida spp.* %18,8 oranda sepsis etkeni olarak ikinci sırada yer almaktadır (87). Bizim çalışmamızda bu oran düşük olarak bulundu (%4,4).

Bu nedenle uzun süre antibiyotik kullanan hastalara profilaktik antifungal tedavi başlanması ve perkutan santral kateterizasyonun sınırlı kullanılması gibi özelliklerin yararlı olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda sepsis nedeniyle ölüm oranı %10- 50 arasında bildirilmektedir (47,103,127). Ülkemizde rapor edilen Belet ve ark.’larının %67,5’i preterm olan 126 olgu içeren çalışmasında mortalite oranı %33,3, Yalaz ve ark.’larının %86,7 preterm bebeklerden oluşan çalışmasında %15,9, Gülcan ve ark.’larının ise 95’i preterm bebeklerden oluşan çalışmasında %33,7 olarak bildirilmiştir (87,128,129). Bizim çalışmamızda sepsis mortalite oranı %22,5 saptandı. Ayrıca bu oran, erken sepsis

grubunda (%61,9), gestasyonel haftası 33-36 arası ve özellikle <28 hafta olanlarda (%28,6) ve çok düşük doğum ağırlıklı, özellikle <1000gr olanlarda (%38,1) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Avrupa ülkelerinde de sepsis mortalite oranı %21-41 arasında değişmekte ve <1000gr bebeklerde ise %63'e çıkmaktadır (130). Ülkemizde Oral ve ark.'larının çalışmasında hem erken sepsis grubunda, hemde çok düşük doğum ağırlıklı (<1500gr) bebeklerde ölüm oranı önemli oranda (%70) yüksek bulunmuştur (111).

Sepsise neden olan mikroorganizmalarda çoğul antibiyotik direnci önemli bir problemdir. Akılcı antibiyotik seçimi yapılmaması, antibiyotiklerin uygun endikasyonlarda kullanılmaması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın olarak seçilmesine bağlı olarak son yıllarda bu mikroorganizmalara karşı antibiyotik direnci görülmektedir. Günümüzde, erken sepsisin ampirik tedavisi olarak ampisilin ve bir aminoglikozid kombinasyonu önerilmektedir (12,131). YYBÜ'mizde, erken sepsisin ampirik tedavisinde ampisilin ve netilmisin, geç sepsis tedavisinde ise sefaperazon-sulbaktam ve amikasin kombinasyonu kullanılmaktadır. Ayrıca uzun süre antibiyotik tedavisi gerektiren ve düşük doğum ağırlıklı olgularda artmış *Candida* enfeksiyonu riskine karşı flukonazol profilaksisi eklenmektedir.

Ünitemizde, erken sepsise en sık neden olan *Klebsiella* ve *S. epidermidis*'in, geç sepsisin ise en sık etkeni olan *KNS*'nin antibiyotik dirençleri incelendi.

Klebsiella üremesi olan olgularda, ampisilin-netilmisin kullanım oranı %90,5 olup ampisilline olguların %90,5'i dirençli iken, netilmisine direnci %28,6 bulundu. Altı yıl içerisinde direnç dağılımı ise ampisilin için bir fark yok, netilmisin direnci 2006 yılında (%66,7) en yüksek 2005 yılında (%14,3) belirgin azalmış ve 2006 yılında saptanmamıştır. *Klebsiella* üremesi olan olgularda erken sepsiste ampirik tedaviden sonra sefaperazon-sulbaktam ve amikasin tedavisinin kullanım oranı %81 idi ve amikasına %14,3 direnç varken, sefaperazon-sulbaktama direnç saptanmadı. Bizde olduğu gibi Almanya'da Hufnagel ve ark.'larının çalışmasında üçüncü basamak bir hastanede son 20 yılda çocuk ve yenidoğan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonları değerlendirildiği çalışmasında gram negatif patojenlerde antibiyotik direncinin artışı, özellikle ampisiline dirençli *Enterobacteriaceae* oranının %28,1'den %61,7'ye yükseldiği bildirilmiştir (132). Rahman ve ark.'larının 1997 - 2000 yılları arasında yaptıkları çalışmada *Klebsiella* için ampisilin direnci %65,34, gentamisinin %64,

Sefotaksim direnci ise %86 olarak bildirilmiştir (97). Benzer bir çalışma da Lahore'daki Children's Hospital'dan rapor edilmiştir. Bu çalışmada *Klebsiella* için amikasin ve sefotaksime %80 direnç bulunmuştur (133). Gordero ve ark.'larının 12 yılı içeren çalışmalarında erken sepsiste (<48 saat) ampisilin+gentamisin, geç sepsiste vankomisin+gentamisin kullanılmış ve

Klebsiella'nın gentamisine %87 ve sefalosporinlere %87 duyarlı olduğu saptanmıştır (108).

Bromiker ve ark.'larının çalışmasında izole edilen gram negatiflerin %74'ü ampisiline dirençli bulunmuştur. Seftazidime direnç ise erken sepsiste %11,1, geç sepsiste %32,1 olarak saptanmıştır. Bu fark özellikle *Klebsiella* türünde gösterilmiştir, erken sepsiste direnç saptanmazken, geç sepsiste %50 bulunmuştur (90). 1991 - 1995 ve 1996 - 2007 tarihleri arasındaki Thaver ve ark.'larının çalışmalarında *Klebsiella* direnci %33 iken ikinci dönemde %60 gibi ikiye katlandığını saptamışlardır (7). Ülkemizde Yalaz ve ark.'larının çalışmalarında *Klebsiella*'nın amikasin duyarlılığı %44,5 bulunurken karbapenemlere karşı hiç direnç gözlenmemiştir (88).

S. epidermidis üremesi olan olgularda, ampisilin-netilmisin ampirik olarak kullanım oranı %92,3 olup, ampisiline direnci %23,1, netilmisine direnci ise %15,4 saptandı. Yıllara göre dağılımı ise ampisilin direnci sadece 2007 yılında (%60) varken, netilmisin direnci ise (%20) 2002 yılında ve (%20) 2007 yılında görüldü. Erken sepsiste *S. epidermidis* üremesi olan olgularda ampirik tedavi sonrası klinik yanıt alınamayıp sefaperazon-sulbaktam ve amikasin başlanma oranı %46,2 idi. Bu olgularda her iki antibiyotik için direnç saptanmadı.

Rahman ve ark.'larının çalışmasında Lahore Children's Hospital verilerinde *S. epidermidis*'te amikasin için %34, sefotaksim için %50 direnç bildirilmiştir (97).

PKNS üremesi olan olgularda sefaperazon-sulbaktam ve amikasin kullanım oranı %64,2 idi ve her iki antibiyotik için direnç saptanmadı. Ampisilin ve netilmisin tedavisinin geç sepsiste kullanım oranı %54,7 idi ve *KNS*'nin ampisiline direnci %15,1, netilmisine ise direnci saptanmadı. Yıllara göre ampisilin direnci (%50) 2002'de ve (%46,2) 2007'de görüldü.

Yenidoğan sepsis etkeni olarak hem metisiline dirençli *KNS*'lerin hem de ampisiline dirençli enterokokların sıklıkla izole edilmesi, geç başlangıçlı

enfeksiyonların ampirik tedavisinde rutin vankomisin kullanılmasına yol açmıştır (134-138). Gordero ve ark.'larının çalışmasında *KNS*'ların sepsis etkeni olarak artmasına rağmen, *KNS*'da vankomisin direnci saptanmamıştır (108). İsrail'de Bromiker ve ark.'larının çalışmasında *KNS*'lar %74 ampisiline dirençli iken, vankomisine direnç saptanmamıştır (90). Yalaz ve ark.'larının çalışmalarında *KNS* için metisiline direnci %92,3, penisiline %96,1 ve gentamisine %50 bildirilmiştir. Vankomisin ve teikoplanine ise direnç saptanmamıştır. Çalışmamızda metisilin direnci *KNS* için % 58,6, *S. epidermidis*'te %68,4 ve *S. aureus*'ta %37,9 saptanmıştır. Bununla birlikte, literatürde yenidoğan enfeksiyonlarının yalnızca %1'nin fulminan seyretmesi ve içinde *MRSA*'nın seyrek olduğu belirtilmektedir (139). ABD'de Rubin ve ark.'larının, 34 hastane içeren ve 72 neonatoloğun katıldığı çalışmalarında, YYBÜ'lerin %70'nde *MRSA* saptanmamış ve sınırlı vankomisin kullanımının desteklendiği bildirilmiştir (100). Diğer bir çok çalışmalar da geç sepsis şüphesi durumunda ampirik vankomisin kullanımını desteklememektedir (140,141). Bizim çalışmamızda stafilokoklarda vankomisin direnci saptanmamıştır. Ünitemizde vankomisin kullanımı oldukça sınırlı olup, ampirik tedavi olarak kullanılmamaktadır. Çalışmamız sonucunda olduğu gibi, oldukça düşük direnç paterni bulunan (%6,1) meropenem ve (%2,2) imepenem gibi antibiyotikler çok ağır ve dirençli enfeksiyonlarda alternatif olarak kullanılmaktadır.

Bu verilerin ışığında, yenidoğan sepsisinde kendi ünitemiz için ampirik tedavi protokolümüz, erken ve kuşkulu sepsis olgularda ampisilin ve netilmisin tedavisi, 48 saat içinde klinik ve laboratuvar düzelme olmayan olgularda sefaperazon-sulbaktam+amikasin başlanması, gerekirse geç sepsiste antifungal tedavi eklenmesi ve kan kültürü sonucuna göre etkin antibiyotik seçimi ile tedavinin devamı şeklinde planlandı. Ampisilin direnci *Klebsiella* türünde %88 olmasına karşın, ikinci sıklıkla izole edilen *S. epidermidis*'te %23 oranda olup GBS'de direnç saptanmamıştır. Aminoglikozit olarak netilmisinin seçilme nedeni, yenidoğan döneminde yapılan çalışmalarda verilere göre, gentamisin ile kıyaslandığında gram negatif organizmalarda direnç paterni düşük ve daha etkili olması ile yan etki ve toksisitesinin düşüklüğüdür (89). Çalışmamızda en sık izole edilen mikroorganizmalardan *Klebsiella*'nın amikasinine %12 oranda dirençli olması, diğer bakterilerde direncin saptanmaması nedeniyle, amikasinin uygun ampirik antibiyotik seçeneği olduğunu düşünmekteyiz. Benzer şekilde Bromiker ve ark.'larının çalışmasında, gram negatif organizmalarda antibiyotiklere direnç geliştirme eğiliminin gözlemlendiği ve gentamisine

%13, amikasin direnci ise %7 oranında saptanmıştır (89). Sefaperazon-sulbaktamın seçilme nedeni, mikroorganizmalarda direncin saptanmaması ve diğer çalışmalarda olduğu gibi tedavi başarısıdır (142). Ülkemizde İbrahimhakkıoğlu ve ark.'larının prematüre bebeklerde sefaperazon-sulbaktam kullandıkları çalışmalarında, ilk kan kültüründe saptadıkları *Klebsiella* (%46), *E. coli* (%18), alfa hemolitik streptokok (%15) ve (%12) GBS'den oluşan üremelerde sefaperazon-sulbaktam kullanımı %87 oranda başarılı bulunmuştur (142).

Sonuç olarak, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda sepsis etkenleri hastanede yatmayan ve ek sağlık sorunu olmayan sağlıklı doğmuş bebeklerde görülen sepsis etkenlerinden farklıdır. Bu nedenle hastanede kazanılmış geç dönem yenidoğan sepsislerini hastane enfeksiyonu kategorisinde değerlendirmek ve ampirik tedavi planlanırken ünite de görülen enfeksiyon etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve dirençleri, bebekte bulunan ek sağlık sorunları, sepsisin kaynağı olabilecek durumları ve risklerini göz önünde bulundurmak gerekir.

Uygun tedavi yöntemlerinin değişik toplumlarda geliştirebilmesi için yenidoğan enfeksiyonlarındaki antibiyotik direnci durumunun belirlenmesi önemlidir. Etiyolojik faktörlerin yıllar içindeki değişimi kadar direnç gelişimindeki farklılıklar da gözden geçirilmelidir. Gelişmekte olan ülkelerde yeterli laboratuvar koşullarının sağlanmaması, verilerin toplanmasındaki eksiklikler etiyolojinin ve direncinin saptanmasını güçleştirmekte ve yeterli epidemiyolojik veriler sunulamamaktadır. Tedavinin başarısı her ünitenin kendi verilerine dayalı olarak incelenmeli ve belirli aralıklarla güncelleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (3 Suppl): 45- 9.
2. Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 929- 66.
3. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004; 50: 279- 87.
4. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 545- 61.
5. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005. p. 551- 77.
6. Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 217- 24.
7. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28 (1 Suppl): 3- 9.
8. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 623- 40.
9. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2005; 32: 601- 15.
10. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28 (1Suppl):10-8.

11. Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale: 1928-1978. *Am J Dis Child* 1981; 135:140-4.
12. Edwards S M. Postnatal bacterial infections. In: Martin R J, Fanoroff AA, Walsh MC, editors. *Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant*. 8th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. P.791-830.
13. Mehr SS, Sadowsky JL, Doyle LW, Carr J. Sepsis in neonatal intensive care in late 1990s. *J Pediatr Child Health*. 2002; 7: 15–23.
14. Kültürsay N. Neonatal sepsiste patogenezi. XI. Ulusal Neonatoloji Kongresi. Samsun. Kongre kitabı, 2001, p. 151–158.
15. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D ve ark. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;27:63-8.
16. Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir Ş, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Pediatr* 2006; 48: 13- 8.
17. Gordon A, Isaacs D. Late-onset infection and the role of antibiotic prescribing policies. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 231- 6.
18. Yurdakök M. Neonatal sepsiste antibiyotik tedavisi. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T, editör: *Pediatric Gelişmeler*. 1.Baskı Sinem Ofset, Ankara;1999. p: 270-89.
19. Yurdakök M. Neonatal Sepsis-Patogenezi. XI. Ulusal Neonatoloji Kongresi Kongre Özet Kitabı Samsun 2001;141-50.
20. AlfaM, Sanche S, Roman S, FiolaY, Lenton P, Harding G: Continuous quality improvement for introduction of automated blood culture instrument, *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1185.
21. Reimer LG, WilsonML, WeinsteinMP: Update on detection of bacteremia and fungemia, *Clin Microbiol Rev* 1997;10: 444.
22. Edwards MS, Baker CJ: Bacterial infections in the neonate, “Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Infectious*

- Diseases, 2. Baskı’’ kitabında s.536-42, Churchill Livingstone, Philadelphia (2003).
23. Sharma S, Kumar A: Antimicrobial management of sepsis and septic shock, Clin Chest Med 2008;29(4):677-87.
 24. Stoll BJ: Infections of the neonatal infant, “Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 18.baskı’’ kitabında s.794-811, Saunders, Philadelphia (2007).
 25. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O’Sullivan MJ, Patel D, Peters MT, Stoll B, Levine OS. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: A multicenter case-control study. Pediatrics. 2000; 105: 21–26.
 26. Modi N, Carr R. Promising strategems for reducing the burden of neonatal sepsis. Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed. 2000; 83: 150.
 27. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Research Network. J pediatr. 1996; 129: 63–71.
 28. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et all: Surviving Sepsis Campaing: İnternational guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008, Crit Care Med 2008; 36(1):296-327.
 29. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock, Crit Care Med 2006;34(6):1589-96.
 30. İbrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the İCU setting, Chest 2000;118(1):146-55.
 31. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ: Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients, Chest 1999; 115(2):462-74.

32. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection, *J Intern Med* 1998;244(5):379-86.
33. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-59.
34. Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 237-41.
35. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002- 2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 635-9.
36. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B, Israel Neonatal Network. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 218-24.
37. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventyfive years of neonatal sepsis at Yale: 1928- 2003. *Pediatrics* 2005; 116: 595-602.
38. Guerina NG. Bacterial and fungal infections. In: Cloherty JP, Stark AR, eds. *Manual and neonatal care* (4th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995: 271- 300.
39. Linda L Belling, RN, NNP. Neonatal Sepsis. *Pediatrics (Neonatology)*. 2006; 26:1-27.
40. Koç E. Neonatal sepsiste etyopatogenez. *Güncel pediatri* 2005; 3: 108-109.
41. Ovalı F. Bakteriyel infeksiyonlar. In: Dağoğlu T ve ark. *Neonatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd., 2000: 679-707.
42. Bolatlı T, Akşit F, Kiraz N. Gebelerde son trimesterde grup B streptokok kolonizasyonu. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1989; 19: 309-14.
43. Gökalp AS, Bakıcı MZ. Neonatal grup B streptokokal kolonizasyonun annelerdeki ürogenital ve anorektal sistem taşıyıcılığı ile ilişkisi. *Mikrobiyol Bül* 1985; 19: 65-72.

44. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen J, Walsh T. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003; 112: 634-40.
45. Yücel A, Kantarcıoğlu S. Hastane kaynaklı mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2001; 32; 259-69.
46. Edwards MS, Buffon GJ, Fuselier PA et al. Deficient classical complement pathway activity in newborn sera. *Pediatr Res* 1983;17: 685.
47. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO(eds). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant* (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders, 1990; 601-656.
48. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FD. Infectious diseases. In: Cornelia TL(ed), *Neonatology-management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, Drugs. A Lange clinical manual* (2nd ed). Connecticut: appleton and lange. 1992; 333-339.
49. Dağoğlu T, Ovalı F, Salmancı N, Neonatoloji. Nobel tıp kitabevi İstanbul. 1999; 664-667.
50. Cole FS, Taeusch HW, Ballard RA: Bacterial Infections of the Newborn in: *Avery's Diseases of the newborn*.(7 th ed) Pennsylvania: Harcourt Brace and Co. 1991; 490- 500
51. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB: Clinical Manifestation of Transplacental Intrauterine Infections: *Nelson Textbook of Pediatrics*. (17 th ed) Philadelphia: 2004; 630-640.
52. Klein JD, Maray MM. Bacterial Sepsis and Meningitis, *Remington's Infect. Dis. of Newborn*. 1988; 679-735.
53. Garland SM. Early Onset Neonatal Group B Streptococcus Infection associated obstetric risk factors, *Aust N.Z.J.Obstet. Gynecol.* 1991; 31: 117-11.
54. Yurdakök M. Neonatal sepsis. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi*. 2002; 45: 85-99.
55. Öztürk AM, Enfeksiyon Hastalıkları. In: Yurdakök M, Erdem G, editors. *Neonatoloji*. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği; 2004. p.354-83.

56. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No.1, Neonatal sepsis. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2002; 6: 5-11.
57. Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. In: Dağoğlu T, Ovalı F. (Eds): Neonatoloji (2.baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007; 765-810.006;
58. Garne JS, Jarvis WR, Emoni TG et al. CDC definitions for nosocomial infections, Am J Infect Control. 1988;16: 128-140.
59. St Geme JW Jr, Murray DL, Carter J et al. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. J Pediatr, 1984;104:608 13.
60. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Yenidoğan bakımında Hacettepe uygulamaları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001;48.
61. Tölliner U. Early diagnosis of septicemia in newborn clinical studies sepsis score. Eur J Pediatr. 1982; 138:331-337.
62. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr 2006; 18: 125-31.
63. St Geme JW Jr, Bell LM, Baumgart S, et al: Distinguishing sepsis from blood culture contamination in young infants with blood cultures growing coagulase-negative staphylococci. Pediatrics 1990; 86: 57-62.
64. Kara A, Kanra G, Cengiz AB: Pediatric blood culture: time to positivity. Turk J Pediatr 2004; 46: 251-255.
65. Wiswell TE, Hachey WE: Multiple side blood cultures in the initial evaluation for neonatal sepsis during the first week of life. Pediatr Infect Dis J 10: 365-369, 1991.
66. Ignjatovic M: Bacterial causes of meningitis in newborns. Srp Arh Celok Lek. 2001 May-Jun; 129 suppl 1: 36-41
67. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? Pediatrics 2006; 117: 1094-100.

68. Rabalais GP, Branfin DR, Daum RS. Evaluation of a commercially available latex agglutination test for rapid diagnosis of Group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J*, 1987; 6: 177-81.
69. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 223-7.
70. Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. In: Ovalı F. Yenidoğan Enfeksiyonları (1.baskı). İstanbul medikal yayıncılık, 2006; 109-249.
71. Turunen R, Andersson S, Nupponen I, et al. Increased CD11bsensity on circulating phagocytes as an early sign of late-onset sepsis in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Res* 2005; 57: 270-5.
72. Ng PC, Li K, Wong RP, et al. Neutrophil CD64 expression: a density diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. *Pediatr Res* 2002; 51: 296-303.
73. Ng PC, Li G, Chui KM, et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *Pediatr Res* 2004; 56: 796-803.
74. Cengiz AB. Yenidoğan sepsisinde değerlendirme ve yönetim. *Güncel Pediatri* (3. Uludağ Pediatri Kış Kongesi Özet Kitabı) 2007; 5: 126-31.
75. Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. *J Postgrad Med* 2005; 51: 27-9.
76. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD000361.
77. Mohan P, Abrams SA. Oral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD007138.
78. Lookwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction preterm delivery. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1995; 38/4: 675-687.
79. Platt JS, O'Brien WF: Group B Streptococcus: prevention of early onset neonatal sepsis, *Obstet Gynecol Surv* 2003;58(3):191-6.

80. Mutlu M, Aslan Y. Characteristics of Cases that Followed Up with Neonatal Sepsis in Our Neonatal Intensive Care Unit and Efficiency of Empirical Antimicrobial Therapy. In: *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18(1):12-8
81. Darmstadt GL. Global newborn health challenges and opportunities. *Proceedings 10th National Annual Pediatric Conference* 2001;22.
82. Fanaroff AA, Martin RJ. Postnatal bacterial Infections in neonatal-perinatal medicine. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal Perinatal Medicine*. St Louis: Mosby Year Book, 1992:619-31.
83. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Sepsis neonatorum. In: Freij BJ, McCracken HG, eds. *Textbook of Neonatology*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1994:1088-96.
84. Gray JW. A 7-year study of bloodstream infections in an English children's hospital. *European Journal of Pediatrics* 2004; 1489-1497.
85. Kozyrskyj AL, Carrie AG, Mazowita GB et al. Decrease in antibiotic use among children in the 1990s: not all antibiotics, not all children. *CMAJ* 2004; 20; 133-138.
86. Akkurt L, Havuz SG, Uyar Y, Karadağ A, ve ark. 1999-2000 yıllarında yoğun bakım ünitesinden izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci. *ANKEM* 2002; 16; 14-17.
87. Kim YK, Pai H, Lee HJ, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1481–1491.
88. Yalaz M, Arslanoğlu S, Çetin H, Aydemir Ş, Tünger A, Akisu M, Kültürsay N. Üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım merkezinde kanıtlanmış nozokomiyal sepsis etkenlerinin değerlendirilmesi: İki yıllık analiz. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004; 5(2): 5–9.
89. Aksoy H, Orbay E, Akın Y, Vitrinel A. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif incelenmesi. *Türk Aile Hek Dergisi*. 2002; 6: 18–23.

90. Bromiker R, Arad I, Peleg O, Preminger A, Engelhard D: Neonatal bacteremia: Patterns of antibiotic resistance, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:767.
91. Auriti C, Maccallini A, Di Liso G, Di Ciommo V, Ronchetti MP, Orzalesi M: Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive care unit, *J Hosp Infect* 2002;53:25.
92. Raimundo O, Heussler H, Bruhn JB et al: Molecular epidemiology of coagulase negative staphylococcal bacteremia in a newborn intensive care unit, *J Hosp Infect* 2002;51:33.
93. Yıldız C. Neonatal Sepsis erken tanısında Prokalsitoninin Yeri ve Önemi. Uzmanlık Tezi. İstanbul. SSK Bakırköy Doğum Evi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatri Kliniği, 2001.
94. Sütçü İ. Neonatal Sepsisin erken tanısında interleukin-6 ve C-reaktif protein'in kullanımı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Sivas, 1999.
95. Bont ESJM, Martens A, Raan VJ, Samson G, Fetter WPF, Okken A et al. Tumor Necrosis Factor- α , interleukin-1 β , Interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatric Research* 1993; 33 (4) : 380-3.
96. Meral C, Karademir F. Neonatal Sepsis Olgularının ve Etkenlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *TAF Prev Med Bull* 2009; 8(4):329-332.
97. Rahman S, Hameed A, Roghani MT, Ullah Z: Multidrug resistant neonatal sepsis in Peshawar-Pakistan, *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002; 87: 52.
98. Kaya C, Buket C. Çocuk hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2007;12(1): 34-36.
99. Buttery J.P. Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2002;87:F25-F28
100. Resner BS, Woods GL, Thomson RB Jr, Larone DH, Garcia LS, Shimizu RY. Specimen processing. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1999: 65

101. Rubin LG, Sanchez JP, Siegel J et al. Evaluation and Treatment of Neonates With Suspected Late-Onset Sepsis: A Survey of Neonatologists' Practices. *Pediatrics* 2002;110:e42
102. Dear P. Infection in the newborn. In: Rennie M.J, Robertson NRC, editors: *Textbook of Neonatology*. Churchill Living; 1999. p: 1109-39.
103. Chavez-Bueno S, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 795-810.
104. Jiang HJ, Chiu CN, Huang FY et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Mikrobiol Immunol Infect* 2004; 37: 301-306.
105. Atıkan P, Akın Y, Ağzıkuru T ve ark. Yenidoğan ünitesinde kültürle kanıtlanmış sepsisli olguların değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Kongresi 2009*. Bodrum. Özet kitabı S16.
106. Urgancı N ve ark. Erken Membran Ruptürünün Fetal ve Neonatal İnfeksiyonlar Üzerine Etkisi *T Klin Jineköl Obst* 1993, 3:25-29
107. St Gerne JW III, Bell LM, Baumgart S, et al. Distinguishing sepsis from blood culture contamination in young infants with blood cultures growing coagulase-negative staphylococci. *Pediatrics* 1990;86:157. *Anatolian J*
108. Cordero L, Sananes M, Ayers LW: Bloodstream infections in a neonatal intensive care unit: 12 years' experience with an antibiotic control program, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:242.
109. Mahieu LM, Buitenweg N, Beuteis PH, De Dooy JJ: Additional hospital stay and charges due to hospital acquired infections in a neonatal intensive care unit, *J Hosp Infect* 2001;47:223.
110. Mahieu LM, De Muynck AO, Levent MM, De Dooy JJ, Goossens HJ, Van Reempts PJ: Risk factors for central vascular catheter associated bloodstream infections among patients in a neonatal intensive care unit, *J Hosp Infect* 2001;48:108.

- 111.Moro ML, De Toni A, Stolfi I, Carrieri MP, Braga M, Zunin C: Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units, Eur J Pediatr 1996;155:315.
- 112.Oral R, Akisu M, Tansuğ N, Kültürsay N. 1993-1995 yılları arası yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal sepsise yol a an etkenler ve klinik  zelliklerinin değerlendirilmesi Türkiye Klin Pediatri1996; 5: 53-59.
- 113.Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff A, Linda L et all; Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002; 110;285-291.
- 114.Kuzucu  , Gülcan H,  z m I. Bir yenidoğan ünitesinde hastane kaynaklı sepsislerde etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Aknem Derg 2004; 18(1):5-8
- 115.Arhan E, Kibar S,  nal F ve ark. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki nozokomiyal pseudomonas enfeksiyonlu olgularımız. Türkiye  ocuk Hast. Derg 2009;3(4):16-22
- 116.Türker G, Babaoğlu K, Karadeniz A, Gökalp AS. Yenidoğan yoğun bakım  nitesi nozokomiyal enfeksiyonları. Neonatoloji Kongresi. Samsun. Kongre kitabı, 2001, p. 188.
- 117. rs R, Büyükavcı M, Akdağ R, Aktaş E, Tan H, IX. Ulusal Neonatoloji Kongresi. Mersin. Kongre Kitabı, 1998, p.127.
- 118.Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. The Epidemiology of Group B Streptococcal Colonization in Pregnancy. Obstet Gynecol. 1991;77: 604-10.
- 119.Baker JC, Barrett FF. Transmission of Group B Streptococci Among Parturient Women And Their Neonates. J Pediatr. 1973; 26: 149-54.
- 120.Antony EF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of Group B Streptococcus. Longitudinal Observations During Pregnancy. J Infect Dis.1978; 132: 524-30.
- 121.G l HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pasha A.    nc  trimestr hamilelerde vaginal grup B streptokok kolonizasyonu. Klimik Derg 2005; 18: 27-9.
- 122.Karaeminoğulları M, Memiş S.    nc  trimestr gebelerde hızlı tarama testi ile grup B streptokok kolonizasyonunun saptanması. Klimik Derg 1992; 5: 99-100.

- 123.Tok D, Mert G. Gebelerde Son Trimestrde Vajinal Grup B Streptokok Kolonizasyonu. TAF Prev Med Bull 2010; 9(2):123-126.
- 124.Çarıkçı M: Gebelerde grup B streptokok taşıyıcılığı ile yenidoğanlarda kolonizasyonun ilişkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2003.
- 125.Agarwal J, Bansal S, Malik GK, Jain A.Trends in neonatal septicemia: emergence of non-albicans Candida Indian Pediatrics 2004; 41: 712-5.
- 126.Beck- Sague CM, Azimi P, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of multicenter study. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 1110-6.
- 127.Freiji BC, McCracken GH. Acute infections. İn: Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG, editors. Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994.p.1082-94.
- 128.Belet N, Küçüköyük P, Sezer T, Yıldırım A, Tanyeri B.Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan ünitesinde izlenen nozokomiyal sepsis olguları. Türk Pediatri Arşivi 2000; 35: 256-260.
- 129.Gülcan H, Üzüm İ ve ark. İnönü Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preterm Olgularımızın Değerlendirilmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 11(1) 19-23 (2004).
- 130.Fryklund B. Epidemiology of enterobacteria and risk factors for invasive gram negative bacterial infection in neonatal special care units. Doktora tezi, Stockholm, 1994.
- 131.American Academy of Pediatrics. *Escherichia coli* and other gram-negative bacilli. In: Peter G, ed. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997:202-204.
- 132.Hufnagel M, Burger A. Secular trends in pediatric bloodstream infections over a 20-year period at a tertiary care hospital in Germany. Eur J Pediatr (2008) 167:1149-1159
- 133.Maryam W, Laeeq A, Maqbool S. Neonatal sepsis spectrum of antibiotic resistance. Proceedings of 10th Annual National Pediatric Conference. 2001;57.

134. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:819-825
135. Huang FY, Wang CH, Chiu NC. Coagulase-negative staphylococcal septicemia [in Chinese]. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1994;35:423-428
136. Bruun B, Paerregaard A. Septicemia in a Danish neonatal intensive care unit, 1984 to 1988. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:159-160
137. Ashkenazi S, Leibovici L, Churi C, Drucker M, Konisberger H, Samra Z. Childhood bacteremia in Israel: causes, age relation, predisposing factors and source. *Isr J Med Sci* 1994;30:610-616.
138. Dobson SR, Baker CJ. Enterococcal sepsis in neonates: features by age at onset and occurrence of focal infection. *Pediatrics* 1990;85:165-171.
139. Freeman J, Epstein MF, Smith NE, Platt R, Sidebottom DG, Goldmann DA. Extra hospital stay and antimicrobial usage with nosocomial coagulase-negative staphylococcal bacteremia in two neonatal intensive care unit populations. *Am J Dis Child.* 1990;144:324-329
140. Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics.* 2000;106:1387-1390
141. Sanchez PJ, Mohamed WA, Gard JW, et al. Use of a vancomycin reduction protocol in a neonatal intensive care unit: what's the outcome? Presented at the 37th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; November 1999; Philadelphia, PA
142. İbrahimhakkıoğlu M, Oral R ve ark. Sepsisli Prematüre Bebeklerde Sefoperazon-Sulbaktam Kullanımı. *T Klin J Pediatr* 1996, 5: 132-135.