



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL ZEYNEP KAMİL
KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKL
YENİDOĞANLARDA GEÇ BAŞLANGIÇLI SEPSİS
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİ**

Dr. Salih Demirhan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL ZEYNEP KAMİL
KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**ÇOK DÜşÜK DOğUM AğIRLIKLI
YENİDOğANLARDA GEÇ BAşLANGIçLI SEPSİS
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİ**

Dr. Salih Demirhan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Güner Karatekin

Tez Danışman Yardımcısı: Doç. Dr. Sevilay Topçuoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	1
2.1 TANIMLAR.....	1
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3 ETİYOLOJİ.....	4
2.3.1 Koagülaz Negatif Stafilokoklar	6
2.4 YENİDOĞAN İMMÜN SİSTEMİ VE SEPSİS PATOFİZYOLOJİSİ	7
2.4.1 Fiziksel Bariyerler.....	7
2.4.2 Edinilmiş Bağışıklık Sistemi	9
2.4.2.1 Hücresel (T hücre aracılı) bağışıklık:.....	9
2.4.2.2 Humoral (B hücre ve immünoglobulin aracılı) bağışıklık:	10
2.4.3 Doğal Bağışıklık Sistemi	11
2.4.4 Risk Faktörleri	13
2.5 KLİNİK BULGULAR	13
2.5.1 Fetal ve Doğum Salonu Stres Bulguları	14
2.5.2 Vücut Sıcaklığı İnstabilitesi.....	14
2.5.3 Solunumsal ve Kardiyak Bulgular	15
2.5.4 Nörolojik Bulgular	15
2.5.5 Gastrointestinal Sistem Bulguları	15
2.5.6 Cilt Bulguları	16
2.6 TANI	16
2.6.1 Mikrobiyolojik Testler	16
2.6.1.1 Kan kültürü:	16
2.6.1.2 Beyin omurilik sıvısı kültürü ve gram boyaması:	18

2.6.1.3 İdrar kültürü:	19
2.6.1.4 Trakeal aspirat kültürü:	20
2.6.1.5 Diğer kültürler ve mikrobiyolojik yöntemler:.....	20
2.6.2 Kültür Dışı Testler	20
2.6.2.1 Hematolojik parametreler:	20
2.6.2.2 Akut faz reaktanları:.....	22
2.6.3 Persistan Bakteriyemi ve Fungal Enfeksiyon Taraması	24
2.6.4 Skarlama Sistemleri.....	24
2.7 AYIRICI TANI	24
2.8 TEDAVİ.....	25
2.8.1 Antibiyotik Tedavisi	25
2.8.2 Antibiyotik Dışı Ek Tedaviler.....	26
2.8.3 Anti-fungal Tedavi.....	27
2.9 PROGNOZ	27
2.10 ÖNLEME	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA VE DIŞLANMA KRİTERLERİ	31
3.1.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	31
3.1.2 Çalışmadan Dışlama Kriterleri	31
3.2 ÇALIŞMA SÜREÇLERİ	31
3.2.1 Çalışma Verilerinin Toplanmasına Ait Hususlar.....	32
3.3 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	35
4.BULGULAR.....	37
4.1 TANIMLAYICI BULGULAR.....	37
4.2 BULGULARIN PATOJEN GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI	41
4.2 BULGULARIN SEPSİS NEDENİYLE VEFAT DURUMUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	50
5.TARTIŞMA	57
6.SONUÇLAR	73
7.KAYNAKLAR	76
ÖZGEÇMİŞ	89

TEŞEKKÜR

Başhekimimiz Doç. Dr. Semra Kayataş Eser'e,

Asistanlığım boyunca her daim yol gösterdiği, tecrübe ve bilgi birikimini bizden esirgemediği, tezimin her aşamasında gösterdiği yardım ve kolaylıklar için tez hocam Prof. Dr. Güner Karatekin'e,

Kliniğimizdeki huzur ortamını sağlayan ve öğrencisi olmaktan onur duyduğum, eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Abdulkadir Bozaykut'a ve hocam Prof. Dr. Ayla Güven'e,

Kendisinden neonatolojiyi ve hekimlik adına sayısız şeyi öğrendiğim, tezimin her sürecindeki yardımları için müteşekkirim olduğum, iyi hekimlik konusunda örnek aldığım Doç. Dr. Sevilay Topçuoğlu'na,

Hastalara ve öğrencilerine her zaman şefkatle yaklaşan, çocuk hekimi titizliğini öğrendiğim hocam Uzm. Dr. Feyza Mediha Yıldız'a ve her türlü sorunumuzda yanımızda olan Doç. Dr. Rabia Gönül Sezer Yamanel'e,

Beraber çalışma fırsatı elde ettiğim için kendimi şanslı saydığım hocalarım Doç. Dr. Mahmut Doğru, Doç. Dr. Hacer Aktürk, Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu, Doç. Dr. Elif Özalkaya, ve Doç. Dr. Nazmiye Nilgün Karadağ'a,

Kliniğimizde beraber çalıştığımız uzmanlarımıza, başta eşkıdemim Dr. Ceren Yapar Gümüş olmak üzere asistanlık eğitimimiz boyunca çocuk hekimliği sanatını beraber öğrendiğimiz Dr. Meltem Çakmak, Dr. Hande Tanal, Dr. Furkan Erdoğan, Dr. Eray Tunce, Dr. Burak Bozkurt ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm yaşantım boyunca her konuda beni destekleyen, varlıkları ile kendimi güvende hissettiğim annem, babam ve tüm aileme,

Bu zorlu dört yılda kendilerine ayırmam gereken zamanı çokça ihmal ettiğim, ihtisasa başlamam konusunda beni teşvik eden, her türlü derdimde ve sevincimde yanımda olan sevgili eşim Esra'ya ve güzel oğlum Mehmet'e sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AGA: gebelik yaşına uygun yenidoğan

APGAR: appearance, pulse, grimace, activity, respiration

BE: baz açığı

BOS: beyin omurilik sıvısı

BPD: bronkopulmoner displazi

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

CRP: C-reaktif protein

CS: sezaryen doğum

ÇDDA: çok düşük doğum ağırlığı

GBS: Grup B Streptokok

GM-İVK: germinal matriks - intraventriküler kanama

DİK: dissemine intravasküler koagülasyon

HCO₃: bikarbonat

HIV: insan immün yetmezlik virüsü

I/T: immatür nötrofil/total nötrofil oranı

IFN γ : interferon-gama

Ig: immünoglobulin

IL: interlökin

IVIG: intravenöz immünoglobulin

İMV: invaziv mekanik ventilasyon

İYE: idrar yolu enfeksiyonu

J-SVK: juguler santral venöz kateter

KNS: koagülaz negatif Stafilokok

LGA: gebelik yaşına göre büyük yenidoğan

MHC: majör doku uygunluk kompleksi

NEK: nekrotizan enterokolit

NİV: non-invaziv mekanik ventilasyon

NK: natural killer

NSD: normal spontan doğum

PDA: patent duktus arteriyozus

PICC: periferik yerleştirilen santral kateter

RDS: respiratuar distres sendromu

ROP: prematüre retinopatisi

SGA: gebelik yaşına göre küçük yenidoğan

Th: yardımcı T hücreleri

Th1: yardımcı T tip 1 hücreleri

Th2: yardımcı T tip 2 hücreleri

TNF- α : tümör nekroz faktör-alfa

UAK: umbilikal arter kateteri

UVK: umbilikal venöz kateter

VİP: ventilatör ilişkili pnömoni

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1: Hastalara ait demografik ve klinik özellikler.....	38
Tablo 4.2: Çalışma popülasyonunda saptanan geç başlangıçlı sepsis etkenleri	40
Tablo 4.3: Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin üreyen patojenlere göre dağılımı.....	42
Tablo 4.4: Hastaların ortanca oksijen ihtiyaçları, sepsis öncesi ve yatış süresince NİV ve İMV ihtiyaçlarının patojen gruplarına göre dağılımı.....	43
Tablo 4.5: Hastalarda sepsis anında bulunan santral kateterler ve kullanım süreleri.	45
Tablo 4.6: Sepsis başladığı dönemde hastaların enteral ve parenteral beslenme verilerinin patojenlere göre dağılımı	45
Tablo 4.7: Sepsis atakları sırasında saptanan klinik ve laboratuvar özelliklerinin üreyen patojenlere göre dağılımı.....	48
Tablo 4.8: Odak tespit edilen ataklarda üreyen patojenler.....	49
Tablo 4.9: Hastaların demografik verilerinin ve komorbiditelerinin sepsis nedeniyle vefat durumuna göre karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.10: Hastalarda sepsis anında bulunan santral kateterler ve kullanım sürelerinin sepsis nedeniyle vefat durumuna göre karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.11: Sepsis başladığı dönemde hastaların enteral ve parenteral beslenme verilerinin sepsis nedeniyle vefat durumuna göre karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.12: Sepsis atakları sırasında saptanan klinik ve laboratuvar özelliklerinin sepsis nedeniyle vefat durumuna göre karşılaştırılması.....	55

ÖZET

AMAÇ:

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin modernleşmesi, sterilizasyon ve enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki farkındalığın artması ve güçlü antibiyotik tedavilerine rağmen, sepsis hala yenidoğan döneminin en önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Çalışmamızda 2013 ve 2018 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Kliniği'nde yatan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yenidoğanlarda gelişen geç başlangıçlı sepsislerin prognostik faktörlerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışma süresince hastanemizde doğup, neonatoloji kliniğimizde izlenen ÇDDA yenidoğanlardan geç başlangıçlı sepsis geçirenler çalışmamıza alındı. Hastalara ait demografik veriler, komorbiditeler, sepsis anındaki klinik durum, sepsise yönelik verilen tedaviler, laboratuvar verileri, yatış süresindeki solunumsal veriler, sepsis öncesi süredeki santral kateter ve beslenme durumu ile ilgili verilere hasta dosyalarından ulaşıldı. Hastalar sepsis nedeni vefat durumlarına göre iki gruba ayrıldı ve prognostik faktörler bu gruplar arasında değerlendirildi. Bu çalışmada veri kaydetme ve istatistiksel analizler; Microsoft Office 2016 Excel ve SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile yapıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirildi.

BULGULAR:

Sepsis nedeniyle vefat edenler grubunda gestasyon yaşı, doğum ağırlığı ve 5. dk APGAR skorunun ortanca değeri daha düşüktü ve farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla; $p:0,001$, $p:0,001$, $p:0,004$). Sezaryen doğum ve en az bir doz antenatal steroid alma oranı sağ grubunda daha yüksekti ve farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla; $p:0,003$, $p:0,04$). Bronkopulmoner displazi (BPD), sepsisle ilişkili böbrek yetmezliği ve diyaliz ihtiyacı, evre 2 ve üzeri germinal matriks-intraventriküler kanama (GM-İVK), sepsis öncesi dönemde invaziv mekanik

ventilasyon (İMV) desteği ihtiyacı oranı vefat grubunda daha yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla; $p:0,04$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p:0,02$, $p:0,01$). Hastaların sepsis sırasındaki dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), septik şok ve koagülopati kliniği sıklığı vefat grubunda daha yüksekti ve farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Sepsis atağının tespiti anındaki lökopeni, nötropeni, trombositopeni sıklığı vefat grubunda yüksekti ve vefat grubunda kan gazındaki ortalama pH ve baz açığı (BE) düşük, laktat yüksek idi ve farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; $p:0,001$, $p:0,04$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p:0,003$). Sepsis öncesi dönemde santral kateter varlığı ve süresinin prognoz ile ilişkisi gösterilemedi. Sağ grubunda enteral beslenme oranının ve günlük alınan kilo başına anne sütü hacminin ortalama değerinin daha yüksek olduğu ve farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla; $p:0,003$, $p:0,009$).

SONUÇ:

Hastaların antenatal ve komorbid durumlarının yanında sepsis tespit anındaki hematolojik ve kan gazı parametrelerinin ÇDDA yenidoğanlarda geç başlangıçlı sepsisin prognozunu tahmin etme açısından yol gösterici olduğu saptandı. Çalışmamız hastaların sepsis atağından önceki enteral beslenme oranları ve aldıkları kilo başına anne sütü hacimlerinin fazlalığının geç başlangıçlı sepsiste mortalite açısından iyi prognostik faktör olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: geç başlangıçlı sepsis, yenidoğan, anne sütü

ABSTRACT

AIM:

Despite the modernization of neonatal intensive care units, increased awareness of sterilization and infection control measures, and strong antibiotic treatments, sepsis is still one of the most important causes of morbidity and mortality in newborns. In our study, we aimed to investigate the prognostic factors of late-onset sepsis in very low birth weight (VLBW) newborns who were born and hospitalized at the Health Sciences University Zeynep Kamil Women and Children Hospital between 2013 and 2018.

MATERIAL AND METHOD:

During the study period, we included late-onset sepsis in VLBW newborns who were born in our hospital and admitted to our neonatology clinic. Demographic data, comorbidities, clinical features during sepsis, treatments for sepsis, laboratory results, respiratory status during hospitalization, central catheter and nutritional status before sepsis episodes were accessed from the patient records. The patients were divided into two groups (survivors and non-survivors) according to mortality due to sepsis and prognostic factors were evaluated among these groups. The data were processed and analyzed in Microsoft Office 2016 Excel and SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) program. The results were evaluated at the significance level of $p < 0.05$, within the confidence interval of 95%.

RESULTS:

In the non-survivor group, the median value of gestation age, birth weight and APGAR score at the 5th minute were lower and the differences were statistically significant ($p: 0.001$, $p: 0.001$, $p: 0.004$, respectively). Rates of cesarean delivery and receiving at least one dose of antenatal steroid were higher in the survivor group, and the differences were statistically significant ($p: 0.003$, $p: 0.04$, respectively). The rates of bronchopulmonary dysplasia (BPD), sepsis-related renal failure and dialysis, germinal matrix-intraventricular hemorrhage (GM-IVH) and invasive mechanical ventilation (IMV) support before sepsis episode were higher in the non-survivor

group and the differences were statistically significant (p: 0.04, p <0.001, p <0.001, p: 0.02, p: 0.01, respectively). The frequencies of disseminated intravascular coagulation (DIC), septic shock, and coagulopathy during sepsis were higher in the non-survivor group, and the differences were statistically significant (p <0.001, p <0.001, p <0.001, respectively). In the non-survivor group, frequencies of leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia were higher, and the median pH and base deficit (BE) were lower, and the lactate was higher in blood gases at the time of detection of sepsis episode, and the differences were statistically significant (p: 0.001, p: 0.04, p <0.001, p <0.001, p <0.001, p: 0.003). There was no relationship between the presence of central catheters and central catheter days before sepsis episode and prognosis. In the survivor group, the median values of the enteral feeding rate and the volume of breast milk per kilogram per day were higher, and differences were statistically significant (p: 0.003, p: 0.009, respectively).

CONCLUSION:

In addition to the antenatal features and comorbid conditions of the newborns, hematological and blood gases parameters at the time of sepsis were found to be useful predictors of late-onset sepsis prognosis in VLBW neonates. Our study is the first study to show that higher enteral feeding rate and breast milk volumes per kilogram before sepsis episodes are good prognostic factors for mortality in late-onset sepsis.

Keywords: late-onset sepsis, newborn, breast milk

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tanımı üzerinde net bir uzlaşa olmamakla birlikte, yenidoğan sepsisi, yenidoğan dönemindeki hastaların steril vücut sıvılarından bir patojenin izole edilmesi ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ile kendini gösteren bir klinik tablodur (1, 2). Günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin modernleşmesi, sterilizasyon ve enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki farkındalığın artması ve güçlü antibiyotik tedavilerine rağmen, yenidoğan sepsisleri, yenidoğan döneminin en önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir.

Yenidoğan sepsisleri, sepsisin başlama zamanına göre iki ana gruba ayrılmaktadır. Genel kabule göre 72 saatten önce başlayan sepsisler erken başlangıçlı sepsis, 72 saatten sonra başlayan sepsisler ise geç başlangıçlı sepsis olarak adlandırılmaktadır (1, 2). Özellikle Grup B Streptokok (GBS)'un perinatal olarak tespit ve tedavisinin artmasıyla birlikte erken sepsis insidansının azalmasına rağmen, geç sepsis insidansı bu oranda azaltılamamıştır (3).

Fleischmann-Struzek ve ark.'nın 1979-2016 yılları arasındaki yenidoğan ve çocuk sepsisi ile ilgili 23 çalışmayı dahil ettiği metaanaliz sonucundaki tahminlerine göre yenidoğan sepsisi sıklığı 100.000 canlı doğumda 2022 iken, sepsis mortalite oranı %11-19 olarak tahmin edilmektedir. Bu tahminlere göre dünyada yıllık 30.000.000 yenidoğan sepsisi ile karşılaşmaktadır (4). Bu veriler yenidoğan sepsisinin önemli bir toplum sağlığı sorunu olduğunu da göstermektedir.

Biz bu tez çalışmamızda 2013 ve 2018 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Kliniği'nde yatan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yenidoğanlarda gelişen geç başlangıçlı sepsislerin prognostik faktörlerini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TANIMLAR

Yenidoğan sepsisi: Yenidoğan sepsisinin tanımı konusunda çalışmalar arasında ciddi farklılıklar mevcuttur. Klasik olarak steril vücut sıvılarında bir patojenin üremesi ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun mevcut olması olarak tanımlanmaktadır. Türk Neonatoloji Derneği ise yenidoğan sepsisini “yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik işaret ve bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği klinik sendrom” olarak tanımlamaktadır (5). Klasik tanımların birçok vakada yeterli olmaması sepsis için yeni bir tanım yapma çabalarına neden olmuştur ve bu doğrultuda çalışmalar yapılmaktadır.

Toplamda 42 çalışma ve rehberin yenidoğan sepsisi tanımlarını derleyen bir çalışmada bu çalışma/rehberlerin 12 (%29) tanesinde sepsis tanımına laboratuvar sonuçlarının da dahil edildiği görülmüştür. Bu 12 çalışma/rehberin 5 tanesinde C-reaktif protein (CRP), 4 tanesinde beyaz küre sayısı, 3 tanesinde metabolik asidoz, 3 tanesinde immatür/total nötrofil sayısı (I/T), 1 tanesinde anormal fibrinojen, 1 tanesinde nötropeni, 1 tanesinde trombositopeni, 1 tanesinde hiperglisemi ve 1 tanesinde de hipoglisemi yenidoğan sepsisini tanımlarken kullanılmıştır. Ayrıca laboratuvar sonuçlarını sepsis kriteri olarak alan çalışmalar arasında laboratuvar sonuçlarının anormal kabul edilme aralıkları açısından da farklılıklar mevcut olması da yenidoğan sepsis tanımındaki uzlaşmazlığa katkı yapmaktadır (1).

Çalışma/rehberlerin 26 tanesinde (%62) klinik bulgular yenidoğan sepsisini tanımlarken kullanılmıştır. Bu çalışma/rehberlerin 16 tanesinde özgül olmayan sepsis bulguları, 12 tanesinde kardiyovasküler bulgular (taşikardi, bradikardi, hipotansiyon ve dolaşım bozukluğu), 9 tanesinde solunum bulguları (apne, siyanoz, takipne, oksijen gereksiniminde artma ve mekanik ventilasyon ihtiyacı), 7 tanesinde anormal vücut sıcaklığı (hipotermi ya da ateş), 2 tanesinde merkezi sinir sistemi bulguları

(letarji, hipotoni ve konvülziyon) ve 1 tanesinde de beslenme problemleri yenidoğan sepsisinin tanımlanmasında kullanılmıştır (1).

Kanıtlanmış sepsis: Sepsisin klinik bulgularını gösteren hastaların kan kültüründe bilinen patojen bir bakteri ya da mantar üremesi kültürle kanıtlanmış sepsis olarak kabul edilmektedir (5).

Klinik sepsis: Sepsisin klinik ve/veya laboratuvar bulgularını gösteren hastaların kan kültürlerinde üreme olmaması klinik sepsis olarak kabul edilmektedir (5).

Erken başlangıçlı sepsis: Gün konusunda üzerinde net bir uzlaşma olmamakla beraber genel kabule göre yaşamın ilk üç gününde ortaya çıkan sepsisler erken başlangıçlı sepsis olarak adlandırılmaktadır. Bazı uzmanlar yaşamın ilk yedi gününde meydana gelen GBS sepsisini de erken başlangıçlı sepsis olarak kabul etmektedir (2, 6).

Geç başlangıçlı sepsis: Yaşamın ilk 72 saatinden sonra meydana gelen sepsisler geç başlangıçlı sepsistir (2, 6).

Çok geç başlangıçlı sepsis: Yaşamın 30. gününden sonra düzeltilmiş yaşı hala yenidoğan olan bebeklerde ortaya çıkan sepsisler çok geç başlangıçlı sepsistir (5).

Prematüre yenidoğan: Annenin son adet tarihine göre 37. gestasyon haftasını tamamlamamış yenidoğanlar prematüre olarak tanımlanmaktadır.

Düşük doğum ağırlığı: Doğum ağırlığının 2500 gram altında olması (7).

Çok düşük doğum ağırlığı: Doğum ağırlığının 1500 gram altında olması (7).

İleri derecede düşük doğum ağırlığı: Doğum ağırlığının 1000 gram altında olması (2).

Koagülaz-negatif Stafilokok (KNS): Mikrobiyolojik özellik olarak koagülaz enzimi üretmeyen Stafilokokları tanımlayan heterojen bir gruptur. Patojen olduğu uzun zamandır bilinen koagülaz pozitif *Staphylococcus aureus*'un aksine, eskiden zararsız, patojen olmayan bir bakteri grubu olarak tanımlanan KNS'ler şu anda, özellikle, yoğun bakımlarda en sık karşılaşılan sepsis etkenleridir (8).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü'nün 194 ülkeyi kapsayan araştırmasında 2013 yılında tüm dünyada 2.800.000 yenidoğan ölümünün gerçekleştiği ve bu ölümlerin 990.000'inin preterm doğum komplikasyonlarından, 640.000'inin intrapartum komplikasyonlardan, 430.000'ininse yenidoğan sepsisinden kaynakladığı tahmin edilmiştir. Bu sayılar ışığında yenidoğan sepsisinin tüm yenidoğan ölümlerinin %15'ini oluşturduğu görülmektedir (9).

Yenidoğan sepsis oranları ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye, hatta hastaneden hastaneye değişmektedir. Sosyoekonomik standartlar, prenatal bakıma ulaşım, hasta popülasyonundaki perinatal risk faktörleri ve yoğun bakım olanaklarına göre yenidoğan sepsis oranı değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1980'lerden bu yana sepsis oranı 1000 canlı doğumda 2-4 arasında değişirken, dünya genelinde oranlar 1000 canlı doğumda 1-8 olarak bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar daha yüksektir (10).

Prenatal bakımın artması, GBS taramasının ve profilaksisinin dünyada yaygınlaşmasıyla erken başlangıçlı sepsis oranları ciddi bir şekilde azalmıştır (3). Geç başlangıçlı sepsiste ise bu düşüş görülememiştir. Bunda çok düşük ağırlıklı yenidoğanların yaşam şanslarının artması ile birlikte uzun süren yoğun bakım yatış süreleri ve uzun süre santral kateter ihtiyacı etkili olmaktadır (11).

İlk olarak 1996'da ABD'de yayımlanan ve 2006 yılında güncellenen GBS tarama ve tedavi rehberleri sonrası 2008 yılındaki erken başlangıçlı sepsis sayıları 1990'a göre yüzde 80 azalmıştır (3). ABD'de 2005-2008 yılları arasındaki 3 yılın

verilerini tarayan bir çalışmada erken başlangıçlı sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 0,77 olarak bulunmuştur. Doğum ağırlığı 1500 gram altındaki yenidoğanlarda ise bu oran 1000 canlı doğumda 10,96 olarak bulunmuştur. Term yenidoğanlarda erken başlangıçlı sepsiste vaka ölüm oranı %2,5-3'lere inmişken, pretermelerde hala %30-54 gibi yüksek oranlarda seyretmektedir (12).

Geç başlangıçlı sepsis insidansı açısından çalışmalar arasında ciddi farklılıklar mevcuttur. Bunda hasta popülasyonunun ortalama gestasyon yaşı ve KNS'lerin sepsis etkeni kabul edilme kriterleri önemli rol oynamaktadır. Gestasyon haftası olarak 22-28 hafta arasındaki 9575 yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %36'sı en az bir geç başlangıçlı sepsis atağı geçirmiştir (13). Bu oran geç pretermelerde 1000'de 6,3 iken, termelerde 1000'de 1-2 arasındadır (14, 15).

Ülkemizde toplam yenidoğan sepsisi insidansı ile ilgili net veri olmamakla birlikte, yoğun bakımda yatan yenidoğanların geç başlangıçlı sepsis insidansı %6,4 ile %14,1 arasında değişmektedir (16, 17).

2.3 ETİYOLOJİ

Yenidoğan sepsisinin bakteriyel ajanları yıllar içinde ciddi değişiklikler göstermiştir. Bilinen en eski yenidoğan sepsis kayıtlarından biri ABD'deki Yale Üniversitesi'ne aittir. Yale Üniversitesi'ndeki 1928'den 2003'e kadar yenidoğan sepsis kayıtlarının incelendiği bir çalışmanın sonuçlarına göre sulfanamid grubu antibiyotiklerin kullanılma girmesinden önce yenidoğan sepsisine en sık neden olan bakteriler *Staphylococcus aureus* ve beta hemolitik Streptokoklar gibi gram pozitif koklardır. Antibiyotiklerin kullanılmaya başlamasıyla birlikte *Escherichia coli* başta olmak üzere diğer gram negatif enterik basiller etken bakteri olarak öne çıkmıştır. Yenidoğan sepsisinin 1978-1988 yılları arasında en önemli sebepleri olarak GBS ve *Escherichia coli* tespit edilmiştir. KNS'ler, özellikle *Staphylococcus epidermidis* 1989-2003 yılları arasında en önemli yenidoğan sepsis etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. *Escherichia coli*, GBS, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ve Klebsiella türleri de azalan oranlarda sepsis etkeni olarak tespit edilmiştir (11, 18).

Erken başlangıçlı sepsiste enfeksiyon etkeni genellikle anneden ya da doğum öncesi asendan yolla vajenden alınmaktadır. Geç başlangıçlı sepsiste ise enfeksiyon kaynağı hastanın çevresidir. Yoğun bakımda yatmakta olan yenidoğanlar için geç başlangıçlı sepsisler hastane kaynaklıdır. Bu ana ayrım nedeniyle erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsisin etiyolojik olarak da ayrımının yapılması gerekmektedir. Erken başlangıçlı sepsiste klasik olarak karşımıza çıkan bakteriler GBS, *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Enterobakter* türleri, *Listeria monocytogenes*, viridans Streptokoklar, *Staphylococcus epidermidis*, diğer enterik ve non-enterik gram negatif bakterilerdir (19, 20).

Erken başlangıçlı sepsis etken mikroorganizmaları tüm dünyada genel olarak aynı olmakla birlikte yüzdeler ülkeden ülkeye değişmektedir. ABD’de 2005-2008 yılları arasında yaklaşık 400.000 doğumun gerçekleştiği merkezleri kapsayan bir çalışmada 658 erken sepsis kayıt altına alınmıştır. Bu sepsislerin %37,8’ine GBS, %24,2’sine *Escherichia coli*, %17,9’una viridans Streptokoklar, %4’üne *Staphylococcus aureus*, %4’üne *Haemophilus influenzae* neden olmuştur (12). Fransa’da 2004-2005 yıllarında yapılan, toplam 20.131 bebeğin dahil edildiği bir çalışmada erken sepsisi olan 164 hastadan %58,5’inde GBS, %22’sinde *Escherichia coli*, %5,5’inde viridans Streptokok, %2,4’ünde Enterokok türleri tespit edilmiştir (21). Tayvan’daki bir klinikteki beş yıllık süredeki erken sepsisleri inceleyen bir çalışmada GBS’in %36, *Escherichia coli*’nin %26 vakada sepsis etkeni olduğu görülmüştür (22). Ülkemizde erken sepsis etiyolojisine ilişkin geniş verili çalışma olmamakla birlikte İstanbul’da yapılan bir tez çalışmasına dahil edilen 17 erken başlangıçlı sepsis hastasının üremelerine baktığımızda 6 (%35) hastada *Staphylococcus aureus*, 5 (%29) hastada *Klebsiella* türleri, 4 (%23) hastada *Escherichia coli*, 1 (%0,6) hastada da *Candida* üremesi olduğu görülmüştür. GBS üremesi ise hiç görülmemiştir (23).

İngiltere’de 16 yenidoğan yoğun bakım ünitesinin katıldığı üç yılı kapsayan ve yaklaşık 130.000 canlı doğumu ele alan bir çalışmada geç başlangıçlı sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 3, yoğun bakıma yatan 1000 yenidoğanda 29 olarak görülmüştür. En sık karşılaşılan geç başlangıçlı sepsis etkeni ise %54 ile KNS’lerdir.

KNS'leri Enterobakterler, Enterokoklar ve diğer *Stafilokoklar* takip etmektedir (24). Ülkemizde yapılan bir çalışmada üç yıllık dönemde tespit edilen 150 geç başlangıçlı sepsiste %40 *Klebsiella pneumoniae*, %13'ünde *Escherichia coli*, %12 KNS, %10'unda *Acinetobacter baumannii* tespit edilmiştir. Kliniğimizde 2011-2012 yılları arasında yapılan ve 209 geç sepsis olgusunun dahil edildiği çalışmada vakaların %19'unda KNS, %9,5'inde *Staphylococcus aureus*, %5,7'sinde GBS, %4,3'ünde *Klebsiella* türleri, %3,8'inde *Escherichia coli*, %2,8'inde Enterobakter, %1'inde viridans Streptokoklar, %0,5'inde de *Acinetobacter* ve *Serratia* sepsis etkeni olarak tespit edilmiştir (25).

2.3.1 Koagülaz Negatif Stafilokoklar

Geç başlangıçlı sepsis ile ilgili araştırmalarda etkenlerin oranlarına bakıldığında zaman en büyük farklılığın KNS oranlarında olduğu görülmektedir. Bu grup bakterilerin hem kan kültürlerinin en sık kontaminasyon etkeni olması hem de özellikle prematürelde en sık geç başlangıçlı sepsis etkeni olması nedeniyle KNS'lerin hangi durumlarda kontaminasyon, hangi durumlarda sepsis etkeni kabul edileceğine dair farklı yaklaşımlar vardır. Araştırmalardaki KNS oranları arasındaki ciddi farklılık da bundan kaynaklanmaktadır (26).

Merkezi ABD'de olan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne (Center for Disease Control and Prevention [CDC]) göre KNS'lerin sepsis etkeni kabul edileceği durumlar 48 saat içinde alınan iki ayrı kan kültüründe aynı KNS'nin üremesi ve uygun antibiyoterapinin verilmesinin yanında aşağıdaki semptomlardan en az birinin varlığı olarak tanımlanmıştır; ateş ($>38^{\circ}\text{C}$, rektal ölçümle), hipotermi ($<37^{\circ}\text{C}$, rektal ölçümle), apne ya da bradikardi (26, 27).

Öte yandan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü'ne (National Institute of Child Health and Human Development) göre KNS'lerin kesin olarak sepsis etkeni kabul edileceği durumlar 48 saat içinde alınan iki ayrı kan kültüründe aynı KNS'nin üremesi ya da sadece bir kan kültüründe üreme olmuşsa bile kan kültürünün alındığı 48 saat içinde CRP'nin $>1\text{mg/dL}$ olması olarak tanımlanmıştır. Tek kan kültüründe üreme olmasının yanında beş gün ve daha uzun süre uygun

antibiyoterapi alması durumunda ise KNS'ler olası sepsis etkeni olarak kabul edilmektedir (13, 26).

Avusturalasya Yenidoğan Enfeksiyonları Çalışma Grubu'na göre ise yenidoğana ait bir pozitif kan kültürü, sepsis kliniği ve hematolojik anormallikler (düşük ya da yüksek nötrofil sayısı, anormal I/T oranı ya da trombositopeni) olması durumunda KNS'ler sepsis etkeni olarak kabul edilmektedir (26, 28).

2.4 YENİDOĞAN İMMÜN SİSTEMİ VE SEPSİS PATOFİZYOLOJİSİ

Steril intrauterin ortamdan patojenik birçok mikroorganizmanın olduğu bir ortama adapte olmaya çalışan yenidoğanlar enfeksiyonlara karşı oldukça açıktır. Steril bir çevrede yaşadığı fetal hayatta gebeliğin devamının sağlanabilmesi için maternal yapılara karşı immün reaksiyonları baskılanmış olan yenidoğanın doğumu takiben kendisi için tehlikeli ve yabancı antijenlerle kaplı yeni çevresine uyum sağlayabilmesi ve hayatta kalabilmesi için immün sisteminin çalışma hızını arttırması gerekmektedir (29-31).

Patojenlerle dolu dış dünyaya adapte olan infantlar antijenik deneyim kazanarak ve edinilmiş bağışıklık hücrelerinin gelişmeye başlamasıyla beraber immünolojik yetkinliğinin çoğunluğunu yaşamının ilk üç ayında tamamlarlar. Infantların enfeksiyona çok daha açık olduğu bu üç aylık dönemde bağışıklık sistemi daha çok doğal bağışıklık ve fagositler, natural killer (NK) hücreler, antijen-sunucu hücreler, humoral mediatörler ve komplementler gibi antijen spesifik olmayan hücreler üzerinden çalışmaktadır. Ayrıca anne sütündeki antimikrobiyal bileşenler bazı akut enfeksiyonlar için ek koruma sağlamaktadır (32, 33).

2.4.1 Fiziksel Bariyerler

Patojenlere karşı vücudun ilk savunma yeri cilttir. Yenidoğan bebeklerde cilde ek bir bariyer de *verniks kazeoza* tabakasıdır (34). Son trimesterde üretildiği için 28 gestasyon haftasının altındaki prematüre bebeklerde bulunmaz (34). Verniks su ve ısı kaybını engellemenin yanında, içerdiği antioksidan ve doğal immün faktörlerle enfeksiyonlara karşı doğal bir bariyerdir (35). Vernikte bulunan antimikrobiyal protein ve peptitlerin GBS, *Escherichia coli* ve *Candida* türleri gibi

yenidoğan enfeksiyon etkenlerini inaktive etme, öldürme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (36). Cildin en dış tabakası olan *stratum korneum* da sıvı ve ısı kontrolünün yanı sıra patojen invazyonunu engelleyerek enfeksiyonlara karşı kalkan görevi görmektedir (37). Prematüre yenidoğanlarda *stratum korneum* tabakasının tam anlamıyla fonksiyonel olması doğumu takip eden bir-iki haftada gerçekleşmektedir (38). Bu süre ileri derece prematürelerde sekiz haftaya kadar uzayabilmektedir (39). Damar yolu açılması, santral kateter takılması, kan alınması gibi cilt bütünlüğünü bozan girişimsel işlemler mikroorganizmaların subkutan dokuya girerek enfeksiyon odağı oluşturmaya neden olabilmektedir (40).

Sepsisten korunmada cilt gibi önemli fonksiyonu olan mukozal yüzeyler ise asidik pH, mukus tabakası, siliya, proteolitik enzimler, antimikrobiyal protein ve peptitler ve opsoninler gibi enfeksiyon önleyici özelliklere sahiptir (41). Bağırsak mukozasının bütünlüğünün bozulması nekrotizan enterokolit (NEK) ve geç başlangıçlı sepsis patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir (42). Uzun süreli antibiyotik kullanımı, hipoksi ve vücudun başka yerinde meydana gelen bir enfeksiyon gibi durumlar bu mukozal bariyerlerin bozulmasına neden olmaktadır (43).

Solunum yolu mukozasında da pulmoner antimikrobiyal protein ve peptitler, sürfaktan proteini A ve D, alveolar makrofajlar ve nötrofiller enfeksiyonların önlenmesinde faydası olan bileşenlerdir (40). İletici havayolları yüzeyi ve submukozal tabakası mukus üreterek, patojenlerin ve artıkların mukosiliyer klirensi ile doğal bağışıklık sistemine katkı yapmaktadır (44). Prematürelerde solunum yolu mukozasında goblet hücreleri daha fazla olduğu için mukosiliyer klirens daha azdır (40). Sürfaktan yetmezliği olan yenidoğanlarda sürfaktan proteini A ve D bulunmamaktadır. Ve bu proteinler halihazırda kullanılan sürfaktan preparatlarında da yoktur (45). Prematüre bebeklerin bu özellikleri patojenlerin solunum yolundan invazyonu açısından riski arttırmaktadır.

2.4.2 Edinilmiş Bağışıklık Sistemi

2.4.2.1 Hücresel (T hücre aracılı) bağışıklık: T hücre aracılı bağışıklık, humoral bağışıklığın aksine anneden fetüse iletilmez. Bu sebeple yenidoğanlar ve küçük infantlar intraselüler patojenlerle savaşırken, aşı yanıtı oluştururken ya da yabancı bir dokuyu reddederken doğal bağışıklığın bazı bileşenlerine ek olarak sadece kendi T hücrelerini kullanmaktadır (46).

Aktive T hücreleri salgıladıkları sitokinlere göre yardımcı T hücreleri (Th) ve düzenleyici T hücreleri olarak ikiye ayrılırlar (47, 48). Yenidoğanların CD4⁺ T hücre bağışıklığında, özellikle yardımcı T tip 1 hücreleri (Th1) hücrelerinde, daha büyük çocuklara göre ciddi azlık olduğu gösterilmiştir. İmmün bir uyarana karşılaşıldığında Th1 yönünde polarizasyon zayıf olur ve düşük antiviral tip-1 interferon yanıtı olur. Buna karşılık yardımcı T tip 2 hücreleri (Th2) ve Th tip 17 yönünde polarizasyon daha fazladır. Bu durum yenidoğan ve küçük infantların bazı enfeksiyonlara yatkınlığını açıklar (49).

Patojen hücrelerin dendritik hücreler ya da makrofajlar tarafından yakalanması interleukin (IL)-12 salınımını uyarır. Bununla birlikte IL-12 ise hem NK hücreleri uyarır hem de saf CD4⁺ T hücrelerinin Th1-effektör hücreye dönüşmesini sağlar. CD4⁺ T hücreleri ve NK hücreleri interferon-gama (IFN γ) üreterek enfekte makrofajların aktivasyonunu sağlar ve nükleustaki transkripsiyonu başlatırlar (50, 51). Fagositlerdeki IFN γ aktivasyonu tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve IL-1-beta gibi proinflatuar sitokinlerin üretilmesine ve IL-12 salınımının daha da artırılmasına neden olur. Ayrıca IFN γ net olmayan bir mekanizma ile patojenlerin makrofajlar tarafından öldürülmesini sağlar (46).

Th1 yoluyla üretilen proinflatuar sitokinlerin gebelerde spontan abortuslara neden olması fetüs ve yenidoğan immünesindeki belirgin Th2 yönündeki polarizasyonun önemli sebeplerinden biri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca IL-12 üreten dendritik hücrelerin olgunlaşmasındaki gecikme de aynı şekilde yenidoğan dönemindeki Th2 baskınlığını açıklamaktadır (52, 53).

T hücre fonksiyonları yenidoğanlarda kısmi olarak çalışmaktadır. Her ne kadar Th2 ve B hücre fonksiyonları yeterli olsa da Th1 polarizasyonundaki ve sitokinlerindeki eksiklik T hücre fonksiyonlarının kısmi çalışmasının sebebidir. Bu T hücre fonksiyonlarındaki azalmaya paralel olarak yenidoğanların viral enfeksiyonlara çok daha duyarlı olması beklenmektedir. Fakat yenidoğanlar çoğu viral enfeksiyonlarla savaşılabilmektedir (46). Yenidoğanlarda sitomegalovirüse karşı CD4+ T hücre yanıtı düşük olmasına rağmen sitotoksik CD8+ T hücre yanıtı erişkinlerle aynı seviyededir (54, 55). İnsan immün yetmezlik virüsü'ne (HIV) karşı CD4+ ve CD8+ yanıtı ise erişkine göre düşük gösterilmiştir. Bu da antiviral tedavi almayan yenidoğanlarda HIV'in hızlı seyrini açıklamaktadır (56, 57). Yenidoğanlarda edinilmiş bağışıklık sisteminin IFN γ yanıtının erişkinlere göre gecikmiş olması fulminan herpes simpleks virüs enfeksiyonunun erişkinden fazla olması ile ilişkilendirilmiştir (58).

Yenidoğanlar graft ya da organ reddi kabiliyetine sahiptir (59). Kimi aşılarla yanıtı erişkinlere göre daha azken (örn: Hepatit B, oral Polio), kimi aşılarla (örn: BCG) yanıtı da erişkin seviyesindedir (60, 61).

2.4.2.2 Humoral (B hücre ve immünoglobulin aracılı) bağışıklık: Fetusun 20. gestasyon haftasına kadar serum immünoglobulin (Ig) seviyesi oldukça düşüktür. Yenidoğanlardaki Ig'lerin çoğu 3. trimesterde transplasental olarak geçen IgG'lerdir (46). Doğumda yenidoğanların serum IgG seviyeleri maternal IgG ile eşittir ya da biraz daha fazladır. Transplasental olarak alınan Ig'lerin içinde aşı Ig'leri de mevcuttur. Anneden geçen Ig'ler metabolize olmaya başladıkça yenidoğandaki kan seviyeleri azalır ve 3. ayda en düşük seviyeye ulaşır. İnfantlar doğumdan sonra kendi Ig'lerini oluşturmaya başladığı için 3. aydaki en düşük seviyeden sonra yükselişe geçmektedir (62, 63). İnfantların 3. ve 6. ay arasındaki IgG düşüklüğü "infantların geçici hipogammaglobulinemisi" olarak adlandırılır.

Prematüre yenidoğanların serum IgG düzeyleri termlerden, gebelik yaşına göre küçük (SGA) yenidoğanların serum IgG düzeyleri ise gebelik yaşına uygun (AGA) doğanlardan düşüktür. Bunda prematürelerde Ig'lerin transplasental olarak

çok geçtiği zamanda gebeliğin devam ettirilememesi ve SGA’larda plasental geçişin AGA’lara göre az olması etkindir (46).

İmmunoglobulin A, M, D ve E normal şartlarda transplasental olarak aktarılmazlar. Kord kanındaki yüksek IgM ya da IgA intrauterin enfeksiyonun işaretçisidir (64). Normal infantlarda IgM düzeyleri 1. aydan itibaren artmaya başlar. Neonatal IgM’ler gram negatif bakterilere karşı ısıya dayanıklı opsoninleri yeteri kadar üretemezler. Yaşamın ilk yılında serum IgA seviyesi de yükselmektedir. Anne sütü alan bebeklerde maternal IgA’lar anne sütü ile bebeğe geçmektedir ve bebeğe gastrointestinal ve solunum yolu enfeksiyonları için ek koruma sağlamaktadır (46).

2.4.3 Doğal Bağışıklık Sistemi

Steril intrauterin ortamdan kendisi için yeni, çok farklı patojenlerin bulunduğu ortama geçen yenidoğanların bağışıklığı çok ince bir denge üzerindedir. Fetusun birçok proinflatuar yanıtı anne ile alloimmün yanıt oluşturabileceği için baskılanmıştır. Çeşitli sebeplerle edinilmiş bağışıklık sisteminin az gelişmiş olması nedeniyle yenidoğanların enfeksiyonlara karşı mücadelesinde asıl rol doğal bağışıklık sistemine düşmektedir (65, 66).

Doğal bağışıklık sisteminin hücresel elemanları granüositler, dendritik hücreler, monosit, makrofaj, NK hücreleridir. Antijen sunumu, fagositoz, sitotoksik fonksiyonları olan bu hücrelerin birçok özelliği yenidoğanlarda daha az işlev görmektedir (46).

Majör doku uygunluk kompleksi (Major Histocompatibility complex [MHC]) sınıf I ve II ilk trimesterin sonlarından itibaren fetüste bulunmaktadır (67). Aynı süre zarfında çoğu antijen sunucu hücreler (dendritik hücreler, monosit/makrofaj, B hücreleri) de fetusta mevcuttur. MHC-I molekülleri antijenin işlenmesi, MHC-II molekülleri ise antijenin sunulması için gereklidir. Yenidoğan antijen sunucu hücrelerinde MHC-II’ler erişkinlere benzer şekilde mevcutken, MHC-I’ler yenidoğan lenfositlerinde daha az bulunur. Bu azlığa rağmen MHC-I fonksiyonları yenidoğanlarda erişkinlere benzer bir şekilde çalışmaktadır (68, 69).

Makrofajlar dokulara girerken monositlerden farklılaşarak oluşurlar. Makrofajlar patojenleri yakalayıp, antijenleri lenfositlere sunarlar. Makrofajlarda kalıp tanıma reseptörleri mevcuttur. Makrofajlar ayrıca çok sayıda inflamatuvar mediatör salgırlar. Yenidoğan makrofajlarının gram negatif bakterilerin hücre duvarı elamanlarından olan lipopolisakkaritlere yanıtı azalmıştır. Bu durumun yenidoğanlarda sık olarak karşılaşılan ciddi *Escherichia coli* enfeksiyonlarının nedeni olduğı düşünölmektedir (70, 71). Lipopolisakkarit yanıtına ek olarak yenidoğan makrofajlarının IFN γ 'ya cevabının da az olduğı ve fagositozun devamlılığının sürdürölemediğı gösterilmiştir. Bu durum da neonatal makrofajların GBS ve *Candida albicans*'ları öldürmedeki etkinliğinin az olmasını açıklamaktadır (72).

İnsanda en çok bulunan granölosit çeşidi nötrofillerdir. Nötrofillerin sitoplazmalarında antimikrobiyal protein ve peptit içeren granüller vardır. Bu granüller aracılığıyla oksijen bağımlı ya da bağımsız mekanizmalarla mikroorganizmalar öldürölür ya da toksinleri etkisiz hale getirilir (73). Nötrofiller yenidoğanlarda sayı olarak da işlev olarak da kusurludur. Yenidoğanların, özellikle prematürelerin, kemik iliğı rezervi yeterli olmadığı için yenidoğanlar enfeksiyonlara karşılaştığında nötrofil üretiminde yeterli hızlanmayı sağlayamamaktadır (74). Neonatal nötrofillerinin aktive endotellere bağlanması da belirgin olarak azalmıştır. Bu azalmanın sebebinin nötrofillerdeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunun azalması olduğı düşünölmektedir (75, 76). Aktin ve tubulinin enfeksiyona karşı cevap olarak reorganizasyonundaki azalmaya bağılı olarak neonatal nötrofil göçü de bozulmuştur (77). Prematürelerde opsoninlerin sayısı az olduğı için gram pozitif ve negatif bakterilerin opsonizasyonu ve fagositozu term yenidoğanlara göre azalmıştır (78, 79).

Virüs ile enfekte olmuş ve malign hücrelerle savaşta önemli görevleri olan NK hücreler çok sayıda aktive ve inhibe edici fakat antijene özgül olmayan reseptörler bulunduran, lenfoid hücrelerdir (46). Ayrıca, NK hücreleri MHC sınırlı olmayan hücresel sitotoksisite ve antikör bağımlı hücresel sitotoksisite özelliklerine

sahiptir (80). Kord kanında mutlak NK sayısı çocuklar ve erişkinler ile yaklaşık olarak aynı sayıdadır. Yenidoğanda sitoliz ve antikor bağımlı hücrel sitotoksiste özellikleri çocuk ve erişkinlere göre daha az olan NK hücreleri tam fonksiyon ile çalışmaya 9-12. ayda başlar (46).

2.4.4 Risk Faktörleri

Bebeğe ait önemli risk faktörleri prematürite ve düşük doğum ağırlığıdır. Düşük doğum ağırlıklı, prematüre bebeklerin normal doğum ağırlıklı, term bebeklere göre sepsis insidansı üç-on kat daha fazladır (2). Bebeğe ait diğer önemli risk faktörleriyse periferik ya da santral vasküler kateter ihtiyacı, endotrakeal entübasyon, cilt ve mukoza bütünlüğünü bozan her türlü girişim, düşük mide asiditesi, uzun süre parenteral beslenme, yetersiz anne sütü alımıdır (2, 5). Doğum sırasında resüsitasyon ihtiyacı, düşük APGAR skoru da enfeksiyon riskini arttırmaktadır (5). Ayrıca düşük neonatal 25-hidroksivitamin D düzeyinin de erken başlangıçlı sepsis ile ilişkisi gösterilmiştir (81).

Koriyoamniyonit, erken membran rüptürü ve annede GBS kolonizasyonu gibi anneye ait faktörler de yenidoğanlarda erken sepsis riskini arttırmaktadır (5).

2.5 KLİNİK BULGULAR

Yenidoğan sepsisinin klinik bulgularının kolay ayırt edilebilecek vasıfta ve özgül olmaması tanı konmasını zorlaştırmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise bu çok daha zor olmaktadır (82).

Fanaroff ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ÇDDA 325 yenidoğanda geç başlangıçlı sepsis bulgularına bakılmış ve hastaların %55'inde artmış apne ve bradikardi atakları, hastaların %48'inde oksijen ihtiyacında artış, hastaların %46'sında beslenme intoleransı, batin distansiyonu ya da gaitada gizli kan pozitifliği, hastaların %37'sinde letarji ve hipotoni, hastaların %10'unda da vücut ısısı instabilitesi tespit edilmiştir. Açıklanamayan metabolik asidoz (hastaların %11'inde) ve hipoglisemi (%10) de bu hastalardaki en iyi laboratuvar göstergeleri olarak belirtilmiştir (83).

2.5.1 Fetal ve Doğum Salonu Stres Bulguları

Fetal distres bulguları yenidoğan sepsisinin ilk belirteçleri olabilmektedir. Schiano ve ark.'nın doğumun ikinci evresindeki fetal taşikardinin sepsis ile ilişkisini araştırdığı çalışmasında ciddi fetal taşikardisi (>180 atım/dakika) olan 8 hastanın 3'ünde, orta dereceli taşikardisi (160-179 atım/dakika) olan 32 hastanın 7'sinde ve fetal bradikardisi olan 167 hastanın 1'inde sepsis ya da konjenital pnömoni tespit edilmiştir (84). Doğum sırasında ya da öncesindeki fetal distresin göstergelerinden biri olan düşük APGAR skorunun da artmış sepsis riski ve kötü yenidoğan prognozu ile ilişkisi gösterilmiştir (85).

2.5.2 Vücut Sıcaklığı İnstabilitesi

Sepsisi olan yenidoğanlarda vücut sıcaklığı yüksek tespit edilebileceği gibi düşük ya da normal de olabilir (82, 86). Yenidoğanlarda ateşin tanımı ve vücut ısısının ölçümü konusunda net bir uzlaşma olmamakla birlikte, genel kabul rektal yolla 38°C ve üzerindeki vücut ısısı ölçümlerinin ateş olarak kabul edileceği yönündedir (82). Diğer ölçüm yöntemlerinin (aksiller, cilt ve timpanik) de öz (core) vücut ısısını ölçmede güvenilir olduğuna dair çalışmalar olsa da, bu yöntemlerin güvenilir olmadığını da gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (82).

Sepsisi olan term infantlarda ateş pretermlere göre daha fazla görülürken, (sırasıyla; %12, %1) hipotermi preterm infantlarda termlere göre daha sık görülmektedir (sırasıyla; %13, %3) (82). Komplike olmayan normal spontan doğum (NSD) ile doğan yenidoğanlar, sezaryen doğum (CS) ile doğan yenidoğanlara kıyasla, kuvvetli bir pirojen olan IL-1'i çok daha fazla üretebilmektedir (87).

Voora ve ark.'nın 100 sağlıklı, term infantla, Osborn ve ark.'nın 2656 term yenidoğanla yaptığı çalışmalarda sağlıklı yenidoğanlarda ateşin nadir rastlanan bir bulgu olduğu gösterilmiştir (88, 89). Bu çalışmalara alınan yenidoğanların %1'inin en az bir kez aksiller ölçüm ile 37.8°C ve üzerinde ateşi olmuştur. Sadece bir ölçümde ateşi olan 64 yenidoğanın hiçbirisinde sepsisin klinik ya da laboratuvar bulgusu olmamıştır. Bu iki çalışmada bir saatten uzun süren ateşi olan toplam 72 yenidoğandan 15'inin kanıtlanmış bir bakteriyel ya da viral enfeksiyon geçirdiği tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmalar diğer klinik bulguları olmadan, tek başına

ateşin genellikle sepsise işaret etmediğini göstermiştir. Ateşi olan fakat başka bir klinik bulgusu olmayan 15 yenidoğandan sadece 3'ünde kanıtlanmış bir enfeksiyon tespit edilmiştir (1 hastada sitomegalovirüs, 1 hastada GBS, 1 hastada *Escherichia coli*).

Yenidoğanlarda ateşe enfeksiyöz etkenlerin yanında çevre ısısının yüksekliği, dehidratasyon, ciddi hematomlar, merkezi sinir sistemi hasarı, hipertiroidi, kistik fibrozis, ailesel disotonomi ve ektodermal displazi gibi enfeksiyöz olmayan durumlar da neden olabilmektedir (82).

2.5.3 Solunumsal ve Kardiyak Bulgular

Takipne, inleme, burun kanadı solunumu, subkostal, interkostal çekilme ve diğer solunum sıkıntısı bulguları yenidoğan sepsisinin sık ve önemli bulgularındandır. Yenidoğan sepsisinin en özgül bulgularından biri de apnedir. Fakat apne ya sepsisin geç bir bulgusu olarak ya da fulminan karakterli sepsislerde erken bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (82).

Konjenital kalp hastalığı olmaksızın periferik dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, aritmi, taşikardi ve bradikardi gibi kardiyovasküler sistem bozuklukları olması da yenidoğan sepsisi için özgül bulgulardır (82).

2.5.4 Nörolojik Bulgular

Letarji, iritabilite, konvülziyon, hipotoni ve beslenme güçlüğü yenidoğan sepsisinin nörolojik bulgularındandır (82). Konvülziyonlar yenidoğan sepsisinin nadir karşılaşılan bulgularından biridir. Fakat konvülziyonu olan bir yenidoğanda sepsis tespit edilme olasılığı yüksektir. Tek merkezli bir çalışmada yenidoğan konvülziyonlarının %38'inde etiyoloji olarak sepsis bulunmuştur (90). Menenjitli olan yenidoğanların %20-50'sinde konvülziyon görülmektedir (91).

2.5.5 Gastrointestinal Sistem Bulguları

Beslenmede azalma, öğürme, kusma, batın distansiyonu, ishal ve tüple beslenen yenidoğanlarda artmış gastrik rezidü olması yenidoğan sepsisinin önemli erken bulgularındandır (82).

Sarılık sepsisi olan yenidoğanların üçte birinde görülmektedir. Ayrıca üriner sistem enfeksiyonlarında da sık karşılaşılmaktadır (92). Sarılık ani ya da yavaş başlangıçlı olabileceği gibi nadiren de sepsisin tek klinik bulgusu olabilmektedir. Patojenden bağımsız olarak tüm sepsislere eşlik edebilen sarılık uygun tedavi sonrası gerilemektedir (82).

Hepatomegali, daha nadir olarak da splenomegali, yenidoğan sepsisinde klinik bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir (93).

2.5.6 Cilt Bulguları

Selülit, apse, peteşi, purpura, sklerem ve eritema multiforme yenidoğan sepsisinde görülebilen cilt bulgularındandır (82).

2.6 TANI

Sepsis belirti ve bulguları olan yenidoğanlara uygun tetkiklerin yapılıp, tedavinin en kısa zamanda başlanması çok önemlidir. Belirti ve bulguların özgül olmaması ve ilk başlarda zor fark edilebilir olması laboratuvar bulgularının yenidoğan sepsisinin tanı, tedavi ve takibinde önemini daha da arttırmaktadır.

2.6.1 Mikrobiyolojik Testler

Kan, beyin omurilik sıvısı, idrar, periton sıvısı, eklem ve iç kulak sıvısı gibi steril vücut sıvılarında patojen mikroorganizmaların üremesi yenidoğan sepsisinin tanısında en geçerli yöntemdir. Burun, boğaz, dış kulak yolu, göbek kordonu ya da gaita gibi normalde de steril olmayan, bakterilerin kolonize olabildiği yerlerden yapılan kültürlerin sonuçları genellikle sepsis açısından yanıltıcı olmaktadır (82).

2.6.1.1 Kan kültürü: Uzun yıllardır kullanımda olan kan kültürü önceleri sıvı besi yerine ekilen, manüel olarak değerlendirilen bir tetkikti. Günümüzde ise devamlı monitörize edilen, otomatik sistemlerle kan kültürü çalışılmaktadır. Şu anda kullanımda olan kan kültürü sistemleriyle kan kültürlerindeki üremelerin büyük çoğunluğu ilk 24 saatte, hemen hepsi ilk 48 saatte tespit edilebilmektedir. Yenidoğanlarda sepsisin tespit edilebilmesi için alınması gereken kan kültür örnek

sayısı net değildir. Alınan tek kan kültürünün negatif olması sepsis tanısını ekarte ettirmemektedir. Fakat alınan tek kan kültürünün duyarlılığı %90 civarındadır. İki kan kültürünün alınmasının sepsis etkenini tespit etmekten çok, kan kültüründe üreyen patojenin gerçek sepsis etkeni olup olmadığı konusundaki kafa karışıklığını (özellikle KNS hakkındaki) gidermeye yardımcı olduğu düşünülmektedir (82). Kültür için alınması gereken optimal kan hacmi konusunda da net bir fikir birlikteliği yoktur. *Escherichia coli* gibi bazı etkenlerde 0,2 ml kan hacmi çoğu zaman üreme için yeterli olsa da çoğu patojen için 0,5 ml kan gerekli olmaktadır (94, 95). Mililitredeki bakteri koloni sayısı 10.000 ünitenin altında olan bakterilerin neden olduğu sepsisin tespitinde 0,5 ml kanın da yeterli olmadığı gösterilmiştir (96). Çoğu klinikte kan kültürü tetkiki için yenidoğanlardan 1 ml kan alınmaktadır (97). Eğer tek kan kültürü alınacaksa duyarlılığı arttırmak için 1 ml kan alınması daha uygun olmalıdır.

Yenidoğanlarda damar yolu erişimi için kullanılan kateterler aynı zamanda kan kültürü almak için de kullanılmaktadır. Fakat kateterden alınan kan kültürlerini yorumlama açısından ortaya bir karışıklık çıkmaktadır. Özellikle KNS enfeksiyonlarında patojenin sistemik sepsis etkeni mi, kateter ilişkili enfeksiyon mu yoksa kateter kolonizasyonu mu olduğunu tespit etmek zor hale gelmektedir. Bu karışıklığın giderilmesi için hem kateterden hem periferden kan kültürü almak uygun bir yoldur (82).

Kan kültürü almadan önce bütün optimal aseptik hazırlıklar yapılmasına rağmen yenidoğanlarda kan kültürlerinde kontaminasyon ihtimali vardır. Cilt florasının elemanları olan KNS'ler, difteroidler, hemolitik olmayan Streptokoklar gibi bakteriler kan kültüründe en çok kontaminasyona neden olan mikroorganizmalardır. Aynı zamanda KNS'ler doğum ağırlığı 2000 gramın altında ve santral kateteri olan yenidoğanlarda en sık sepsis etkenidir. Bu karışıklığı gidermede temel bazı ilkeler vardır. Kan kültüründe üreyen cilt ve kateter kontaminasyon etkenleri genellikle 2-3 günden sonra, yani geç ürerler. Hem kateterden hem periferden alınan kan kültüründe aynı bakteri mevcutsa sepsis etkeni olarak kabul edilir. Perifer kültürü steril iken kateter kültüründe bilinen

kontaminasyon etkenlerinden biri üremişse muhtemelen kateter kolonizasyonu mevcuttur. Kan kültüründe bilenen kontaminasyon etkenlerinden biri üremiş ve antibiyotik başlanmamış olmasına rağmen hastanın klinik durumu iyiye kan kültürü kontaminasyon olarak kabul edilmelidir. Yenidoğanın iyi bilenen sepsis etkenleri (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* vb) kan kültürlerinde hiçbir şartta kontaminasyon olarak kabul edilmemelidir (82).

2.6.1.2 Beyin omurilik sıvısı kültürü ve gram boyaması: Sadece sepsisi olan yenidoğanlarla sepsise eşlik eden menejit olanları ayırt etmek klinik olarak mümkün olmadığı için sepsis açısından değerlendirilen yenidoğanlara tedaviye başlamadan önce lomber ponksiyon yapılması gereklidir. Sepsisi olan yenidoğanların yaklaşık %15'ine menenjit de eşlik etmektedir. Yenidoğanların bakteriyel menenjit insidansı 1000'de 1 civarında olmakla birlikte doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı düştükçe bu oran birkaç kat artmaktadır (82). ÇDDA 9641 yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %30'una yoğun bakım yatışları sırasında en az bir kez lomber ponksiyon yapılmıştır. Lomber ponksiyon yapılan yenidoğanların %5'inde de bakteriyel menenjit tespit edilmiştir (98).

Maternal risk faktörleri dolayısıyla (GBS kolonizasyonu ya da koriyoamniyonit) ya da sadece respiratuar distres sendromu (RDS) bulguları olan prematüre bebeklere yatışlarında yapılan lomber ponksiyonun klinik olarak bir faydasının olmadığı, bu hastalarda bakteriyel menenjit sıklığının düşük olduğu gösterilmiştir (99, 100). Çok sayıda yenidoğanı ele alan, retrospektif bir çalışmada yaşamın ilk haftasında sepsis şüphesiyle tetkik edilen 728 hastanın sadece 1'inde bakteriyel menenjit tespit edilmiştir (101). Bu çalışmalar da ele alındığında sepsis belirti ve bulgusu olan tüm hastalara tedavi öncesi lomber ponksiyon yapılması gerekliken maternal risk faktörü nedeniyle erken sepsis açısından tetkik edilen yenidoğanlara lomber ponksiyon yapılması önerilmemektedir (82).

ÇDDA yenidoğanlarda lomber ponksiyonun önemi term bebeklere göre daha fazladır. Stoll ve ark.'nın yaptığı, geniş hasta popülasyonu olan bir çalışmada sepsis nedeniyle taranan ÇDDA yenidoğanlardan menenjit tespit edilen 134 hastanın

45'inde kan kültüründe üreme olmamıştır (98). Hastanın genel durumu lomber ponksiyon yapmaya müsait değilse tedavi başladıktan sonra, hastanın kliniğinin lomber ponksiyon için müsait olduğu ilk anda beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleme yapılmalıdır. Menenjitli olan yenidoğanlarda antibiyotik tedavisine başladıktan günler sonra bile, BOS kültüründe üreme olmasa da, BOS'ta pleositoz ve BOS biyokimyasal tetkiklerinde menenjit ile uyumlu bulgular görülebilir (82).

BOS hücre sayısı, protein ve glukoz değerleri çoğunlukla menenjit için yol gösterici olsa da bakteriyel menenjiti olan hastaların bir kısmında menenjit kliniğinin yeni başladığı sırada bu değerlerin normal sınırlarda görülebileceği akıldan çıkarılmamalıdır (102). BOS sonuçlarını değerlendirirken hücre sayısı, protein ve glukoz değerlerinin normal referans aralıklarının yenidoğanlarda çocuk ve erişkinlere göre farklı olduğu, yenidoğanlar arasında da gestasyon yaşına ve postnatal yaşa göre farklılık gösterdiği dikkate alınmalıdır. Yenidoğanlarda lomber ponksiyon çocuk ve erişkinlere göre daha zordur ve travmatik olma ihtimali daha yüksektir. Bazı çalışmalarda travmatik lomber ponksiyon oranının %40 civarında olduğu gösterilmiştir (103). Travmatik olan lomber ponksiyon sonrası alınan BOS'un değerlendirilmesi zor olmaktadır. Travmatik BOS'un değerlendirilmesi için farklı formüller oluşturulmuş olsa da bu formüllerin hiçbirisi rahat bir şekilde menenjit tanısının dışlanmasında kullanılmaya uygun bulunmamıştır (82).

Kültür ve biyokimyasal testlerin yanında, BOS örneğine gram boyama yapılarak direkt bakı ile de değerlendirilmelidir. Sarff ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada GBS menenjitlerinin %83'ünde, gram negatif bakteri menenjitlerinin %78'inde gram boyama ile mikroorganizma tespit edilebilmiştir (104).

2.6.1.3 İdrar kültürü: Yenidoğan sepsislerinde kaynak üriner sistem olabileceği gibi, sepsiste hematogen yolla üriner sisteme enfeksiyon yayılabilir. Sepsise üriner sistem enfeksiyonunun eşlik etme durumu erken başlangıçlı sepsiste düşükken (%1,6), geç başlangıçlı sepsiste daha yüksektir (%7,6) (105, 106). Bu nedenle erken başlangıçlı sepsis taramasında idrar kültürü rutin olarak önerilmezken,

geç başlangıçlı sepsis taramasında, uygun yöntemle (suprapubik ya da mesane kateterizasyonu ile) idrar kültürü alınması önerilmektedir (5).

2.6.1.4 Trakeal aspirat kültürü: Entübe olarak takip edilen yenidoğanların akciğer bulgularında klinik ya da radyolojik olarak kötüleşme olması durumunda sepsis taramasında trakeal aspirat kültürü de kullanılmaktadır. Uzun süre entübe kalan yenidoğanlarda olan üreme kolonizasyona bağlı olup, gerçek ventilatör ilişkili pnömoniyi yansıtmayabilir (82). Yapılan bir literatür taramasında trakeal aspirat kültürünün %50 civarında duyarlılığı, %80 civarında özgüllüğü ve düşük pozitif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (107).

2.6.1.5 Diğer kültürler ve mikrobiyolojik yöntemler: Sepsise plevra, periton, eklem içi sıvı gibi yerlerin enfeksiyonlarının eşlik etmesi durumunda buralardan uygun steril şartlarda, girişimsel yöntemlerle alınacak kültürler de sepsis taramasında kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak rutin kullanımı olmayan karaciğer, kemik iliği gibi dokuların örneklenmesi ya da otopsi sırasındaki dokuların örneklemeleri sepsis etkenini saptayabilmektedir. Vücut sıvılarında bakterilerin antijenlerinin hızlı tespitine yönelik tetkikler kültür örneklerinin otomatik sistemlerle çalışmadığı dönemlerde bir süre rutin kullanılmışsa da, günümüzde hem kültür sonuçlarının daha hızlı sonuçlanması hem de hızlı testlerin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır (82).

2.6.2 Kültür Dışı Testler

2.6.2.1 Hematolojik parametreler: Toplam lökosit sayısının yenidoğan sepsisi tanısındaki yararı kısıtlıdır (108). Bu kısıtlılık erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinde daha da belirgindir. Hem yaşamın ilk günlerinde toplam lökosit sayısının saatlik olarak değişebilmesi hem de erken sepsisin ilk safhasında yenidoğanın sepsise yanıt olarak toplam lökosit sayısı değişikliği oluşturamaması bunun nedenidir (109, 110).

Eozinofil ve bazofil sayı sepsis ile birlikte artabilse de düşük doğum ağırlığı, prematürite, total parenteral nütrisyon ve kan ürünü transfüzyonu gibi enfeksiyöz olmayan durumlarda da artabilmektedir (111, 112).

Toplam lökosit sayısı gibi mutlak nötrofil sayısı da yenidoğan sepsisi tanısında net bir yaklaşım imkanı vermemektedir. Bazı yayınlar hastaların % 80'e yakınının sepsis semptomlarının başladığı anda alınan tam kan sayımında yüksek ya da düşük mutlak nötrofil sayısı olduğunu gösterse de yapılan başka çalışmalarda bu oranın % 30, hatta % 25'lere kadar düşebildiği gösterilmiştir (109, 113-115).

Toplam çomak (band) sayısı yenidoğan döneminde ve özellikle prematüre bebeklerde postnatal ilk birkaç günde yaşamın diğer dönemlerine göre oldukça fazla görülür (111, 114). Sepsise yanıt olarak immatür nötrofiller olan çomakların sayısı artmakta ve sola kayma olarak adlandırılan durum gerçekleşmektedir. Yenidoğanlarda sepsise ikincil olarak kemik iliği baskılanması da olabileceği için total çomak sayısı da bizim için güvenilir bir sepsis tanı kriteri olamamaktadır (115, 116).

Tam kan sayımı parametrelerinin kendi başlarına sepsisi tahmin etmede yeterli başarıyı sağlayamaması nedeniyle bu parametrelerin birbiriyle oranlarının sepsis tanısında kullanımı araştırılmıştır. Çalışmalar sepsis tanısında en başarılı olan oranlama sisteminin immatür nötrofillerin total nötrofillere oranı olan I/T olduğunu göstermiştir (109, 117). Bu oran kullanılırken pay kısmında sadece çomak hücreleri değil immatür nötrofillerin tüm formları, payda kısmında ise matür ve immatür tüm nötrofil formlarının toplamı alınmaktadır. I/T oranının sepsis tanısında duyarlılığı %60-90 arasındayken, özgüllüğü %50-75 arasındadır. Bu oranın en önemli özelliği oldukça yüksek negatif prediktif değeridir. Normal I/T oranı sepsis tanısının dışlanmasında oldukça yararlıdır (113).

Yenidoğanlarda normal trombosit sayısının alt sınırı hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Doğum ağırlığından bağımsız olarak yaşamın ilk 10 günü 100.000, sonraki 20 günde de 150.000 sağlıklı bir yenidoğanda trombosit sayısının alt sınırı

olarak kabul edilebilir (113, 118). Açıklanamayan trombositopenisi olan her yenidoğan sepsis taramasını hak etse de, trombositopeninin ciddi sepsisin geç bulgusu olduğu ve bakteriyel sepsis dışında da çok farklı nedenlerle (viral enfeksiyonlar, doğum asfiksisi, NEK, umbilikal ven kateterizasyonu, mekonyum aspirasyonu, kan değişimi vb.) meydana gelebildiği unutulmamalıdır (113, 119).

Nötrofil yüzey marker'ı olan CD11b ve CD64 gibi belirteçlerin yenidoğan sepsisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu tetkiklerin kullanımındaki en büyük sorun çoğu zaman geç sürede sonuç alınabiliyor olmasıdır (120, 121).

2.6.2.2 Akut faz reaktanları: Enfeksiyon, travma ya da diğer hücre hasarının neden olduğu inflamasyon varlığında ve IL-1-beta, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisi altında karaciğer akut faz reaktanları olarak adlandırılan proteinlerden çok miktarda üretir (122, 123). Bu akut faz reaktanlarının inflamasyona yanıt olarak serum seviyeleri genellikle artarken, albümin ve transferinin serum seviyeleri azalmaktadır. Vücuttaki işlevleri tam olarak anlaşılamamış olan akut faz reaktanlarının çoğunun doğal bağışıklık sisteminde rol aldığı tahmin edilmektedir (113). Yenidoğan sepsisinin erken tanısı için akut faz reaktanlarının her biri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Akut faz reaktanlarından CRP ve prokalsitonin haricindekilerin hiçbiri yenidoğan sepsisinin erken tanısına yardımcı olmada yeteri kadar duyarlı ve özgül bulunmamıştır (113).

Yenidoğan sepsisinin tanısına yardım amacıyla en çok kullanılan akut faz reaktanlarından olan CRP pentraksin ailesinden bir proteindir. İsmi *Streptococcus pneumoniae*'nin C polisakkaridi ile oluşturduğu çökeltiden almıştır (124). Plasental olarak anneden fetüse CRP hemen hiç geçmemektedir (123). Yapılan çok sayıda çalışmanın ortak sonucu olarak CRP'nin yenidoğan serumundaki normal üst sınırının 1 mg/dl olduğu görülmüştür (125). Fakat, CRP'nin normal değerleri yaşamın ilk 48 saatinde gestasyon yaşına ve doğum sonrası saate göre hafif değişkenlik gösterebilmektedir (126). En çok kullanılan sepsis tarama tetkiklerinden olan CRP tek başına ve tek sefer ölçüm değeri ile kullanılırsa %10 civarındaki sepsisin tanısı atlanmış olur (113). Seri CRP ölçümlerinin sepsis tanısının dışlanması için kullanımı

ise çok daha yararlı bulunmuştur. Seri CRP ölçümünün duyarlılığı %75-98, özgüllüğü %98, negatif prediktif değeri %99 olarak gösterilmiştir (127). İkiye katlanma süresi 8 saat, yarı ömrü 19 saat olan CRP'nin zirve değere ulaşma süresi 2-3 gündür. Enfeksiyonun kontrol altına alınmasından ve inflamasyonun gerilemesinden sonra CRP düşmeye başlar (128).

Prokalsitonin, CRP ile birlikte sık olarak kullanılan diğer bir akut faz reaktanıdır. Erişkin ve çocuklarda da sepsis tanısında kullanılan prokalsitoninin yenidoğanlarda kullanımında göz önüne alınması gereken özel durumlar vardır. Yaşamın ilk 48 saatinde prokalsitonin değerlerinde dalgalanma olur, 24. saatte zirve değerine ulaşır. Patojenle karşılaşma sonrası ikinci saatten itibaren yükselmeye başlar, altıncı saat civarında zirve yapar (5). Ayrıca gestasyon yaşına göre de referans aralıkları değişmektedir. Hastanın gestasyon ve postnatal yaşına göre ayarlama yaparak sonuçları değerlendirmek gerekmektedir (126). Preeklampsi, koriyoamniyonit, doğum asfiksisi ve kafa içi kanamada serum değeri artabilir (5). Bu durum CRP'ye göre kullanımında ve yorumlanmasında zorluk oluşturmaktadır.

Prokalsitonin ve CRP haricinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), plazma fibrinojen, haptogloblin, α -1asit glikoprotein, serum amiloid protein, α -1 antitripsin, seruloplazmin, hepsidin ve daha başka akut faz reaktanlarının ve IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α gibi sitokin ve kemokinlerin yenidoğan sepsisi tanısında kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bir çözünebilir CD-14 alt tipi olan presepsinin de yenidoğan sepsisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Topçuoğlu ve ark.'nın presepsinin yenidoğan sepsisinde kullanımına yönelik yaptıkları ve 32 gestasyon haftasından küçük, geç başlangıçlı sepsisi olan 42 yenidoğanı ele aldığı çalışmada presepsinin pretermelerde geç başlangıçlı sepsisin tanısında ve tedaviye cevapta güzel bir sepsis biyobelirteci olduğu gösterilmiştir (129). Fakat CRP ve prokalsitonin dışındaki, yaygın kullanıma girememiş bu belirteçlerin hepsinin rutin kullanımını engelleyen kendilerine özgü kısıtlılıkları mevcuttur (113).

2.6.3 Persistan Bakteriyemi ve Fungal Enfeksiyon Taraması

Persistan bakteriyemi veya sistemik fungal enfeksiyondan şüphelenildiği ya da kanıtlandığı durumlarda lokal tutulumların ve enfeksiyon komplikasyonlarının tespit edilebilmesi amacıyla ekokardiyografi, transkraniyal ultrasonografi, abdominal ultrasonografi ve göz muayenesi yapılmalıdır.

2.6.4 Skorlama Sistemleri

Yenidoğan sepsisinin belirti ve bulgularının özgül olmaması, tedavisiz kalması durumunda mortalitenin çok artması ve gereksiz antibiyotik kullanımının ciddi uzun dönem sonuçları olması nedeniyle sepsis tahmini yapılmasını kolaylaştıracak sepsis skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri klinik ve laboratuvar bulgularını kullanırlar. En bilinenleri Töllner ve EMA skorlama sistemidir (5).

2.7 AYIRICI TANI

Yenidoğanlarda sepsis bulgularının özgül olmaması nedeniyle yenidoğan hastalıklarının hemen hepsi yenidoğan sepsisinin ayırıcı tanısına girmektedir.

Sepsisin solunum bulguları nedeniyle yenidoğanın geçici takipnesi, respiratuar distres sendromu, atelektazi, aspirasyon pnömonisi, mekonyum aspirasyon sendromu, hipoglisemi, ilaç yoksunluk sendromu, pnömotoraks ve pnömomediastinum yenidoğan sepsisinin ayırıcı tanısına girmektedir (2, 82).

Hipotermi, çevre ısının artışı, dehidratasyon, konjenital adrenal hiperplazi, hipertiroidi ve hipotiroidi sepsiste de görülen vücut ısısı instabilitesi yaptığı için yenidoğan sepsisinin ayırıcı tanısına girmektedir (5, 82).

Letarji yapan santral sinir sisteminin tüm hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, elektrolit anormallikleri ve ailesel disotonomi sepsisin ayırıcı tanısındadır (14, 82).

Yenidoğanlarda konvülziyona neden olan hipoksi, intrakraniyal kanama, kernikterus, elektrolit ve metabolik bozukluklar, yenidoğanın doğumsal metabolik hastalıkları yenidoğan sepsisinin ayırıcı tanısına girmektedir (2, 82).

Sarılık, hepatomegali, gastrointestinal sistem intoleransı, peteşi ve purpura yapan tüm sebepler yenidoğan sepsisinin ayırıcı tanısındadır (82).

2.8 TEDAVİ

2.8.1 Antibiyotik Tedavisi

Yenidoğan sepsisinin klinik bulgularının özgül olmaması, sürecin ilk aşamalarında bulguların zor ayırt edilebilir vasıfta olması, kesin tanı ya da dışlama için laboratuvar bulgularının ilk aşamada yeterli olmaması ve sepsis kliniğinin yenidoğan döneminde diğer yaşlara göre daha ağır seyretmesi nedeniyle, sepsisten şüphelenildiği durumda gerekli kültürler alınarak uygun antibiyotik tedavisi bir an önce başlanmalıdır. Kültür sonuçları ve klinik duruma göre antibiyotik tedavisi gerekiyorsa yeniden düzenlenmelidir.

Erken başlangıçlı sepsiste başlanacak olan antibiyotik tedavisinin GBS, gram pozitif koklar, gram negatif enterik basiller ve *Listeria monocytogenes*'i kapsıyor olması gerekmektedir. Bu amaçla ampisilin ve bir aminoglikozit grubu ilaç başlanması önerilmektedir (5). Gentamisin GBS ve *Listeria monocytogenes* sepsisinin tedavisinde ampisilin ile sinerjistik etki gösteriyor olması nedeniyle tercihi daha uygundur (82). Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere hızlı direnç geliyor olması ve bu antibiyotiklerin sık kullanımının Candida sepsisi riskini artırıyor olması nedeniyle gram negatif etkenlerin neden olduğu bir menenjit düşünülüyorsa sefalosporin grubu antibiyotikler erken sepsiste kullanılmamalıdır (130). Eğer gram negatif menenjit düşünülüyorsa sefotaksim kullanılabilir.

Geç başlangıçlı sepsisteyse ampirik tedaviyi belirlemeyi etkileyen birçok faktör mevcuttur. Öncelikle hastanın bulunduğu yoğun bakımda sık görülen sepsis etkenleri ve bu etkenlerin antibiyotik dirençleri antibiyotik seçimini belirleyen en önemli faktördür. Ayrıca hastanın daha önce kullanmış olduğu geniş spektrumlu

antibiyotikler, santral kateterinin olup olmaması, sepsise eşlik eden bir odak varlığı gibi faktörler de antibiyotik seçimini etkilemektedir. Geç başlangıçlı sepsiste etken olarak en sık olarak görülen bakteriler olan KNS, *Staphylococcus aureus* ve gram negatif enterik basilleri kapsayacak şekilde vankomisin ve bir aminoglikozit kombinasyonu yeterli olmaktadır (5, 19). Gram negatif menenjit şüphesi mevcutsa üçüncü kuşak sefalosporinler tedaviye eklenmelidir. Hasta daha önce üçüncü kuşak sefalosporin tedavisi aldıysa ya da ünitelerde sefalosporin direnci yüksekse karbapenem grubu antibiyotiklerin tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Ayrıca hastanın kliniğine ve risk durumuna göre olası kandidiyazise yönelik ampirik antifungal tedavi de başlanmalıdır (19).

Kültürler sonuçlandıktan sonra, hastanın kliniği de dikkate alınarak, ampirik olarak başlanan antibiyotik tedavisi antibiyograma uygun olarak, en dar spektrumda devam ettirilmelidir. Kan kültüründe üreme olan, odaksız bakteriyemi 7-10 gün tedavi edilmelidir (19, 82). Fakat, 32 gestasyon haftasından küçük prematürelerin ve odaksız, gram negatif bakteriyemisi olan tüm yenidoğanların tedavisinin 10-14 güne uzatılması gerektiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (131). Komplike olmamış GBS menenjitinin tedavisi 21 günde, komplike olmamış gram negatif menenjitin tedavisi de 21 günde ya da steril BOS kültüründen iki hafta sonra (hangisi uzunsa) sonlandırılmalıdır (19). Kan kültüründe üreme olmayan, klinik durumu iyi, sepsisi destekleyen laboratuvar bulgusu olmayan yenidoğanların tedavisi kan kültürünün ilk 48 saatinde üreme olmazsa kesilmelidir. Antibiyotik süresinin belirlenmesinde en ciddi zorluk yaşanan grup sepsisin klinik ve/veya laboratuvar bulguları olan fakat kan kültüründe üremesi olmayan yenidoğanlar ve klinik durumu müsait olmadığı için BOS kültürü alınamayan yenidoğanlardır. Bu hastalarda net bir antibiyotik tedavi süresi belirtmek zordur. Süre klinisyenin tedavinin yararı ve uzun süreli antibiyotik tedavisinin olası sonuçları arasında kuracağı kar-zarar ilişkisi sonucunda belirlenebilir (19).

2.8.2 Antibiyotik Dışı Ek Tedaviler

Yenidoğan sepsisinde destek ve antibiyotik tedavisine ek olarak yararlılıkları konusunda çalışılmış bazı tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Düşük nötrofil sayısının

yenidoğan sepsisinde kötü prognoz kriterlerinden biri olması nedeniyle nötropenik yenidoğanlarda granülosit koloni stimüle edici faktör kullanımı denenmiştir. Fakat yapılan çalışmalar granülosit koloni stimüle edici faktörün yenidoğan sepsisinde faydasını göstermemiştir (132, 133).

Pentoksifilin mikrosirkülasyonu arttıran ve sepsis ilişkili TNF- α konsantrasyonunu düşüren bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Randomize kontrollü, 140 yenidoğanı kapsayan iki çalışmada pentoksifilin tedavisinin kültürle kanıtlanmış yenidoğan sepsisinde sağ kalımı arttırdığına yönelik bulgular mevcuttur (134). Ancak bu çalışmalar yenidoğan sepsisinde pentoksifilin kesin olarak önerilmesini destekleyecek düzeyde değildir. Daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

İntravenöz immünoglobulinin (IVIG) kemik iliğinden nötrofillerin periferik çıkışını arttırarak yenidoğan sepsisinde prognozu iyi yönde etkilediğine dair ufak çaplı yayınlar mevcuttur (2). Fakat, Uluslararası Yenidoğan İmmünolojisi Çalışma Grubu ve Cochrane derlemesinin ele aldığı toplamda 7000 yenidoğanı kapsayan çalışmalar yenidoğan sepsisinde IVIG kullanımının morbiditeye de uzun süreli mortaliteye de olumlu yönde bir etkisi olmadığını göstermiştir (135, 136).

2.8.3 Anti-fungal Tedavi

Amfoterisin B deoksikolat menenjit olma ihtimali olan tüm fungal yenidoğan sepsislerinde ilk tercihtir. Lipozomal amfoterisin B, mikafungin ya da kaspofungin hepatik ya da splenik tutulumlu kandidiyazislerde tercih edilmelidir (2, 5). Flukanazol neonatal *Candida* enfeksiyonlarının %95'inde etkili olmasına rağmen flukanazol profilaksisi kullanılan yenidoğanlarda sistemik kandidiyazis için kullanımı uygun değildir (137).

2.9 PROGNOZ

Erken başlangıçlı sepsiste gestasyon yaşı düştükçe sepsis nedenli mortalite de artmaktadır. Doğal ve edinsel bağışıklık sisteminin çoğu elemanının henüz normal çalışmaya başlamamış olması sebebiyle ÇDDA yenidoğanlar en ciddi risk altında olan gruptur (138). Bu bebekler prematüre olduğu için de sepsise yakalanmış olabilirler, intrauterin olarak enfeksiyona maruz kaldıkları için de erken doğmuş

olabilirler. ÇDDA prematürelde erken sepsis etkeni olarak gram pozitif bakterilerden çok, başta *Escherichia coli* olmak üzere gram negatif bakteriler görülmektedir (139). ÇDDA bebeklerin mortalitesinin %20'sinden sepsis sorumludur. Gestasyon yaşı, cinsiyet ve diğer komorbiditelere göre ayarlamalar yapıldıktan sonra bile sepsis olan ÇDDA yenidoğanların ölüm için rölatif riski 3 kat daha fazladır. Sepsisi atlatan ÇDDA yenidoğanların ise yoğun bakım yatışlarında uzama, başta bronkopulmoner displazi (BPD) olmak üzere morbiditelerinde artma ve nörogelişimsel bozuklukları olma ihtimali artmaktadır (140, 141).

Bir çalışmada prematüre yenidoğanların erken başlangıçlı sepsis nedeniyle ölüm oranlarının geç başlangıçlı sepsise göre çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (sırasıyla; %40, %5). *Escherichia coli* sepsisinin ise en yüksek mortaliteye sahip olduğu görülmüştür (142). Diğer çalışmalarda tüm etkenler dikkate alındığında erken başlangıçlı sepsis mortalite oranları %26-37 arasında değişmektedir (143). Prematürelde erken başlangıçlı sepsiste ilk yedi gün içinde mortalite gelişmemiş olsa bile, sepsis ilk 120 gündeki mortalite oranını arttırmaktadır (138).

Yenidoğanın erken başlangıçlı sepsisi term yenidoğanlarda çok daha az mortaliteye neden olsa da, term yenidoğanların en önemli ölüm sebeplerinden biridir. Özellikle ek anomali ya da hastalığı olan term yenidoğanlar erken başlangıçlı sepsis için daha riskli konumdadır (137). Term yenidoğanlar erken başlangıçlı sepsis etkenleri içinde en sık GBS ile enfekte olmalarına rağmen mortaliteye en sık neden olan etken *Escherichia coli*'dir (12).

Erken başlangıçlı sepsis ve koriyoamniyonit kaynaklı intrauterin inflamasyon yenidoğanlarda BPD gelişimi riskini arttırmaktadır (144). Koriyoamniyonitli bebeklerin endotrakeal sekresyonlarında ve amniyotik sıvılarda tespit edilen bazı proinflamatuvar sitokinlerin RDS'ye karşı koruma sağladığı gösterilmiş olsa da uzun dönemde BPD ve kronik akciğer hastalığı riski artmaktadır (144). Watterberg ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada koriyoamniyonitli anneden doğan prematürelde RDS oranı %33 iken, koriyoamniyoniti olmayan anneden doğan prematürelde RDS oranı %82 olduğu gösterilmiştir (145). Aynı çalışmanın devamında

koriyoamniyonitli anne bebeklerin %63'ünde BPD gelişirken, koriyoamniyonitsiz anne bebeklerinde %21 oranında BPD gelişmiştir.

Perinatal enfeksiyonlar ve nörogelişimsel süreç ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda karıştırıcı faktör olabilecek etmenler olmasına rağmen genel olarak perinatal enfeksiyonlar ile periventriküler lökomalazi, nörogelişimsel gerilik ve serebral palsi arasında ilişki gösterilmiştir (144).

Grup B Streptokok ile erken başlangıçlı sepsis geçiren term yenidoğanların %50'sinde konvülziyon, ciddi görme, işitme kayıpları, konuşma ve dil gelişim bozuklukları gibi hayat kalitesini ciddi etkileyen komplikasyonlar gelişmektedir (144).

İsviçre'de 2012-2015 yılları arasında yapılan 10 merkezli bir çalışmada 429 hastaya ait 444 sepsis atağı kayıtlara geçmiştir. Her 700 canlı doğumda 1 yenidoğanın kültürle kanıtlanmış sepsis geçirdiği tahmin edilmiş ve sepsisi olan yenidoğanların %11'i ölmüştür. Yaklaşık olarak 6360 canlı doğumda 1 yenidoğan sepsis nedeniyle kaybedilmektedir. Bu çalışmada ileri derece prematürelerin %11'i geç başlangıçlı sepsise yakalanmıştır. İleri derece prematürelerden sepsis geçirenlerin %14'ü kaybedilmiştir. Gestasyon yaşındaki her 1 haftalık artış sepsis nedeniyle ölümlerde %9 azalışa neden olmaktadır (146).

2.10 ÖNLEME

Özellikle erken başlangıçlı sepsisin önlenmesinde koriyoamniyonitin önlenmesi ve tedavi edilmesi, GBS taramasının yapılması ve uygun penisilin tedavisinin yapılması oldukça önemlidir (82).

Anne sütü ile beslenmenin yenidoğan sepsisine ve gram negatif menenjitte karşı koruyucu olduğu yaklaşık 40 yıl önce İsveç'ten yapılan bir yayında bildirilmiştir (147). ABD'de daha yakın zamanda yapılmış bir çalışmada anne sütü ile beslenen ÇDDA yenidoğanların formül mamalar ile beslenen ÇDDA yenidoğanlara göre daha az sepsis ve menenjitte yakalandığını gösterilmiştir (148).

Bu yayınların da ışığında gestasyon yaşı düşük de olsa yenidoğanlara mümkün olan en kısa zamanda anne sütü ile enteral beslenme başlanarak, bebeklerin en kısa zamanda da anne sütü ile tam enteral beslenmeye geçmesi sağlanmalıdır.

Özellikle ÇDDA yenidoğanların paranteral beslenme ve diğer tedavilerinin yapılabilmesi için sıklıkla kullanılan santral venöz kateterler, başta KNS ve fungal enfeksiyonlar olmak üzere, birçok enfeksiyon etkeninin sepsis yapma riskini arttırmaktadır. Bu nedenle santral venöz kateterlerin bakımı ve kullanımında asepsi kurallarına sıkı sıkıya uyulmalıdır. Santral venöz kateterler ve periferik venöz kateterler uygun zaman aralıkları ile yenileriyle değiştirilmelidir. Santral ve periferik venöz kateterler ihtiyaç kalmadığı an çıkartılmalıdır. Sepsis durumunda santral kateterler mümkün olan ilk anda çıkartılmalıdır (149).

Fungal enfeksiyonlara karşı profilaksi amacıyla doğum ağırlığı 1500 gram (bazı kliniklerde 1000 gram) altında olan yenidoğanlara profilaktik dozda flukanazol verilmektedir. Doğum sonrası 4-6 hafta profilaktik dozda kullanılan flukanazol'un invaziv Candida enfeksiyonlarını engellemede etkili olduğu Cochrane derlemesinde gösterilmiştir. Fakat profilaktik flukanazolün mortalitede bir azalma sağladığı gösterilememiştir (150).

Bu önleyici tedbirlerin hepsi ile birlikte yenidoğanın immün olarak olgunlaşmamış bir çocuk olduğu akıldan çıkarılmadan yenidoğanla temas eden herkesin ve her türlü materyalin rehberlerde anlatıldığı üzere temizlik ve gerekiyorsa sterilizasyonu sağlanmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza 1 Ağustos 2013 – 31 Temmuz 2018 tarihleri arasında hastanemizde doğup, neonatoloji kliniğimize yatırılan gestasyon yaşı ≤ 32 hafta, doğum ağırlığı ≤ 1500 gram olan yenidoğanlardan geç başlangıçlı sepsis tanısıyla izlenenler alındı. Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 04/08/2017 tarihinde 124 sayılı etik kurul onamı alındı. Çalışmamızın hiçbir aşamasında çıkar çatışması yoktur.

3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

3.1.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Hastanemizde doğan, gestasyon yaşı ≤ 32 hafta, doğum ağırlığı ≤ 1500 gram olan ve geç başlangıçlı sepsis geçiren tüm yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi.

3.1.2 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Majör konjenital ya da kromozal anomali olanlar,
- Herhangi bir nedenle başka bir merkeze sevk edilip, tedavisi hastanemiz dışında devam ettirilen yenidoğanlar,
- Bebek ya da anne bilgilerine tam olarak ulaşamayan hastalar çalışmamıza alınmamıştır.

3.2 ÇALIŞMA SÜREÇLERİ

Hastaların aşağıda detayları anlatıldığı şekilde özellikleri ve komorbid durumları tespit edildi. Sepsis atağı sırasındaki laboratuvar bulguları, inotrop, kan ürünü transfüzyon ihtiyaçları, beslenme şekilleri, solunum desteği ihtiyaçları, aldığı antibiyotik, ek sepsis tedavileri ve sepsis nedeniyle gelişen komplikasyonlar kayıt altına alındı.

Primer sonlanım noktası olarak hastalar sepsis atağı nedeniyle “vefat” eden ve sepsis atağından “sağ” olarak kurtulananlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Sepsis atağını atlatan fakat yoğun bakım yatışı süresinde farklı bir nedenle kaybedilenler atlattığı

sepsis atağı için sağ kalanlar grubuna dahil edildi. Birden fazla sepsis atağı olan ve önceki sepsis atağı ya da ataklarını sağ atlatan, son sepsis atağında kaybedilen hastalar önceki sepsis atakları için sağ kalanlar, sonuncu sepsis atağı için vefat edenler grubuna alındı. Çalışmamızda hastaların sepsis nedeniyle exitus olup olmamasına göre mortalite açısından prognostik faktörlerin bulunması amaçlandı.

3.2.1 Çalışma Verilerinin Toplanmasına Ait Hususlar

- Sepsis tanısı konulması amacıyla alınan kan kültürleri uygun aseptik koşullarda, periferik damarlardan, en az 1 ml olacak şekilde alındı. Gerekli olan nadir durumlar haricinde (periferik damarlardan kan alınamaması vb.) kan kültürleri santral kateterlerden alınmadı. Kan kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarında BacT/ALERT PF Plus kültür şişelerine ekilerek BacT/ALERT 3D mikrobiyal tespit sistemleri ile çalışıldı.
- Sepsis tanısı sepsisin klinik ve laboratuvar bulguları olan yenidoğanlarda kan kültüründe bilinen bir yenidoğan sepsis patojeninin üremesi ile konuldu. Yenidoğanda sepsis kliniği oluşturmadığı bilinen etkenler (*Micrococcus* vb.) kontaminasyon olarak kabul edildi.
- KNS'lerin sepsis etkeni kabul edilmesinde CDC'nin kriterleri kullanıldı. Sepsis kliniği olan yenidoğanlardan 48 saat içinde alınan iki ayrı kan kültüründe aynı KNS üremesi olması durumunda sepsis etkeni kabul edildi (151). Tek kan kültüründe üreme olan KNS'ler, aynı kan kültüründe birden farklı KNS üremesi olanlar, 48 saat içinde alınan iki kan kültüründe farklı KNS üreyen kan kültürleri kontaminasyon olarak kabul edildi.
- Geç başlangıçlı sepsis şüphesi olan hastalardan kan kültürüne ek olarak, genel durumu kültür örnekleme yapılmasını tolere edebilecek olanlardan, uygun kültürler alındı. Bu hastalardan BOS kültürü ve idrar kültürü (suprapubik aspirasyon ya da mesane kateterizasyonu ile) rutin olarak alındı. Endike olması durumunda trakeal aspirat kültürü, periton kültürü, plevra kültürü, konjonktiva kültürü, yara kültürü, apse kültürü ve eklem sıvısı kültürü uygun koşullar altında alındı. Kan kültürü haricinde alınan ek kültürlerde kan kültüründe üreyen patojenin aynısı üremesi koşuluyla ilgili sepsis atağı için anlamlı bir odak olarak

kabul edildi. Sepsis atağı sırasında evre 2 ve üzeri NEK tespit edilen yenidoğanlar için NEK odak olarak kabul edildi.

- Sepsis taraması yapılan hastalardan kültürlere ek olarak alınan tetkiklerden tam kan sayımı, CRP, kan gazı tetkiklerinden eğer varsa üreme olan ilk kan kültürü ile birlikte alınanlar çalışmamıza alındı. Eğer kültür harici tetkikler kan kültüründen ayrı zamanda alınmışlarsa, ilk üreme olan kan kültürünün alındığı 24 saatlik zaman diliminde alınan tetkiklerden kan kültürüne en yakın zamanda alınan tetkikler çalışmamıza alındı.
- Hastalara RDS tanısı neonatoloji uzmanlarınca klinik, solunum desteği, oksijen ihtiyacı ve akciğer radyografisi bulgularına göre konuldu. Endotrakeal sürfaktan tedavisi alanlar kayıt altına alındı (152).
- Yenidoğanlardan doğum sonrası 28. gününden sonra oksijen ihtiyacı olanlara BPD tanısı konuldu (153). Yoğun bakımda 28 günden az yatan yenidoğanlar BPD açısından değerlendirilmeye alınmadı.
- Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriyozus (PDA) tanısı ve tedavi kararı  ocuk kardiyolojisi ve neonatoloji uzmanları tarafından ekokardiyografi, klinik ve laboratuvar bulguları ile konuldu. PDA tedavisi için oral ya da intravenöz ibuprofen ya da parasetamol gibi medikal tedaviler ve PDA ligasyonu gibi cerrahi tedaviler ayrı ayrı kayıt altına alındı.
- Hastalara NEK tanısı ve evrelemesi modifiye Bell evrelemesi doğrultusunda  ocuk cerrahisi ve neonatoloji uzmanları tarafından klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme bulgularına göre konuldu (154).
- Prematüre retinopatisi (ROP) tanısı ve evrelemesi Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflaması ve Türk Neonatoloji Derneği rehberleri doğrultusunda prematüre retinopatisi konusunda uzmanlaşmış göz hastalıkları hekimleri tarafından belirlendi ve gerekli tedaviler yapıldı (155). Yoğun bakımda 28 günden az yatan yenidoğanlar ROP açısından değerlendirilmeye alınmadı.
- Germinal matriks-intraventriküler kanama (GM- VK) transfontanel ultrasonografi kullanılarak ve Papille evrelemesine göre evreleme yapılarak radyoloji ve/veya neonatoloji uzmanları tarafından belirlendi (156).
- Böbrek yetmezliği tanısı sepsisle ilişkili dönemde yenidoğanların kan serum kreatinin seviyesi 1.5 mg/dL ve üzerinde olması durumunda konuldu (157).

Böbrek yetmezliği nedeniyle periton diyalizi yapılan hastalar da kayıt altına alındı.

- Hastalardan BPD profilaksisi ve tedavisine yönelik deksametazon alanlar içinde deksametazon protokolü sırasında ya da bittikten sonraki üç gün içinde sepsisi olanların sepsis atağı risk faktörü açısından deksametazon tedavisi ile ilişkilendirildi. Aynı şekilde sepsis sırasında ya da üç gün öncesinde mide asiditesini azaltan ilaç alanların bu tedavisi sepsis için risk faktörü olarak ilişkilendirildi.
- Sepsis atağı sırasında hastada mevcut olan santral venöz ve/veya arteriyel kateterler ve kullanım süreleri kayıt altına alındı.
- Erken antibiyotik kullanımı yaşamın ilk üç gününde erken başlangıçlı sepsis şüphesiyle ampirik olarak başlanan antibiyotik tedavilerini nitelemektedir. Hastaların erken antibiyotik kullanımı ve bu antibiyotiklerin süreleri kayıt altına alındı.
- Hastaların sepsis atağı sırasında antibiyogram ve klinik durumuna göre en uzun süre aldığı antibiyotikler ve antifungaller hastanın sepsis tedavisi olarak alındı.
- Hastaların doğum ağırlığı, cinsiyet ve gestasyon yaşına göre SGA/AGA/LGA olma durumu Fenton intrauterin gelişme eğrilerine göre belirlendi. Fenton eğrisinde <10 persentil: SGA, 10-90 persentil: AGA, >90 persentil: gebelik yaşına göre büyük (LGA) olarak kabul edildi (158).
- APGAR skorları doğumhanedeki hekim tarafından verildi ve hastanın doğumhane dosyasından alındı.
- Prematüre yenidoğanların morbidite ve mortalitesinin azaltılmasına yönelik hastanemiz perinatoloji kliniğinde erken doğum tehdidi olan gebelere 24 saat arayla iki kez 12 mg betametazon yapılmaktadır. Bu protokolü tamamlayan annelerin yenidoğanlarının antenatal steroidleri “tam”, tek doz alanların antenatal steroidleri “eksik”, hiç almayanların antenatal steroidleri “yok” olarak kabul edildi (152).
- Hastaların invaziv (entübe takip) ve non-invaziv (nazal ippv ve nazal cpap modlarında takip) mekanik ventilatör ihtiyaçları ve süreleri sepsis atağı öncesinde ve yatış süresince kayıt altına alındı.

- Yenidoğanların gestasyon yaşı annenin son adet tarihine göre belirlendi. Annenin son adet tarihinin belirlenememesi durumunda gestasyon yaşına Ballard skorlaması ve gebeliğin erken dönemlerinde yapılan ultrasonografi bulgularına göre karar verildi.
- Sepsis atağı sırasında endikasyon konulması durumunda verilen pentoksifilin, pentaglobulin ve filgrastim (granülosit koloni uyarı faktörü) gibi ek sepsis tedavileri alanlar çalışmada belirtildi.
- Persistan bakteriyemi ve fungemi: Uygun antibiyotik tedavisine rağmen 48 saat aralarla alınan en az üç kan kültüründe aynı bakterinin üremesi persistan bakteriyemi, uygun antifungal tedaviye rağmen kan kültüründe beş günden uzun süren fungal üreme olması persistan fungemi olarak kabul edildi (159, 160).
- Sepsis atağı sırasında hipontasyon, trombositopeni ve koagülasyon bozukluğu olmasına göre belirlenen septik şok, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve koagülopati klinikleri kayıt altına alındı.
- Enfeksiyon komplikasyonu olarak kabul ettiğimiz kardiyak vejetasyona çocuk kardiyolojisi uzmanları tarafından ekokardiyografi ile, intrakraniyal apseye ise radyoloji uzmanlarınca transkraniyal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ya da MR bulgularına göre tanı konuldu.
- Sepsis nedeniyle ölüm, sepsis atağı sırasında kliniğinde bozulma olup, kaybedilen hastaları tanımlamaktadır. Sepsis haricinde başka bir sebeple olan ölümler sepsis dışı ölüm olarak tanımlandı.

3.3 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Bu çalışmada veri kaydetme ve istatistiksel analizler; Microsoft Office 2016 Excel ve SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde öncelikle tanımlayıcı istatistiksel metotlar (normal dağılım verileri için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan veriler içinse ortanca, minimum ve maksimum değer) kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılımı yerine göre Kolmogorov-Smirnov ya da Shapiro-Wilk testine ek olarak histogram, çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) sonuçlarına göre değerlendirildi. İkili grupların karşılaştırmasında normal dağılımı olanlarda Bağımsız T testi, normal dağılmayan verilerde ise Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, nitel verilerin

karşılaştırmalarında Ki-kare ya da Fisher Exact testi kullanıldı. İkiiden fazla grubun karşılaştırılması sırasında ortaya çıkan istatistikel olarak anlamlı farklılığın kaynağını bulmak amacıyla post-hoc analiz olarak Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirildi.



4.BULGULAR

Çalışma süremiz olan 01.08.2013 ile 31.07.2018 tarihleri arasında hastanemizde 39697 canlı doğum oldu ve bu yenidoğanların 4289'u neonatoloji kliniğimize yatırıldı. Yatırılan yenidoğanlardan 616'sının gestasyon yaşı ≤ 32 hafta, doğum ağırlığı ≤ 1500 gram idi. ÇDDA 616 yenidoğandan kültür ile kanıtlanmış geç başlangıçlı sepsis geçiren 168 bebeğin geçirdiği 190 geç başlangıçlı sepsis atağı çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamızdaki 1 hasta 4 kez, 2 hasta 3 kez, 15 hasta 2 kez, 150 hasta ise 1 kez geç başlangıçlı sepsis atağı geçirdi.

Çalışma süresi boyunca 168 yenidoğana ait 190 geç başlangıçlı sepsis atağında toplamda 682 adet kan kültüründe sepsis etkeni saptandı.

4.1 TANIMLAYICI BULGULAR

Çalışma süresince kliniğimize yatırılan 616 ÇDDA bebeğin %27,2'sinde (n:168) kültür ile kanıtlanmış geç başlangıçlı sepsis tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen 168 yenidoğanın %44,6'sı (n:75) erkek, %55,4'ü (n:93) kızdı. Yenidoğanların doğumdaki ortalama gestasyon yaşı 27 (21-32) hafta, ortalama vücut ağırlıkları ise 887,5 (475-1500) gramdı. Hastaların doğum haftasına göre ağırlıkları dikkate alındığında %15,5'i (n:26) SGA, %78,6'sı (n:132) AGA, %6'sı (n:10) LGA idi. Hastaların %69,6'sına (n:117) antenatal steroid protokolünün tam olarak uygulandığı, %17,3'üne (n:29) eksik olarak uygulandığı ve %13,1'ine (n:22) ise hiç uygulanmadığı saptandı. Hastaların %25,6'sı (n:43) normal spontan doğum (NSD) ile %74,4'ü (n:125) sezaryen (CS) ile doğdu. Hastaların 1. dk ortalama APGAR skoru 4 (1-8), 5. dk ortalama APGAR skoru 7 (3-9) olarak saptandı (Tablo 4.1).

Hastaların 3'ü (%1,7) kültür ile kanıtlanmış erken başlangıçlı sepsis geçirdi ve %83,3'ü (n:140) erken başlangıçlı sepsis şüphesiyle ampirik erken antibiyotik tedavisi aldı. Yaşamın ilk üç günü başlanan erken antibiyotik kullanımının ortalama süresi 7 (1-15) gündü. Hastalara geç başlangıçlı sepsis tanısı konulduğu ortalama postnatal yaş 15 (4-141) gündü (Tablo 4.1).

Hastaların 8'inde (%4,2) sepsis atağının hemen öncesinde BPD profilaksisine yönelik deksametazon tedavisi, 2'sinde (%1) de mide asiditesini azaltan ilaç kullanma öyküsü vardı. Sepsis atakları sırasında en sık kullanılan antibiyotikler ise 158 (%81,5) atakta vankomisin, 120 (%63,1) atakta meropenem, 30 (%15,7) atakta amikasin, 22 (%11,5) atakta sefepim ve 17 (%8,9) atakta siprofloksasin idi. Şüpheli ya da kanıtlanmış mantar enfeksiyonlarına yönelik 190 sepsis atağının 106'sında (%55,7) flukanazol, 31'inde (%16,3) amfoterisin B, 4'ünde (%2,1) de kaspofungin verildi. Hastaların geçirdiği 45 (%23,7) sepsis atağında antibiyotik tedavisine ek olarak pentoksifilin, 10 (%5,3) atakta IVIG, nötropeni gelişen 19 (%10) atakta ise filgrastim tedavisi verildi (Tablo 4.1).

Hastaların %82,1'inde (n: 138) RDS saptandı. Yoğun bakım yatışları süresince hastaların %86,3'ünün (n:145) İMV desteği ihtiyacı, %80,4'ünün (n:135) NİMV desteği ihtiyacı oldu. Yoğun bakımda 28 günden uzun yatan toplam 136 hastanın %77,2'sinde (n:105) BPD, %80,9'unda (n:110) ROP tespit edildi ve 31 (%22,8) hastaya ROP'a yönelik tedavi verildi. Hastaların %12,5'inde (n:21) evre 2 ve üstü NEK tespit edildi ve 10 (%5,9) hastaya NEK için cerrahi girişim uygulandı. Hastaların %47,6'sında (n:80) hemodinamik anlamlı PDA saptandı ve medikal tedaviye cevap alınamayan 8 (%4,7) hastaya cerrahi PDA ligasyonu yapıldı. Hastaların %33,9'unda (n:57) evre 2 ve üzeri GM-İVK tespit edildi. Çalışmaya alınan 111 (%66,1) bebek yoğun bakımımızdan şifa ile taburcu edildi, 41 (%24,4) bebek sepsis nedeniyle olmak üzere, toplam 57 (%33,9) hasta vefat etti. Hastaların yoğun bakımda yatış sürelerinin ortanca değeri 59,5 (4-304) gündü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastalara ait demografik ve klinik özellikler

Demografik özellikler	n=168
Gestasyon yaşı, hafta, ortanca (min-maks)	27 (21-32)
<24 hafta, n(%)	8 (4,8)
24-26 hafta, n(%)	58 (34,5)
27-29 hafta, n(%)	70 (41,7)
30-32 hafta, n(%)	32 (19)
Doğum Ağırlığı, gram, ortanca (min-maks)	887,5 (475-1500)
≤500 gram, n(%)	8 (4,8)
501-750 gram, n(%)	51 (30,4)

751-1000 gram, n(%)	44 (26,2)
1001-1250 gram, n(%)	38 (22,6)
1251-1500 gram, n(%)	27 (16,1)
Cinsiyet, kız, n(%)	93 (55,4)
Antenatal Steroid, n(%)	
Tam	117 (69,6)
Eksik	29 (17,3)
Yok	22 (13,1)
Doğum Şekli, sezaryen, n(%)	125 (74,4)
APGAR 1, ortalanca (min-maks)	4 (1-8)
APGAR 5, ortalanca (min-maks)	7 (3-9)
Erken Antibiyotik, n(%)	140 (83,3)
ve Süresi, gün, ortalanca (min-maks)	7 (1-15)
RDS, n(%)	138 (82,1)
İMV, n(%)	145 (86,3)
NİMV, n(%)	135 (80,4)
BPD*, n(%)	105 (77,2)
ROP*, n(%)	110 (80,9)
Evre 1, n(%)	43 (31,6)
Evre 2, n(%)	46 (33,8)
Evre 3, n(%)	21 (15,4)
Tedavi gerektiren ROP*, n(%)	31 (22,8)
NEK ≥ Evre 2, n(%)	21 (12,5)
Cerrahi uygulanan NEK, n(%)	10 (5,9)
Hemodinamik anlamlı PDA, n(%)	80 (47,6)
PDA ligasyonu, n(%)	8 (4,7)
GM-İVK ≥ Evre 2, n(%)	57 (33,9)
Mortalite, n(%)	57 (33,9)
Sepsis kaynaklı mortalite, n(%)	41 (24,4)
Toplam yatış süresi, gün, ortalanca (min-maks)	59,5 (4-304)
*: BPD ve ROP oranlarında 28 günden uzun süre yatan hastalar dikkate alındı, min: minimum değer, maks: maksimum değer, RDS: respiratuar distres sendromu, İMV: invaziv mekanik ventilasyon, NİMV: non-invaziv mekanik ventilasyon, BPD: bronkopulmner displazi, ROP: prematüre retinopatisi, NEK: nekrotizan enterokolit, PDA: patent duktus arteriyozus, GM-İVK: germinal matriks-intraventricüler kanama	

Hastaların kan kültürlerinin %52,6'sında (n:100) gram pozitif bakteri üremesi, %29,5'inde (n:56) gram negatif bakteri üremesi, %12,6'sında (n:24) mantar üremesi, %5,3'ünde (n:10) polimikrobiyal üreme oldu. Gram pozitif bakterilerin ise %73'ü (n:73) KNS idi. Hastaların kan kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmalar ise sırasıyla; %24,2 (n:46) *Staphylococcus epidermidis*, %8,9 (n:17) *Staphylococcus*

aureus, %6,8 (n:13) *Klebsiella pneumoniae*, %5,3 (n:10) *Staphylococcus capitis*, %4,7 (n:9) *Staphylococcus haemolyticus*, %4,3 (n:8) *Serratia marcescens*'ti. Tekrarlayan polimikrobiyal üreme olan ve anlamlı kabul edilen 10 kan kültüründe üreyen 20 mikroorganizmanın 8'i gram pozitif, 9'u gram negatif, 3'ü de mantardı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Çalışma popülasyonunda saptanan geç başlangıçlı sepsis etkenleri

Etken	n	%
Gram Pozitif	100	52,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	8,9
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	3,7
<i>Enterococcus faecium</i>	3	1,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	46	24,2
<i>Staphylococcus capitis</i>	10	5,3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	9	4,7
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	1,1
Koagülaz (-) stafilokok	6	3,1
Gram Negatif	56	29,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	6,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	2,6
<i>Klebsiella spp</i>	3	1,6
<i>Serratia marcescens</i>	8	4,3
<i>Escherichia coli</i>	5	2,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	3,7
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	5	2,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	2,6
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	2,2
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,5
Mantar	24	12,6
<i>Candida parapsilosis</i>	6	3,2
<i>Candida albicans</i>	5	2,6
<i>Candida glabrata</i>	5	2,6
<i>Candida krusei</i>	2	1,1
<i>Candida lusitaniae</i>	1	0,5
<i>Candida kefyr</i>	1	0,5
<i>Candida spp.</i>	4	2,1
Polimikrobiyal	10 (20 etken)	5,3
<i>Gram pozitif</i>	8 etken	
<i>Gram negatif</i>	9 etken	
<i>Mantar</i>	3 etken	

Toplam	190	100,0
---------------	------------	--------------

4.2 BULGULARIN PATOJEN GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI

Hastaların sepsis atakaları sırasında üreyen patojenlere göre demografik özelliklerinin dağılımı yapıldığında gruplar arasında cinsiyet, gestasyon yaşı, doğum şekli, doğum ağırlığı, gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastaların 1. ve 5. dk ortanca APGAR skorları ve antenatal steroid tedavisi alma durumlarının üreyen patojen gruplarına göre dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.3).

Gram pozitif sepsis atağı geçirenlerin 77'si (%77), gram negatif sepsis atağı geçirenlerin 52'si (%92,9), mantar sepsisi geçiren hastaların 24'ü (%100) yaşamının ilk üç gününde erken sepsis şühesi ile erken antibiyotik tedavisi aldı. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,003). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve mantar grupları arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı (p:0,007) (Tablo 4.3).

Erken antibiyotik tedavisinin süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sepsis atakları gram pozitif sepsislerde ortalama 12. (4-136) günde, gram negatif sepsislerde ortalama 21,5. (4-141) günde, mantar sepsislerinde ortalama 17,5. (4-101) günde tespit edildi ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0,01). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve gram negatif grupları arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı (p:0,006) (Tablo 4.3).

Yoğun bakımda 28 günden uzun süre kalan hastalardan gram pozitif sepsis atağı geçiren 67 (%76,1) hastaya, gram negatif sepsis atağı geçiren 34 (%81) hastaya, mantar sepsis atağı geçiren 20 (%100) hastaya BPD tanısı kondu. Fakat gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,051). Gruplar arasında RDS, evre 2 ve üzeri GM-İVK, evre 2 ve üzeri NEK, ROP, hemodinamik anlamlı PDA, PDA ligasyon ihtiyacı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Gram pozitif

sepsis atağı geçiren hastaların %8'inde (n:8), gram negatif sepsis atağı geçirenlerin %3,6'sında (n:2), mantar sepsisi atağı geçirenlerin %20,8'inde (n:5) cerrahi gerektiren NEK saptandı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,03). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram negatif ve mantar grupları arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı (p:0,02). Yoğun bakımda 28 günden uzun süre kalan hastalardan gram pozitif sepsis atağı geçiren hastaların 15'inde (%17), gram negatif sepsis atağı geçirenlerin 15'inde (%35,7), mantar sepsisi atağı geçirenlerin 10'unda (%50) tedavi gerektiren ROP saptandı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,003). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve mantar grupları arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı (p:0,003) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin üreyen patojenlere göre dağılımı

		Gram Pozitif <i>n=100</i>	Gram Negatif <i>n=56</i>	Mantar <i>n=24</i>	p değeri
Cinsiyet, n(%)	<i>Kız</i>	57 (57)	28 (50)	13 (54,2)	0,7
	<i>Erkek</i>	43 (43)	28 (50)	11 (45,8)	
Gestasyon Yaşı		27,5	27	26	0,5
<i>ortanca (min-maks)</i>		(21-32)	(22-32)	(23-32)	
Doğum Şekli, n(%)	<i>NSD</i>	19 (19)	18 (32,1)	8 (33,3)	0,1
	<i>CS</i>	81 (81)	38 (67,9)	16 (66,7)	
Doğum Ağırlığı, gram		890	900	737,5	0,1
<i>ortanca (min-maks)</i>		(480-1500)	(500-1470)	(475-1490)	
Gestasyon Yaşına Göre	<i>SGA</i>	15 (15)	5 (8,9)	7 (29,2)	0,08
Doğum Ağırlığı	<i>AGA</i>	77 (77)	49 (87,5)	17 (70,8)	
<i>n(%)</i>	<i>LGA</i>	8 (8)	2 (3,6)	0 (0)	
APGAR Skoru	<i>1. dk</i>	4 (1-8)	4 (1-7)	4 (1-7)	0,3
	<i>5. dk</i>	7 (3-9)	7 (5-9)	7 (3-9)	
Antenatal	<i>Tam</i>	70 (70)	39 (69,6)	20 (83,3)	0,4
Steroid n(%)	<i>Eksik</i>	16 (16)	11 (19,6)	1 (4,2)	
	<i>Yok</i>	14 (14)	6 (10,7)	3 (12,5)	
Erken Antibiyotik n(%)		77 (77)	52 (92,9)	24 (100)	0,003¹
ve Süresi , ortalanca		8 (1-15)	7 (3-14)	7 (3-13)	0,9
<i>(min-maks)</i>					
Postnatal Yaş, gün		12	21,5	17,5	0,01²
<i>ortanca (min-maks)</i>		(4-136)	(4-141)	(4-101)	
BPD*, n(%)		67 (76,1)	34 (81)	20 (100)	0,051
RDS, n(%)		80 (80)	52 (92,9)	20 (83,3)	0,1
GM-İVK ≥ Evre 2 n(%)		29 (29)	23(41,1)	8 (33,3)	0,3

NEK $\geq$ Evre 2, n(%)	14 (14)	8 (14,3)	6 (25)	0,3
Cerrahi uygulanan NEK, n(%)	8 (8)	2 (3,6)	5 (20,8)	0,03³
ROP*, n(%)	71 (80,7)	34 (81)	18 (90)	0,6
Tedavi gerektiren ROP*, n(%)	15 (17)	15 (35,7)	10 (50)	0,003⁴
Hemodinamik anlamlı PDA, n(%)	47 (47)	28 (50)	9 (37,5)	0,5
PDA ligasyonu, n(%)	5 (5)	3 (5,4)	2 (8,3)	0,8
Sepsis kaynaklı mortalite, n(%)	11 (11)	20 (35,7)	6 (25)	0,001⁵

Post-hoc değerlendirme sonrası istatistiksel farka asıl neden olan karşılaştırmalar; ¹: gram pozitif ile mantar için p:0,007, ²: gram pozitif ile gram negatif için p:0,006, ³: gram negatif ile mantar için p:0,02, ⁴: gram pozitif ile mantar için p:0,003, ⁵: gram pozitif ile gram negatif için p<0,001

*: BPD ve ROP oranlarında 28 günden uzun süre yatan hastalar dikkate alındı, min: minimum değer, maks: maksimum değer, RDS: respiratuar distres sendromu, BPD: bronkopulmoner displazi, ROP: prematüre retinopatisi, NEK: nekrotizan enterokolit, PDA: patent duktus arteriyozus, GM-İVK: germinal matriks-intraventricüler kanama, NSD: normal spontan doğum, CS: sezeryan doğum, SGA: gebelik yaşına göre küçük, AGA: gebelik yaşına uygun, LGA: gebelik yaşına göre büyük

Hastaların solunumsal parametrelerinin üreyen patojenlerin gruplarına göre karşılaştırdığımızda toplam oksijen ihtiyacı, sepsis öncesi NİV ve İMV ihtiyacı, NİV ve İMV süresi, yatış süresince NİV ihtiyacı, NİV ve İMV süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Gram pozitif sepsis atağı geçiren hastaların %81'inde (n: 81), gram negatif sepsis atağı geçiren hastaların %92,9'unda (n:52), mantar sepsisi atağı geçiren hastaların %100'ünde (n:24) yatış süresince en az bir gün İMV desteği ihtiyacı oldu ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,01). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve mantar grupları arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı (p:0,02) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hastaların ortanca oksijen ihtiyaçları, sepsis öncesi ve yatış süresince NİV ve İMV ihtiyaçlarının patojen gruplarına göre dağılımı

	Gram Pozitif <i>n=100</i>	Gram Negatif <i>n=56</i>	Mantar <i>n=24</i>	p değeri
Sepsis Öncesi				
NİV, n (%)	72 (72)	38 (67,9)	13 (54,2)	0,2
İMV, n (%)	77 (77)	49 (87,5)	22 (91,7)	0,1
NİV süresi, gün	6	8	7	0,3
ortanca (min-maks)	(1-32)	(1-50)	(1-50)	
İMV süresi, gün	9	16	13,5	0,09
ortanca (min-maks)	(1-95)	(1-188)	(1-58)	
Yatış süresince				

NİV, n (%)	85 (85)	41 (73,2)	20 (83,3)	0,1
İMV, n (%)	81(81)	52 (92,9)	24 (100)	0,01¹
NİV süresi, gün	11	11	20	0,2
ortanca (min-maks)	(1-53)	(2-53)	(1-83)	
İMV süresi, gün	16	22	28,5	0,5
ortanca (min-maks)	(1-187)	(1-188)	(3-96)	
Toplam Oksijen İhtiyacı, gün	44	42,5	73	0,2
ortanca (min-maks)	(5-290)	(5-188)	(4-180)	

Post-hoc değerlendirme sonrası istatistiksel farka asıl neden olan karşılaştırma; ¹: gram pozitif ile mantar için p:0,02

NİV: non-invaziv mekanik ventilasyon, İMV: invaziv mekanik ventilasyon min: minimum değer maks: maksimum değer

Sepsis anında hastalarda bulunan santral kateterler ve kullanım sürelerinin patojen gruplarına göre karşılaştırılması yapıldığında santral kateter ihtiyacı olan hastaların gruplara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kullanılan santral kateter cinsinin gruplara göre dağılımında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sepsisin tespit anında hastalarda bulunan kateterlerin kullanım sürelerinin gruplara göre karşılaştırması yapıldığında kateterlerin (tüm kateter cinsleri) gram pozitif sepsislerinde ortalama 9,5 (3-23) gün, gram negatif sepsislerinde 12,5 (3-70) gün, mantar sepsislerinde 11 (3-24) gün kullanıldığı ve gruplar arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p:0,01). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve gram negatif grupları arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı (p:0,003). Santral kateter cinslerinin her birinin kullanım sürelerinin patojen gruplarına göre karşılaştırılması yapıldığında umbilikal venöz kateter (UVK) ve umbilikal arter kateterinin (UAK) kullanım süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu. Gram pozitif sepsis geçiren hastaların sepsis anında periferik yerleştirilen santral kateter (PICC) kullanım süresi ortalama 8,5 (3-23) gün, gram negatif grubunda ortalama 17 (3-70) gün, mantar grubunda ortalama 9 (3-17) gündü ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,04). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve gram negatif grupları arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı (p:0,002) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Hastalarda sepsis anında bulunan santral kateterler ve kullanım süreleri

		Gram Pozitif <i>n=100</i>	Gram Negatif <i>n=56</i>	Mantar <i>n=24</i>	p değeri
Santral Kateter, n(%)		76 (76)	44 (78,6)	21 (87,5)	0,4
Santral Kateter Cinsi, n(%)	<i>UVK</i>	46	18	10	0,1
	<i>UAK</i>	2	1	2	
	<i>PICC</i>	30	26	11	
	<i>J-SVK</i>	0	2	0	
	<i>Çoklu*</i>	2	3	2	
Kateter Süresi, gün ortalama (min-maks)	<i>Genel</i>	9,5 (3-23)	12,5 (3-70)	11 (3-24)	0,01¹
	<i>UVK</i>	9,5 (4-23)	9,5 (5-17)	15 (4-24)	0,2
	<i>UAK</i>	8,5 (7-10)	5 (5-5)	6,5 (4-9)	0,4
	<i>PICC</i>	8,5 (3-23)	17 (3-70)	9 (3-17)	0,04²

Post-hoc değerlendirme sonrası istatistiksel farka asıl neden olan karşılaştırmalar; ¹: gram pozitif ile gram negatif için p:0,003, ²: gram pozitif ile gram negatif için p:0,002

UVK: umbilikal venöz kateter, UAK: umbilikal arter kateteri, PICC: periferik yerleştirilen santral kateter, J-SVK: juguler santral venöz kateter, *: birden çok olan santral kateterin her biri kendi gruplarına ayrıca eklenmiştir, min: minimum değer, maks: maksimum değer

Sepsis atağı geçiren hastaların beslenme verilerinin patojen gruplarına göre karşılaştırılması yapıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Sepsis başladığı dönemde hastaların enteral ve parenteral beslenme verilerinin üreyen patojenlere göre dağılımı

	Gram Pozitif <i>n=100</i>	Gram Negatif <i>n=56</i>	Mantar <i>n=24</i>	p değeri
Toplam Sıvı, (ml/kg/gün) ortalama±SD	141,5±28,5	142,7±32,6	138±34,6	0,8
Enteral Beslenme, % ortalama (min-maks)	30,5 (0-100)	42 (0-100)	26 (0-100)	0,4
Anne Sütü, (ml/kg/gün) ortalama (min-maks)	24 (0-160)	41,7 (0-200)	20,5 (0-198)	0,7
Anne Sütü Oranı*, % ortalama (min-maks)	19 (0-100)	29,6 (0-100)	16,4 (0-100)	0,7
Enteral Beslenme Başlangıcı gün ortalama (min-maks)	2 (1-37)	2 (1-24)	2 (1-16)	0,9
Tam Enteral Beslenme Başlangıcı, gün ortalama (min-maks)	24,5 (3-117)	24 (4-117)	28 (14-75)	0,1

SD: standart sapma, min: minimum değer, maks: maksimum değer, *: alınan anne sütünün toplam sıvıya oranı

Patojen gruplarına göre hastaların sepsis atakları sırasındaki klinik bulgularına bakıldığında gram pozitif grubundakilerin %12'sinde (n:12), gram negatif grubundakilerin %30,4'ünde (n:17), mantar grubundakilerin %41,7'sinde (n:10) koagülopati saptandı ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,001$). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve mantar grupları arasındaki farklılıktan kaynakladığı saptandı ($p:0,001$). Klinik bulgulardan DİK gram pozitif grubunun %8'inde (n:8), gram negatif grubunun %25'inde (n: 14), mantar grubunun %37,5'inde (n:9) saptandı ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p: <0,001$). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve mantar grupları arasındaki farklılıktan kaynakladığı saptandı ($p:0,001$). Septik şok ise gram pozitif grubundaki hastaların %18'inde (n:18), gram negatif grubundakilerin %51,8'inde (n: 29), mantar grubundakilerin %45,8'inde (n: 11) saptandı ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve gram negatif grupları arasındaki farklılıktan kaynakladığı saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.7).

Laboratuvar bulgularının patojen gruplarına göre karşılaştırılması yapıldığında ortalanca lökosit, nötrofil, CRP, pH, baz açığı (BE), laktat değerleri ve lökositoz, nötropeni varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Gram pozitif grubunda sepsis atağı sırasında hastaların %11'inde (n:11), gram negatif grubundakilerin %27,3'ünde (n:15), mantar grubundakilerin de %12,5'inde (n:3) lökopeni (lökosit $<5.000/\text{microL}$) saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,02$). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve gram negatif grupları arasındaki farklılıktan kaynakladığı saptandı ($p:0,009$). Hastaların sepsis atağı sırasındaki ortalanca trombosit sayılarının gruplara göre karşılaştırılması yapıldığında gram pozitif grubundaki hastaların ortalanca trombosit sayısı $183.000/\text{microL}$ ($4.000-890.000$), gram negatif grubundakilerin ortalanca $82.000/\text{microL}$ ($9.000-648.000$), mantar grubundakilerin ortalanca $88.500/\text{microL}$ ($17.000-379.000$) olduğu ve aralarındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve gram negatif grupları arasındaki farklılıktan kaynakladığı saptandı ($p<0,001$). Gram pozitif grubundakilerin %27'sinde (n:27), gram negatif

grubundakilerin %54,5'inde (n:30), mantar grubundakilerin %54,2'sinde (n:13) trombositopeni (trombosit <100.000/microL) mevcuttu ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0.001$). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve gram negatif grupları arasındaki farklılıktan kaynakladığı saptandı ($p:0,001$) (Tablo 4.7).

Hastaların sepsis ataklarına eşlik eden kültüre kanıtlanmış odakların patojen gruplarına göre karşılaştırılması yapıldığında VİP haricindeki odaklar açısından istatistiksel bir farklılık saptanmadı. Gram pozitif grubundaki hastaların %3'ünde (n:3), gram negatif grubundaki hastaların %21,4'ünde (n:12), mantar grubundaki hastaların %4,3'ünde (n:1) sepsise eşlik eden odak olarak VİP tespit edildi ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve gram negatif grupları arasındaki farklılıktan kaynakladığı saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.7).

Enfeksiyon komplikasyonlarından kardiyak vejetasyon gram pozitif grubunda 1 (%1) hastada, gram negatif grubundakilerin hiçbirisinde, mantar grubunda ise 5 (%20,8) hastada tespit edildi. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve mantar grupları arasındaki farklılıktan kaynakladığı saptandı ($p:0,001$). İntrakraniyal apse ve bakteriyemi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.7).

Gram pozitif grubundaki sepsislerin %11'i (n:11), gram negatif grubundakilerin %35,7'si (n:20), mantar grubundakilerin %25'i (n:6) sepsis ile ilişkili ölüm ile sonuçlandı. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,001$). Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve gram negatif grupları arasındaki farklılıktan kaynakladığı saptandı ($p<0,001$). Yoğun bakımdan taburculuk durumunun patojen gruplarına göre karşılaştırılması yapıldığında 77 (%77) gram pozitif sepsis atağındaki hasta, 28 (%50) gram negatif sepsis atağındaki hasta, 15 (%62,5) mantar sepsis atağındaki hasta yoğun bakımdan taburcu oldu. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,002$).

Post-hoc analiz sonrasında bu farklılığın gram pozitif ve gram negatif grupları arasındaki farklılıktan kaynakladığı saptandı (p:0,001) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Sepsis atakları sırasında saptanan klinik ve laboratuvar özelliklerinin üreyen patojenlere göre dağılımı

	Gram Pozitif n=100	Gram Negatif n=56	Mantar n=24	p değeri
Klinik bulgular				
Koagülopati, n(%)	12 (12)	17 (30,4)	10 (41,7)	0,001¹
DİK, n(%)	8 (8)	14 (25)	9 (37,5)	<0,001²
Septik Şok, n(%)	18 (18)	29 (51,8)	11 (45,8)	<0,001³
Laboratuvar				
Lökosit x1000, /microL ortanca (min-maks)	12,6 (1,2-66,9)	8,7 (2-78,6)	12,3 (1,4-63,5)	0,052
Lökopeni (<5.000/microL), n(%)	11 (11)	15 (27,3)	3 (12,5)	0,02⁴
Lökositoz (>20.000/microL), n(%)	28 (28)	9 (16,4)	6 (25)	0,2
Nötrofil x1000, /microL ortanca (min-maks)	5,8 (0,1-56,9)	3,9 (0,2-60,1)	6,6 (0-51,5)	0,1
Nötropeni (<1.000/microL), n(%)	6 (6)	8 (14,8)	1 (4,2)	0,1
Trombosit x1000, /microL ortanca (min-maks)	183 (4-890)	82 (9-648)	88,5 (17-379)	<0,001⁵
Trombositopeni (<100.000/microL) n(%)	27 (27)	30 (54,5)	13 (54,2)	0,001⁶
CRP, mg/dl ortanca (min-maks)	2,5 (0,1-18,6)	3,7 (0,1-20,7)	3 (0,1-14,1)	0,07
pH ortanca (min-maks)	7,35 (6,92-7,6)	7,3 (6,36-7,59)	7,32 (6,91-7,5)	0,06
BE, mEq/L ortanca (min-maks)	-4,4 (-24,7 - +11,4)	-7 (-30,8 - +19,4)	-6,1 (-21,6 - +13,6)	0,2
Laktat, mmol/L ortanca (min-maks)	2 (1,1-11,1)	2,6 (1-24)	2,2 (1,4-11,1)	0,1
Eşlik eden odak				
Menenjit, n(%)	17 (17)	8 (14,3)	4 (16,7)	0,9
NEK, ≥ Evre II, n(%)	14 (14)	8 (14,3)	6 (25)	0,3
VİP, n(%)	3 (3)	12 (21,4)	1 (4,2)	<0,001⁷
İYE, n(%)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	0,3
Yumuşak doku enfeksiyonu, n(%)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0,4
Septik Artrit, n(%)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0,6
Çoklu Odak*, n(%)	3 (3)	3 (5,3)	0 (0)	0,4
Sonuç				
Enfeksiyon ilişkili komplikasyon				
Kardiyak vejetasyon, n(%)	1 (1)	0 (0)	5 (20,8)	<0,001⁸
İntrakraniyal abse, n(%)	1 (1)	1 (1,7)	1 (4,1)	0,5

Persistan üreme, n(%)				
Bakteriyemi	22 (22)	7 (12,5)	-	0,1
Fungemi	-	-	11 (45,8)	-
Sepsis ilişkili ölüm, n(%)	11 (11)	20 (35,7)	6 (25)	0,001⁹
Taburcu, n(%)	77 (77)	28 (50)	15 (62,5)	0,002¹⁰
Yatış süresi, gün, ortalanca (min-maks)	63,5 (5-304)	59,5 (5-188)	87,5 (4-180)	0,23

Post-hoc değerlendirme sonrası istatistiksel farka asıl neden olan karşılaştırmalar; ¹: gram pozitif ile mantar için p:0,001, ²: gram pozitif ile mantar için p:0,001, ³: gram pozitif ile gram negatif için p<0,001, ⁴: gram pozitif ile gram negatif için p:0,009, ⁵: gram pozitif ile gram negatif için p<0,001, ⁶: gram pozitif ile gram negatif için p:0,001, ⁷: gram pozitif ile gram negatif için p<0,001, ⁸: gram pozitif ile mantar için p:0,001, ⁹: gram pozitif ile gram negatif için p<0,001, ¹⁰: gram pozitif ile gram negatif için p:0,001

DİK: disemine intravasküler koagülasyon, CRP: C-reaktif protein, BE: baz açığı, min: minimum değer, maks: maksimum değer, NEK: nekrotizan enterokolit, VİP: ventilatör ilişkili pnömoni, İYE: idrar yolu enfeksiyonu, *: birden çok odak olan durumlarda her bir odak kendi grubuna eklendi.

Sepsis atakları sırasında olası odak tespiti için alınan ilgili kültürlerde üreme olan hastalardan 32 (%16,8) olguda menenjit, 16 (%8,4) olguda VİP, 1 (%0,5) olgu İYE, 2 (%1) olguda yumuşak doku enfeksiyonu, 2 (%1) olguda peritonit, 1 (%0,5) olguda da septik artrit tespit edildi. Hastaların 28'inde (%14,7) ise odak olarak evre 2 ve üzeri NEK tespit edildi. Odaklara göre en sık tespit edilen mikoorganizmalar Tablo 4.8'de verildi.

Tablo 4.8: Odak tespit edilen sepsis ataklarında üreyen patojenler

Odak*	Etken	Sayı	%
Menenjit	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	34,4
	<i>Staphylococcus aureus</i>	4	12,4
	<i>Candida glabrata</i>	3	9,4
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	9,4
	<i>Diğer</i>	11	34,4
	Toplam:	32	100 (16,8)¹
VİP	<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	2	12,5
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	12,5
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	12,5
	<i>Escherichia coli</i>	2	12,5
	<i>Diğer</i>	8	50
	Toplam	16	100 (8,4)¹
İYE	<i>Escherichia coli</i>	1	100 (0,5) ¹
Septik Artrit	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	100 (0,5) ¹
Peritonit	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	50
	<i>Candida kefyr</i>	1	50

	<i>Toplam</i>	2	100 (1) ¹
Yumuşak Doku	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	50
Enfeksiyonu	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	50
	<i>Toplam</i>	2	100 (1) ¹
NEK ≥ Evre II	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	17,9
	<i>Serratia marcescens</i>	4	14,3
	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	10,7
	<i>Candida parapsilosis</i>	2	7,1
	<i>Candida glabrata</i>	2	7,1
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	7,1
	<i>Koagülaz (-) stafilokok</i>	2	7,1
	<i>Diğer</i>	8	28,5
	<i>Toplam</i>	28	100 (14,7) ¹

VİP: ventilatör ilişkili pnömoni, İYE: idrar yolu enfeksiyonu, NEK: nekrotizan enterokolit
*: birden çok odak olan durumlarda her bir odak kendi grubuna eklendi. ¹: (Toplam sepsis atakları içindeki oranı).

4.2 BULGULARIN SEPSİS NEDENİYLE VEFAT DURUMUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

Sepsis atağı geçiren hastaların gestasyon yaşlarının ortanca değeri sepsis atağını sağ atlatanlar grubunda 28 (21-32) hafta, vefat edenler grubunda 26 (22-32) hafta idi ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,001). Sepsis atağındaki hastaların ortanca doğum ağırlıkları sağ grubunda 910 (480-1500) gram, vefat grubunda 715 (475-1405) gram idi ve gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,001). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Sağ grubunda sepsis atağındaki hastaların 134'ünün (%89,9), vefat grubundakilerin 32'sinin (%78) en az bir doz antenatal steroid aldığı saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,04). Hastaların doğum şekillerini sepsis nedeniyle vefat durumuna göre karşılaştırdığımızda sağ grubundaki hastaların %79,2'sinin (n:118) CS ile, vefat grubundaki hastaların %56,1'inin (n:23) CS ile doğduğu saptandı ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,003). Sağ ve vefat grupları arasında hastaların 1.dk APGAR skoru ortanca değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken, 5.dk APGAR skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut idi (p:0,04). Sağ grubundaki hastaların %81,9'u (n:122) yaşamın ilk üç gününde erken sepsis şüphesiyle antibiyotik tedavisi alırken, vefat grubundakilerin %95,1'inin (n:39) aldığı saptandı. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,03). Erken

antibiyotik süresinin gruplara göre karşılaştırması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.9).

Sağ grubundaki sepsis ataklarındaki kan kültürlerinde %59,7 (n:89) gram pozitif, %24,2 (n:36) gram negatif, %12,1 (n:18) mantar, %4 (n:6) polimikrobiyal üreme olurken, vefat grubundaki sepsis ataklarındaki kan kültürlerinde %26,8 (n:11) gram pozitif, %48,8 (n:20) gram negatif, %14,6 (n:6) mantar, %9,8 (n:4) polimikrobiyal üreme oldu ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,002$) (Tablo 4.9).

Gruplar arasında RDS varlığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sepsis atağı öncesi İMV desteği ihtiyacı açısından karşılaştırma yapıldığında sağ grubundaki hastaların %77,9'u (n:116) , vefat grubundakilerin %95,1'inin (n:39) İMV desteği ihtiyacı olduğu saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,01$). Sağ grubundakilerin %72,5'inin (n:108), vefat grubundakilerin %53,7'sinin (n:22) sepsis öncesi NİMV desteği ihtiyacı oldu ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,02$). Yoğun bakımda 28 günden uzun süre yatan hastalardan sağ grubunda olanların %78,2'sinde (n:111) BPD, %84,5'inde (n:120) ROP tespit edilirken, vefat grubundakilerin tamamında (n:15) BPD, %60'ında (n:9) ROP tespit edildi ve gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; $p:0,04$, $p:0,01$). Gruplar arasında tedavi gerektiren ROP, evre 2 ve üzeri NEK, cerrahi uygulanan NEK, hemodinamik anlamlı PDA, cerrahi ligasyon uygulanan PDA açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sağ grubundaki hastaların %16,8'inde (n:25) sepsise ikincil böbrek yetmezliği, %4,7'sinde (n:7) diyaliz ihtiyacı varken, vefat grubundaki hastaların %48,8'inde (n:20) böbrek yetmezliği, %24,4'ünde (n:10) de diyaliz ihtiyacı vardı ve gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$). Sağ grubundaki hastaların %29,5'inde (n:44), vefat grubundaki hastaların %48,8'inde (n:20) evre 2 ve üzeri GM-İVK tespit edildi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,02$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Hastaların demografik verilerinin ve komorbiditelerinin sepsis nedeniyle vefat durumuna göre karşılaştırılması

Demografik özellikler	Sağ n=149	Vefat n=41	p değeri
Gestasyon yaşı, hafta, ortalanca (min-maks)	28 (21-32)	26 (22-32)	0,001
<24 hafta, n(%)	4 (2,7)	4 (9,8)	0,006
24-26 hafta, n(%)	49 (32,9)	21 (51,2)	
27-29 hafta, n(%)	63 (42,3)	14 (34,1)	
30-32 hafta, n(%)	33 (22,1)	2 (4,9)	
Doğum Ağırlığı, gram, ortalanca (min-maks)	910 (480-1500)	715 (475-1405)	0,001
<500 gram, n(%)	4 (2,7)	5 (12,2)	0,001
501-750 gram, n(%)	39 (26,2)	21 (51,2)	
751-1000 gram, n(%)	43 (28,9)	7 (17,1)	
1001-1250 gram, n(%)	39 (26,2)	3 (7,3)	
1251-1500 gram, n(%)	24 (16,1)	5 (12,2)	
Cinsiyet, kız, n(%)	81 (54,4)	22 (53,7)	0,9
Antenatal Steroid, n(%)			
Tam	109 (73,2)	28 (68,3)	0,09
Eksik	25 (16,8)	4 (9,8)	
Yok	15 (10,1)	9 (22)	
En az bir doz	134 (89,9)	32 (78)	0,04
Doğum Şekli, sezaryen, n(%)	118 (79,2)	23 (56,1)	0,003
APGAR 1, ortalanca (min-maks)	4 (1-8)	4 (1-7)	0,2
APGAR 5, ortalanca (min-maks)	7 (3-9)	7 (5-9)	0,04
Erken Antibiyotik, n(%)	122 (81,9)	39 (95,1)	0,03
ve Süresi, gün, ortalanca (min-maks)	7 (1-15)	7 (3-14)	0,7
Patojen grubu			
Gram pozitif, n(%)	89 (59,7)	11 (26,8)	0,002
Gram negatif, n(%)	36 (24,2)	20 (48,8)	
Mantar, n(%)	18 (12,1)	6 (14,6)	
Polimikrobiyal, n(%)	6 (4)	4 (9,8)	
RDS, n(%)	123 (82,6)	37 (90,2)	0,2
Sepsisi öncesi İMV, n(%)	116 (77,9)	39 (95,1)	0,01
Sepsis öncesi NİMV, n(%)	108 (72,5)	22 (53,7)	0,02
BPD*, n(%)	111 (78,2)	15 (100)	0,04
ROP*, n(%)	120 (84,5)	9 (60)	0,01
Tedavi gerektiren ROP*, n(%)	38 (26,8)	3 (20)	0,5
NEK ≥ Evre 2, n(%)	23 (15,4)	5 (12,2)	0,6
Cerrahi uygulanan NEK, n(%)	14 (9,4)	1 (2,4)	0,1
Hemodinamik anlamlı PDA, n(%)	66 (44,3)	25 (61)	0,058

PDA ligasyonu, n(%)	8 (5,4)	3 (7,3)	0,7
Böbrek yetmezliği , n(%)	25 (16,8)	20 (48,8)	<0,001
Diyaliz, n(%)	7 (4,7)	10 (24,4)	<0,001
GM-İVK $\geq$ Evre 2, n(%)	44 (29,5)	20 (48,8)	0,02

*: BPD ve ROP oranlarında 28 günden uzun süre yatan hastalar dikkate alındı, min: minimum değer, maks: maksimum değer, RDS: respiratuar distres sendromu, İMV: invaziv mekanik ventilasyon, NİMV: non-invaziv mekanik ventilasyon, BPD: bronkopulmner displazi, ROP: prematüre retinopatisi, NEK: nekrotizan enterokolit, PDA: patent duktus arteriyozus, GM-İVK: germinal matriks-intraventriküler kanama

Sepsis atağını sağ atlatan ve atak sırasında vefat eden gruplar arasında sepsis atağında santral kateter varlığı, santral kateterin cinsi, santral kateterlerin kullanım sürelerinin ortanca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Hastalarda sepsis anında bulunan santral kateterler ve kullanım sürelerinin sepsis nedeniyle vefat durumuna göre karşılaştırılması

		Sağ n=149	Vefat n=41	p değeri
Santral Kateter, n(%)		118 (79,2)	32 (78)	0,8
Santral Kateter Cinsi, n(%)	<i>UVK</i>	62 (41,6)	18 (43,9)	0,1
	<i>UAK</i>	4 (2,6)	2 (4,8)	
	<i>PICC</i>	56 (37,5)	14 (34,1)	
	<i>J-SVK</i>	1 (0,6)	1 (2,4)	
	<i>Çoklu*</i>	5 (3,3)	3 (7,3)	
Kateter Süresi, gün, ortanca (min-maks)	<i>Genel</i>	10 (2-70)	10,5 (3-40)	0,3
	<i>UVK</i>	10 (4-23)	9,5 (4-27)	0,8
	<i>UAK</i>	9,5 (7-12)	4,5 (4-5)	0,06
	<i>PICC</i>	11 (2-70)	15 (3-29)	0,3

UVK: umbilikal venöz kateter, UAK: umbilikal arter kateteri, PICC: periferik yerleştirilen santral kateter, J-SVK: juguler santral venöz kateter, *: birden çok olan santral kateterin her biri kendi gruplarına ayrıca eklendi, min: minimum değer, maks: maksimum değer

Sepsis atağındaki hastaların atak öncesi üç gün boyunca aldıkları toplam sıvının ortalama değerinin, hastaların enteral beslenmeye ve tam enteral beslenmeye başlama zamanlarının ortanca değerlerinin sağ ve vefat eden grupları arasında karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların sepsis atağından önceki üç gün boyunca enteral beslenmelerinin toplam aldıkları sıvıya oranının ortanca değeri sağ grubunda %40 (0-100), vefat grubunda ise %13 (0-100) idi ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,003). Hastaların sepsis

atağından önceki üç gün boyunca günlük kilo başına aldıkları anne sütü hacminin ortanca değeri sağ grubunda 39,6 (0-200) ml, vefat grubunda ise 13,9 (0-200) ml idi ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,009). Hastaların sepsis atağından önceki üç gün boyunca anne sütü alımlarının toplam aldıkları sıvıya oranının ortanca değeri sağ grubunda %30 (0-100), vefat grubunda ise %10 (0-100) idi ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,007) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Sepsis başladığı dönemde hastaların enteral ve parenteral beslenme verilerinin sepsis nedeniyle vefat durumuna göre karşılaştırılması

	Sağ n=149	Vefat n=41	p değeri
Toplam Sıvı, (ml/kg/gün), ortalama±SD	143,9±26,8	133,8±39,3	0,057
Enteral Beslenme, %, ortanca (min-maks)	40 (0-100)	13 (0-100)	0,003
Anne Sütü, (ml/kg/gün), ortanca (min-maks)	39,6 (0-200)	13,9 (0-200)	0,009
Anne Sütü Oranı*, %, ortanca (min-maks)	30 (0-100)	10 (0-100)	0,007
Enteral Beslenme Başlangıcı, (gün), ortanca (min-maks)	2 (1-37)	2 (1-13)	0,7
Tam Enteral Beslenme Başlangıcı, (gün), ortanca (min-maks)	24 (3-117)	23 (3-32)	0,1
SD: standart sapma, min: minimum değer, maks: maksimum değer, *: alınan anne sütünün toplam sıvıya oranı			

Sepsis ataklarında hastaların klinik bulgularının sepsis nedeniyle vefat durumuna göre karşılaştırdığımızda sağ grubundaki sepsis ataklarının %15,4'ünde (n:23) koagülopati, %12,1'inde (n:18) DİK, %18,1'inde (n:27) septik şok tespit edilirken, vefat grubundaki sepsis ataklarının %51,2'sinde (n:21) koagülopati, %41,5'inde (n:17) DİK, %92,7'sinde (n:38) septik şok tespit edildi ve gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p<0,001) (Tablo 4.12).

Laboratuvar verilerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında sepsis atağı sırasındaki lökosit ortanca değeri, lökositöz varlığı, nötrofil ortanca değeri, CRP ortanca değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sağ grubundaki sepsis ataklarının %11,4'ünde (n:17) lökopeni, %6,1'inde (n:9)

nötropeni, %34,9’unda (n:52) trombositopeni varken, vefat grubundaki sepsis ataklarının %33,3’ünde (n:13) lökopeni, %17,9’unda (n:7) nötropeni, %59’unda (n:23) trombositopeni tespit edildi ve gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla; p:0,001, p:0,04, p:0,006). Sağ grubundaki sepsis ataklarının ortanca trombosit sayısı 153.000/microL (4.000-890.000) iken, vefat grubunda 71.000/microL (9.000-341.000) idi ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Kan gazı parametrelerini gruplara göre karşılaştırdığımızda sağ grubundaki sepsis atakları sırasındaki pH ortanca değeri 7,35 (6,9-7,6), BE ortanca değeri -4,2 (-21,9-+13,6) mEq/L, laktat ortanca değeri 2,1 (0,4-17) mmol/L iken, vefat grubunda pH ortanca değeri 7,25 (6,36-7,5), BE ortanca değeri -8,5 (-30,8-+19,4) mEq/L, laktat ortanca değeri 4,3 (1-24) mmol/L idi ve gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p:0,003) (Tablo 4.12).

Sepsise eşlik eden odak ve enfeksiyonla ilişkili komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sağ grubundaki hastaların yoğun bakım yatış süresi ortanca değeri 78 (9-304) gün, vefat grubundakilerin 21 (4-121) gün idi (p<0,001) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Sepsis atakları sırasında saptanan klinik ve laboratuvar özelliklerin sepsis nedeniyle vefat durumuna göre karşılaştırılması

	Sağ n=149	Vefat n=41	p değeri
Klinik bulgular			
Koagülopati, n(%)	23 (15,4)	21 (51,2)	<0,001
DİK, n(%)	18 (12,1)	17 (41,5)	<0,001
Septik Şok, n(%)	27 (18,1)	38 (92,7)	<0,001
Laboratuvar			
Lökosit x1000, /microL ortanca (min-maks)	12,4 (2-66,9)	10,8 (1,2-78,6)	0,1
Lökopeni (<5.000/microL), n(%)	17 (11,4)	13 (33,3)	0,001
Lökositoz (>20.000/microL), n(%)	37 (24,8)	9 (23,1)	0,8
Nötrofil x1000, /microL ortanca (min-maks)	5,8 (0,1-56,9)	3,3 (0,1-60,1)	0,1
Nötropeni (<1.000/microL), n(%)	9 (6,1)	7 (17,9)	0,04
Trombosit x1000, /microL ortanca (min-maks)	153 (4-890)	71 (9-341)	<0,001
Trombositopeni	52 (34,9)	23 (59)	0,006

(<100.000/microL) n(%)			
CRP, mg/dl	3,1	3	0,9
ortanca (min-maks)	(0,1-20,7)	(0,1-16,9)	
pH	7,35	7,25	<0,001
ortanca (min-maks)	(6,9-7,6)	(6,36-7,5)	
BE, mEq/L	-4,2	-8,5	<0,001
ortanca (min-maks)	(-21,9 - +13,6)	(-30,8 - +19,4)	
Laktat, mmol/L	2,1	4,3	0,003
ortanca (min-maks)	(0,4-17)	(1-24)	
Eşlik eden odak, n(%)	53 (35,6)	15 (36,6)	0,9
Menenjit, n(%)	26 (17,4)	6 (14,6)	0,6
NEK, ≥ Evre II, n(%)	23 (15,4)	5 (12,1)	0,6
VİP, n(%)	10 (6,7)	6 (14,6)	0,1
İYE, n(%)	1 (0,7)	0 (0)	1
Yumuşak doku enfeksiyonu, n(%)	2 (1,3)	0 (0)	1
Septik artrit, n(%)	1 (0,7)	0 (0)	1
Çoklu odak*, n(%)	4 (2,7)	2 (4,9)	0,6
Sonuç			
Enfeksiyon ilişkili komplikasyon			
Kardiyak vejetasyon, n(%)	4 (2,7)	2 (4,9)	0,6
İntrakraniyal abse, n(%)	1 (0,7)	2 (4,9)	0,1
Persistan üreme, n(%)	37 (24,8)	5 (12,2)	0,08
Bakteriyemi	27 (20,6)	4 (11,4)	0,2
Fungemi	10 (55,6)	1 (16,7)	0,1
Yatış süresi, gün,	78	21	<0,001
ortanca (min-maks)	(9-304)	(4-121)	
DİK: disemine intravasküler koagülasyon, CRP: C-reaktif protein, BE: baz açığı, min: minimum değer, maks: maksimum değer, NEK: nekrotizan enterokolit, VİP: ventilatör ilişkili pnömoni, İYE: idrar yolu enfeksiyonu, *: birden çok odak olan durumlarda her bir odak kendi grubuna eklendi.			

5.TARTIŞMA

Çalışma süresi boyunca 616 ÇDDA yenidoğan kliniğimizde takip edilmiş olup, 168 (%27,2) hastada kültürle kanıtlanmış geç başlangıçlı sepsis tespit edildi. Hornik ve ark.'nın yaptığı çalışmada 13 yıllık süre boyunca takip edilen 99.796 ÇDDA hastadan %12,2'si (n:12.190) geç başlangıçlı sepsis geçirmiştir (161). Stoll ve ark.'nın 1996 yılında yayınladığı 1991-1993 yıllarını ele alan çalışmada 6911 ÇDDA hastanın %25'i, 2002 yılında yayınlamış olduğu 1998-2000 yıllarını ele alan çalışmada ise 3856 ÇDDA yenidoğanın %21'inde geç başlangıçlı sepsis tespit edilmiştir (140, 162). Tsai ve ark.'nın çalışmasında ise doğum ağırlığı 1000 gram altında olanların %33,6'sı, 1001-1500 gram arasında olanlarınsa %23,2'si geç başlangıçlı sepsis geçirmiştir (163). Çalışmamızdaki geç başlangıçlı sepsis oranları Hornik ve ark, Stoll ve ark.'nın ABD'de yaptığı çalışmalardan yüksek, Tsai ve ark.'nın Tayvan'da yaptığı çalışma ile benzer şekilde idi.

Çalışmamızdaki hastaların ortalama gestasyon yaşı 27 (21-32) hafta, ortalama doğum ağırlığı 887,5 (475-1500) gram idi. Hastaların doğum ağırlığına göre gruplandırılması yapıldığında hastaların %4,8'i ≤ 500 gram, %30,4'ü 501-750 gram, %26,2'si 751-1000 gram, %22,6'sı 1001-1250 gram, %16,1'i 1251-1500 gram aralığındaki doğum ağırlığıyla ve %74,4'ünün CS ile dünyaya geldiği saptandı. Çalışmamızdaki 190 geç başlangıçlı sepsis atağındaki 168 hastanın %55,4'ü kız idi. Hastaların %69,6'sına (n:117) antenatal steroid protokolü iki doz olarak tam uygulanmışken, hastaların %86,9'una (n:146) en az bir doz antenatal steroid uygulandığı saptandı. Hornik ve ark.'nın yaptığı Kuzey Amerika kıtasındaki 313 yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki doğum ağırlığı 1500 gr altında olan hastalara ait 13 yıllık veri taramasında 12.190 hastaya ait 14.628 geç başlangıçlı sepsis atağı saptanmıştır. Bu çalışmada geç başlangıçlı sepsis geçiren hastaların %73,7'sine antenatal steroid uygulanmıştır ve hastaların doğum ağırlıklarına göre dağılımı yapıldığında geç başlangıçlı sepsis geçiren hastaların %3,9'u ≤ 500 gram, %33,4'ü 501-750 gram, %31,4'ü 751-1000 gram, %19,4'ü 1001-1250 gram, %11,9'u 1251-1500 gram aralığındaki doğum ağırlığıyla ve %67,9'u CS ile dünyaya gelmiştir (161). Tsai ve ark.'nın Tayvan'da tek merkezli olarak yapmış olduğu çalışmada tüm

gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı gruplarında toplamda 713 hastaya ait 942 sepsis atağındaki hastaların %54,4'ü erkek olarak tespit edilmişti (163). Çalışmamızdaki hastaların demografik verilerinin dağılımının literatür ile uyumlu olduğu saptandı.

Çalışmamızda sepsis atağını sağ atlatan grubundaki hastaların ortalama gestasyon yaşı 28 (21-32) hafta, doğum ağırlığı 910 (480-1500) gram iken, vefat eden grubundaki hastaların ortalama gestasyon yaşı 26 (22-32) hafta, doğum ağırlığı 715 (475-1405) gram idi ve gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; $p:0,001$, $p:0,001$). Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı açısından patojen grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Düşük doğum ağırlığı ve gestasyon yaşının geç başlangıçlı sepsiste kötü prognostik faktör olduğu ile ilgili literatürde çok fazla sayıda çalışma mevcuttur ve çalışmamız da bu sonucu doğrulamıştır (163).

Sepsis nedeniyle vefat eden grubundaki hastaların %78'ine, sağ kurtulanların ise %89,9'una doğum öncesi en az bir doz antenatal steroid uygulandığı saptandı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,04$). Sepsis nedeniyle vefat durumuna göre gruplar arasında cinsiyet açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sepsis nedeniyle vefat edenlerin %56,1'i, sağ kurtulanların ise %79,2'si CS ile doğdu ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,003$). NSD ile doğum yapan gebelerin doğum eyleminin başlaması nedeniyle hastanemize başvuran ve antenatal bakımın daha kısıtlı olan gebelikler olması, yakın antenatal takibi olan riskli gebeliklerin daha çok CS ile doğumunun gerçekleştirilmesi nedeniyle NSD ile doğumun kötü prognostik faktör olduğu düşünüldü. Hastaların 1. dk APGAR skorunun sepsis nedeniyle vefat durumuna göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmazken, 5. dk APGAR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vardı ($p:0,04$). Leal ve ark.'nın çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde geç başlangıçlı sepsis mortalitesi açısından düşük 5. dk APGAR skoru kötü prognoz ile ilişkilirken, cinsiyet açısından vefat ve sağ grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Aynı çalışmada çalışmamızla benzer şekilde sağ grubunda CS oranı daha yüksekti fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (164).

Çalışmamızda toplam 190 sepsis atağının %52,6'sında gram pozitif, %29,5'inde gram negatif, %12,6'sında mantar, %5,3'ünde polimikrobiyal patojen üremesi tespit edildi. Çalışmamızda en sık karşılaşılan patojenler ise %38,4 KNS grubu bakteriler, %8,9 *Staphylococcus aureus*, %6,8 *Klebsiella pneumoniae*, %4,3 *Serratia marcescens*, %3,7 *Enterococcus faecalis* idi. Hornik ve ark.'nın çalışmasında sepsis ataklarının %61,4'ünde gram pozitif, %26,2'sinde gram negatif, %10,5'inde mantar grubu patojen tespit edilmiştir. En sık karşılaşılan patojenler ise %28,3 KNS, %15,4 *Staphylococcus aureus*, %10,5 *Candida* türleri, %6,8 *Klebsiella* türleri, %6,8 *Enterokok* türleri idi (161). Tsai ve ark.'nın çalışmasındaki toplam 713 hastaya ait 942 sepsis atağından %57,9'unda gram pozitif, %32,6'sında gram negatif, %5,5'inde mantar ve %4'ünde polimikrobiyal etken saptanmıştır. En sık tespit edilen patojenlerse %39,9 KNS, %12 *Staphylococcus aureus*, %8,3 *Klebsiella pneumoniae*, %7,9 *Escherichia coli*, %4,2 *Acinetobacter baumannii complex* olmuştur (163). Stoll ve ark.'nın çalışmasında ise 1313 geç başlangıçlı sepsisin %70,2'sinin gram pozitif, %17,6'sının gram negatif, %12,2'sinin ise mantar grubu üreme olduğu tespit edilmiştir. En sık üreyen mikroorganizmaların ise %47,9 ile KNS, %7,8 ile *Staphylococcus aureus*, %5,8 ile *Candida albicans*, %4,9 ile *Escherichia coli* ve %4,1 ile *Candida parapsilosis* olduğu görülmüştür. Çalışmalar arasındaki patojen gruplarının dağılımındaki farklılığın KNS'lerden kaynaklandığı görülmektedir (sırasıyla; %38,4, %28,3, %39,9, %47,9). KNS oranlarındaki farklılık ise KNS'lerin sepsis etkeni olarak kabul edilme kriterlerinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Biz çalışmamızda KNS'leri sepsis etkeni olarak kabul etmede daha sıkı kuralları olan CDC'nin kriterlerini kullandık (27).

Vefat ile sonuçlanan sepsis ataklarının %26,8'inde gram pozitif, %48,8'inde gram negatif, %14,6'sında mantar, %9,8'inde polimikrobiyal üreme tespit edilirken, sağ olarak atlatılan sepsis ataklarının %59,7'sinde gram pozitif, %24,2'sinde gram negatif, %12,1'inde mantar, %4'ünde ise polimikrobiyal üreme tespit edildi. Toplamda 190 sepsis atağının %21,5'i, gram pozitif sepsis ataklarının %11'i, gram negatif sepsis ataklarının %35,7'si, mantar sepsisi ataklarının %25'i, polimikrobiyal sepsis ataklarının ise %40'ı sepsis nedeniyle vefat ile sonuçlanmıştır. Patojen

gruplarının sepsis nedeniyle vefat durumuna göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,002$). Vefat eden grubunda gram negatif ve polimikrobiyal, sağ grubunda ise gram pozitif üremenin fazlalığı dikkat çekmektedir. Literatürde çalışmamız ile benzer şekilde gram negatif sepsislerinin gram pozitif sepsislerine göre daha yüksek mortalite ile seyrettiğine dair çok sayıda yayın mevcuttur (161, 163).

Çalışmamızdaki hastaların % 82,1'inde RDS, %77,2'sinde BPD, %80,9'unda ROP, %47,6'sında hemodinamik anlamlı PDA, %22,8'inde tedavi gerektiren ROP, %12,5'inde evre 2 ve üstü NEK, %33,9'unda evre 2 ve üzeri GM-İVK tespit edildi. Kliniğimizin de dahil olduğu 69 yenidoğan yoğun bakım ünitesinin ÇDDA'lı yenidoğanlarının bir yıllık verilerinin TND öncülüğünde değerlendirildiği bir çalışmada 4335 yenidoğanın verilerine ulaşılmıştır. Çalışmadaki taburcu olan 3381 hastanın ortalama gestasyon yaşı $29\pm2,4$ hafta, ortalama doğum ağırlıkları 1137 ± 245 gram olarak saptanmıştır. Hastaların %69,9'unda RDS, %24,8'inde hemodinamik olarak anlamlı PDA, %23,7'sinde BPD, %9,1'inde evre 2 ve üzeri NEK, %4,7'sinde evre 2 ve üzeri GM-İVK, %32,9'unda ROP, %8,2'sinde ise tedavi gerektiren ROP tespit edilmiştir (165). Lee ve ark.'nın Kore'de yaptıkları çalışmada geç başlangıçlı sepsis geçiren, ortalama gestasyon yaşı $27\pm2,7$ hafta, ortalama doğum ağırlığı $935,5\pm271,3$ gram olan 442 yenidoğanın %20'sinde evre 3 ve üzeri GM-İVK, %52'sinde BPD, %16'sında evre 2 ve üzeri NEK, %16'sında ise tedavi gerektiren ROP tespit edilmiştir (166). Çalışmamızdaki hastaların TND çalışmasındakilere göre gestasyon yaşı ve doğum ağırlıklarının belirgin düşük olması ve çalışmamızda sadece sepsisi olan hastalar alınmışken TND çalışmasında sadece taburcu olan hastaların verilerinin verilmiş olması çalışmamızdaki komorbiditelerin oranının daha yüksek olmasını açıklamaktadır. Ayrıca BPD tanımlanırken çalışmamızda 28. günden sonra oksijen ihtiyacı olanlar tanımın içine dahil edilirken, TND ve Lee ve ark.'nın çalışmasında postmenstürel 36. haftanın esas alınması aradaki farkı açıklayan diğer bir etmendir. Postmenstürel 36. haftadaki oksijen ihtiyacı BPD'yi tanımlamakta kullanılsa idi çalışmamızdaki hastaların %42,1'ine BPD tanısı konmuş olacaktı. Lee ve ark.'nın çalışmasındaki diğer veriler ise çalışmamızın verilerine benzer şekildedir.

Çalışmaya alınan hastaların evre 2 ve üzeri GM-İVK sıklığının patojen gruplarına göre karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı. Fakat sepsis nedeniyle vefat eden hastaların %48,8'inde, sepsis ataklarını sağ atlatanların %29,5'inde evre 2 ve üzeri GM-İVK saptandı. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,02$). Sepsisin hipotansiyon ve trombositopeni yaparak ve germinal matriks vasküler yapılarında fragiliteyi artırarak GM-İVK riskini arttırdığı bilinen ve çok çalışma ile kanıtlanmış bir durumdur (167, 168). Leal ve ark.'nın erken ve geç başlangıçlı toplam 514 sepsis atağını ele aldığı çalışmasında sepsis nedeni vefat eden hastaların grubunda GM-İVK'nın sağ olarak kurtulanlara göre daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (164). Çalışmamızda da Leal ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde GM-İVK'nın geç başlangıçlı sepsisin kötü prognostik faktörlerinden biri olabileceği gösterildi.

Çalışmaya aldığımız 168 hastanın %82,1'inde RDS tespit edildi. Sepsis ataklarındaki patojen gruplarına göre RDS açısından karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. Hastalarda RDS varlığını sepsis atağından vefat durumuna göre karşılaştırdığımızda da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Stoll ve ark.'nın çalışmasında RDS sıklığı ile geç başlangıçlı sepsis riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (140). Leal ve ark.'nın çalışmasında ise sepsisi olan yenidoğanlardaki sürfaktan ihtiyacı sıklığı sepsisi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (164). Kung ve ark.'nın 164 geç başlangıçlı sepsis geçiren yenidoğanla yaptığı çalışmada RDS'nin geç başlangıçlı sepsis geçiren yenidoğanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (169). Literatürde RDS'nin geç başlangıçlı sepsis risk faktörü olma durumu ile ilgili karşıt görüşler mevcuttur. Biz de çalışmamızda RDS'nin geç başlangıçlı sepsisi olan yenidoğanlarda kötü prognostik faktör olmadığını saptadık.

Çalışmamızda yoğun bakımda 28 günden uzun süre kalan 136 hastanın %77,2'sinde BPD tespit edildi. Gram pozitif sepsis atağı geçirenlerin %76,1'inde, gram negatif sepsis geçirenlerin %81'inde, mantar sepsisi geçirenlerin ise

%100'ünde BPD tespit edildi. Fakat patojen grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,051). Sepsis atağı geçiren hastaların sepsis atağı nedeniyle vefat durumlarına göre BPD açısından karşılaştırılması yapıldığında sağ grubunda olanların %78,2'sinde, vefat grubundakilerin %100'ünde BPD tespit edildi ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,04). Jung ve ark.'nın 1434 geç başlangıçlı sepsis atağını ele aldığı çalışmasında geç başlangıçlı sepsis geçiren hastalara geçiremeyenlere göre daha fazla BPD tanısı konduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (170). Cardum ve ark.'nın ÇDDA yenidoğanlarla yapmış olduğu çalışmasında da benzer şekilde geç başlangıçlı sepsisin BPD için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (171). Literatürde geç başlangıçlı sepsis geçirenlerde BPD sıklığının daha yüksek olduğu ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Fakat geç başlangıçlı sepsiste BPD'nin prognostik rolü ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Bizim çalışmamız ise BPD'nin geç başlangıçlı sepsiste mortalite üzerinde kötü prognostik faktör olabileceğini saptadı.

Çalışmamızdaki hastaların %47,6'sında hemodinamik olarak anlamlı PDA saptandı ve sepsis ataklarında tespit edilen patojen grupları arasında PDA açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Sepsis nedeniyle vefat eden hastaların %61'inde, sepsis ataklarını sağ atlatanların %44,3'ünde hemodinamik olarak anlamlı PDA mevcuttu. Fakat gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,058). Stoll ve ark.'nın çalışmasında hemodinamik anlamlı PDA'sı olanların olmayanlara göre daha fazla geç başlangıçlı sepsis geçirdiği gösterilmiştir (140). Chiang ve ark.'nın geç başlangıçlı sepsis geçiren 224 yenidoğanla yaptığı çalışmada PDA'sı olan hastaların hastanede kalış süresi ve ventilatör süresi PDA'sı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olsa da mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (172). Çalışmamızda PDA'nın geç başlangıçlı sepsis nedeniyle vefat edenlerde, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olduğu saptandı. Chiang ve ark.'nın PDA'nın geç başlangıçlı sepsiste morbiditeyi arttırdığına dair verileri de dikkate alındığında bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızdaki 168 hastanın %12,5'inde evre 2 ve üzeri NEK, %5,9'unda cerrahi tedavi uygulanan NEK tespit edildi. Patojen gruplarına göre NEK sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Cerrahi gerektiren NEK'in ise mantar sepsisi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi (p:0,03). Sepsis nedeniyle vefat durumuna göre karşılaştırma yapıldığında ise gruplar arasında evre 2 ve üzeri NEK ya da cerrahi uygulanan NEK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tsai ve ark.'nın çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde evre 2 ve üzeri NEK açısından patojen grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktu ve NEK geç başlangıçlı sepsis mortalitesi açısından kötü prognostik faktör olarak bulunmamıştı (163).

Çalışmamızdaki geç başlangıçlı sepsis atağı geçiren 168 yenidoğanın %66'1'i yoğun bakımdan taburcu edilirken, hastaların %24,4'ü sepsis nedeniyle olmak üzere, toplamda %33,9'u kaybedildi. Hastalarımızın yoğun bakımda yatış sürelerinin ortanca değeri 59,5 (4-304) gündü. Tsai ve ark.'nın çalışmasında geç başlangıçlı sepsis geçiren 713 yenidoğanın %12,6'sı kaybedilmişken, yoğun bakımdaki yatış süresinin ortanca değeri 64,5 (41-07) gün olarak saptanmıştır (163). Stoll ve ark.'nın çalışmasında geç başlangıçlı sepsis geçiren 1313 ÇDDA yenidoğanın ortalama yoğun bakımda yatış süresi $78,6 \pm 1,08$ günken, hastaların %18'i kaybedilmiştir (140). Stoll ve ark.'nın çalışmasında geç başlangıçlı sepsisi olan hastaların ortalama/ortanca gestasyon haftası ya da doğum ağırlığı verilmezken, verilerden hastaların %70'nin doğum ağırlığının 1000 gramın altında olduğuna ulaşılmaktadır. Tsai ve ark.'nın çalışmasına tüm gestasyon yaşı ve doğum ağırlığındaki yenidoğanların dahil edilmesi, ortalama gestasyon yaşı ve doğum ağırlığının bizim çalışmamızdakinden çok daha yüksek olmasından dolayı Tsai ve ark.'nın çalışmasındaki sepsis mortalitesi düşüktür. Stoll ve ark.'nın çalışmasında ortalama/ortanca doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı bilinmemesine rağmen verilerden hasta popülasyon dağılımının çalışmamıza benzer olduğu ortaya çıkmaktadır. Fakat çalışmamızdaki mortalite oranı Stoll ve ark.'nın çalışmasına göre daha yüksektir. Bunda çalışmamızdaki toplam gram negatif ve mantar üreme oranının Stoll ve ark.'nın çalışmasına göre daha

yüksek (sırasıyla; %42,1, %29,8), KNS oranlarının ise daha düşük (sırasıyla; %38,4, %47,9) olmasının etkili olduğu düşünüldü.

Çalışmamızdaki 190 sepsis atağından 68'ine (%35) ait toplam 82 odak saptanmıştır. Sepsis ataklarının %16,8'inde menenjit, %14,7'sinde evre 2 ve üzeri NEK, %8,4'ünde VİP saptandı. Patojen gruplarına göre eşlik eden odaklar karşılaştırıldığında VİP haricindeki odaklar açısından gruplar arasında bir farklılık saptanmadı. Tespit edilen 16 VİP'in ise 12'si gram negatif sepsislerine eşlik etti. Wu ve ark.'nın 732 yenidoğana ait 948 sepsis atağının 167'sinde (%17,6) odak tespit edilmiştir. Sepsis ataklarının %5,3'ünde menenjit, %4,9'unda VİP, %2,8'inde evre 2 ve üzeri NEK tespit edilmiştir (173). Tsai ve ark.'nın çalışmasındaki 942 sepsis atağında toplam 158 (%16,7) enfeksiyon odağı tespit edilmiştir. Hastaların %5,3'ünde menenjit, %4,1'inde VİP, %1,5'inde ise evre 2 ve üzeri NEK tespit edilmiştir. Weitkamp ve ark.'nın ÇDDA yenidoğanlara ait 991 geç başlangıçlı sepsis atağını ele aldığı çalışmasında hastaların %3'ünde menenjit tespit edilmiştir. Fakat hastaların %53'ünden BOS kültürü alınmamıştır (174). Çalışmamızdaki odak sıklığının diğer çalışmalardan yüksek olmasının sebebi Wu ve Tsai'nin çalışmalarında hasta popülasyonunun ortalama/ortanca gestasyon yaşı ve doğum ağırlığının bizim çalışmamızdakinden belirgin olarak yüksek olması, Weitkamp'ın çalışmasında hastaların çoğundan BOS örnekleme yapılmamasıdır. Kliniğimizde genel durumu BOS örnekleme yapmayı tolere edebilecek her geç başlangıçlı sepsis hastasından BOS örnekleme yapılmaktadır. Literatürde ÇDDA yenidoğanlarda sepsise %15 oranında menenjit eşlik ettiği bildirilmiştir (82). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak sepsise eşlik eden menenjitin en sık karşılaşılan etkenlerinin başta KNS'ler olmak üzere gram pozitif bakteriler, VİP'in en sık etkenlerinin ise gram negatif bakteriler olduğu gösterildi.

Çalışmamızdaki hastaların yaşamın ilk üç gününde erken antibiyotik alma durumlarını geç başlangıçlı sepsis ataklarındaki patojen gruplarına göre karşılaştırma yaptığımız zaman gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,003). Geç başlangıçlı sepsis ataklarından gram pozitif olanların %77'sinin, gram negatif olanların %92,9'unun, mantar olanların %100'ünün yaşamlarının ilk üç

gününde erken sepsis şüphesi ile antibiyotik tedavisi aldığı saptandı. Patojen grupları arasında erken antibiyotik tedavisinin süresi açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda sepsis ataklarında vefat eden hastaların %95,1'i, sağ atlatanların ise %81,9'u erken antibiyotik kullanmıştı ve gruplar arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,03$). Cotten ve ark.'nın doğum ağırlığı 1000 gram altında, Candida sepsisi olan 284 yenidoğanla yaptıkları çalışmada erken antibiyotik tedavisi ile geç başlangıçlı Candida enfeksiyonları arasında bir ilişki saptanmamış fakat geç başlangıçlı sepsisler için kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerin (özellikle sefalosporinler) geç başlangıçlı Candida sepsisi için önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür (175). Cotten ve ark.'nın doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan, beş günden uzun yaşayan ve erken başlangıçlı sepsis geçirmemiş 4039 yenidoğanla yaptıkları bir başka çalışmada beş günden uzun süre ampirik erken antibiyotik tedavisi alan (hastaların %83'ü ampsilin ve gentamisin ikili tedavisi almış) hastaların beş günden kısa alanlara göre NEK ve ölüm risklerinin arttığı gösterilmiştir (176). Kliniğimizde çok nadir durumlar haricinde erken dönemde geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmamaktadır. Buna rağmen gram negatif ve özellikle mantar grubu geç başlangıçlı sepsis geçirenlerin büyük bir kısmının yaşamın erken döneminde antibiyoterapi almış olması dikkat çekici bir veridir. Çalışmamızda erken antibiyotik kullanımının ortalama süresi 7 (1-15) gündü ve geç sepsis nedeniyle vefat eden ve sağ grupları arasında erken antibiyotik süresi açısından bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızın sonuçlarına göre erken antibiyotik kullanımı sepsiste kötü prognoz ile ilişkiliyken, erken antibiyotik süresi kötü prognoz ile ilişkili bulunmadı. Erken antibiyotik tedavisinin mantar sepsisi için kolaylaştırıcı faktör olmasının yanında yenidoğanın bağırsak mikrobiyotasında bozulmaya neden olabileceği için geç başlangıçlı sepsiste kötü prognostik faktör olduğu düşünüldü. Bu konuda daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların sepsise eşlik eden odağının ya da enfeksiyon ile ilişkili komplikasyonunun olmasının sepsis nedeniyle vefat durumlarına göre karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Stoll ve ark.'nın 2004 yılında yaptığı bir çalışmada sepsise eşlik eden odağı olmayan ÇDDA hastalarının %9'u vefat etmişken, sepsise eşlik eden menenjitli olan hastalarda

vefat oranı %26 olarak saptanmıştır (98). Bizim çalışmamızda ise tam aksine tüm çalışma popülasyonumuzda sepsis nedenli vefat oranı %21,5 iken, sepsise eşlik eden menenjitli olan 32 hastanın %18,7'si (n:6) sepsis ve menenjit nedeniyle vefat etmişti. Çalışmamızdaki menenjit etkenlerinin dağılımının Stoll'un çalışması ile oldukça benzer olduğu göze alındığında bu fark daha da anlamlı hale gelmektedir. Çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak kaç hastaya BOS örnekleme yapıldığı bilinmediğinden iki çalışma arasındaki BOS örnekleme sıklığı hakkında karşılaştırma yapmak mümkün olmamaktadır.

Çalışmaya aldığımız 168 hastanın %86,3'ünün yoğun bakım yatışı süresince en az bir gün İMV, %80,4'ünün ise NİV desteği ihtiyacı olduğu saptandı. Gram pozitif sepsis atağı geçirenlerin %81'inin, gram negatif sepsis atağı geçirenlerin %92,9'unun, mantar sepsisi geçirenlerin %100'ünün yatışları boyunca en az bir gün İMV desteği ihtiyacı olduğu ve gruplar arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p:0,01). NİV ihtiyacı, ventilasyon süreleri ve toplam oksijen ihtiyacı açısından patojen grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sepsis nedeniyle vefat eden hastaların %95,1'inde sepsis atağı öncesi İMV desteği ihtiyacı olmuşken, sepsis atağını sağ atlatan grubundakilerin %77,9'unda sepsis önce İMV desteği ihtiyacı olduğu saptandı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,01). Stoll ve ark.'nın çalışmasında mekanik ventilatör ihtiyacının ve süresinin artmasının sepsis için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (140). Hornik ve ark.'nın ÇDDA yenidoğanlarla yaptığı çalışmasında ise geç başlangıçlı sepsis geçiren hastaların %84,1'inin, geçiremeyenlerin %73,1'inin yaşamının ilk gününde mekanik ventilatör ihtiyacı olduğu ve bu ihtiyacın mortalite için kötü risk faktörü olduğu gösterilmiştir (161). Çalışmamızda ise hastaların sepsis öncesi sürede İMV desteği ihtiyacı olması kötü prognostik faktörken, İMV yerine NİV desteği ihtiyacı olması ise iyi prognostik faktör olarak göze çarptı.

Çalışmaya aldığımız 190 sepsis atağının tespit edildiği anda hastaların %78,9'unda (n:150) santral katater mevcut idi. Hastalarda santral kateter bulunma durumunun ve santral kateterlerin cinslerinin patojen gruplarına göre karşılaştırılması yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Santral kataterlerin sepsis anındaki kullanım süresinin gruplara göre karşılaştırması yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0,013). Gram pozitif sepsislerin tespit edildiği ataklarda kateterlerin ortalama kullanım süresi 9,5 (3-23) gün, gram negatif sepsislerde 12,5 (3-70) gün, mantar sepsislerinde ise 11 (3-24) gün idi ve gruplar arasında istatistiksel farklılığın sebebi gram pozitif ve gram negatif grupları arasındaki fark olduğu saptandı (p:0,003). Çalışmamızda santral kateter varlığının ya da santral katater kullanım süresinin sepsis nedenli mortalite üzerinde etkisi olmadığı gösterildi. Stoll ve ark.'nın çalışmasında geç başlangıçlı sepsis geçiren 5744 ÇDDA yenidoğanının %82'sinin yoğun bakım yatışı sırasında santral kateter ihtiyacı olmuştur. Aynı yayında santral kateterlerin kullanım süresi ve parenteral beslenme ihtiyacı arttıkça geç başlangıçlı sepsis riskinin arttığı gösterilmiştir. Stoll ve ark.'nın çalışmasında sepsisi olan hastalarda ortalama santral kateter kullanım günü $7,2 \pm 0,33$ gün, sepsisi olmayan hastalarda ise $1,3 \pm 0,17$ gün olarak saptanmıştır (140). Santral kateter kullanım süresi arttıkça geç başlangıçlı sepsis riskinin arttığı literatürde başka birçok çalışma ile de kanıtlanmıştır. Çalışmamızda ise gram negatif sepsislerde santral kateter kullanım süresinin (özellikle PICC) diğer patojen gruplarına göre daha fazla olduğu ve kateter kullanım süresinin artmasının gram negatif sepsis için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki sepsis ataklarının %16'sında lökopeni, %8,6'sında nötropeni, %39,9'unda trombositopeni saptandı. Patojen grupları arasında lökopeni, nötropeni açısından anlamlı bir farklılık yokken, trombositopeni açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut idi (p<0,001). Gram pozitif sepsislerin %27'sinde, gram negatif sepsislerin %54,5'inde, mantar sepsislerinin %54,2'sinde trombositopeni saptandı (p:0,001). Gruplar arasındaki istatistiksel farkın asıl sebebinin gram pozitif ve gram negatif grupları arasındaki fark nedeniyle olduğu saptandı (p:0,001). Hematolojik parametreleri sepsis nedenli vefat durumuna göre karşılaştırdığımızda vefat grubundaki hastalarda lökopeni, nötropeni ve trombositopeninin belirgin olarak daha fazla olduğu ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla; p: 0,001, p:0,04, p:0,06). Tsai ve ark.'nın çalışmasında sepsis ataklarının %16,6'sında lökopeni, %34,7'sinde trombositopeni saptanmıştır. Aynı çalışmada gram pozitif sepsislerinin %20,7'sinde, gram negatif

sepsislerinin %51,8'inde, mantar sepsislerinin %67,3'ünde trombositopeni saptanmıştır. Tsai ve ark. 'nın çalışmasındaki nötropeni ve trombositopeni tanımları (lökopeni: <4.000/microL, trombositopeni : <80.000/microL) çalışmamızdan farklı olsa da sonuçlar çalışma sonuçlarımız ile uyumlu olmuştur. Ree ve ark.'nın yaptığı çalışmada 460 geç başlangıçlı sepsis atağının %35,2'sinde, gram pozitif sepsis ataklarının %33'ünde, gram negatif sepsis ataklarının %54'ünde trombositopeni (trombosit sayısı <100.000/microL) saptanmıştır. Aynı çalışmada vefat eden ve sağ kalan grubundakiler karşılaştırıldığında trombositopeninin (trombosit sayısı <150.000/microL) vefat eden grubunda daha fazla saptandığı (%79 ile %48) ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p:0,003) (177). Çalışmamız lökopeni, nötropeni ve trombositopeninin kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Trombositopeninin yenidoğan sepsisinde kötü prognoz ile ilişkili olduğuna dair yayınlar olsa da nötropeni ve lökopeninin kötü prognostik faktör olduğuna dair veriler kısıtlıdır ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki sepsis ataklarının tanı anındaki CRP ortanca değerinin patojen gruplara göre karşılaştırılması yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Vefat eden ve sağ grupları arasında da CRP ortanca değeri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Jumah ve ark.'nın geç başlangıçlı sepsisi olan 120 yenidoğanla yaptığı çalışmada CRP değerinin sepsis nedeniyle vefat eden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu ve sepsis için kötü prognostik faktör olabileceği bildirilmiştir (178). Turhan ve ark.'nın sepsis tanısı alan 351 yenidoğanla yapmış oldukları çalışmada ise çalışmamızla uyumlu bir şekilde sepsis nedenli vefat durumu ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (25). Literatürde birbiri ile çelişen veriler olsa da eldeki bilgiler ışında CRP'nin yenidoğan sepsisi için prognostik değil, tanıya yardımcı olarak kullanımının daha uygun olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda tanı anında alınan kan gazı parametrelerinin patojen gruplarına göre karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa

rastlanmazken, hastaların sepsisten vefat durumuna göre karşılaştırma yapıldığında vefat ile sonuçlanan sepsis ataklarında ortalama pH ve BE değeri düşük, laktat değeri ise yüksekti ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla; $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,003$). Sağ grubunda ortalama pH: 7,35 (6,9-7,6), BE: -4,2 (-21,9- +13,6) mEq/L, laktat: 2,1 (0,4-17) mmol/L iken, vefat grubunda ortalama pH: 7,25 (6,36-7,5), BE: -8,5 (-30,8- +19,4) mEq/L, laktat: 4,3 (1-24) mmol/L idi. Arayıcı ve ark.'nın yaptığı, 32 gestasyon haftasının altındaki yenidoğanların dahil olduğu bir çalışmada geç başlangıçlı sepsis geçiren yenidoğanların pH ve BE düzeylerinin sepsis geçirmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu görülmüştür (179). Sun ve ark.'nın yaptığı çalışmada sepsis tanısı anındaki yüksek laktat değerinin yenidoğan sepsisinin kötü prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (180). Mathur ve ark.'nın 171 sepsis atağını ele alan çalışmasında düşük pH ve BE'nin yenidoğan sepsisinde kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (181). Çalışmamızda tanı anında alınan kan gazı değerlerinin prognoz açısından yol gösterici olabileceği saptandı. Literatürde de benzer çalışmalar olsa da çalışmaların kendilerine göre ciddi kısıtlılıkları olması ve eski tarihli olmaları nedeniyle yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmaya aldığımız 168 hastanın 34'ünün (%20,2) sepsis ile ilişkili böbrek yetmezliği, 13'ünün (%7,7) diyaliz gereksinimi olduğu saptandı. Sepsis nedeniyle vefat durumuna göre karşılaştırma yapıldığında böbrek yetmezliği ve diyaliz gereksiniminin vefat grubunda daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla; $p < 0,001$, $p < 0,001$). Sepsis ile ilişkili böbrek yetmezliği gelişen hastaların %76,5'i, diyaliz ihtiyacı olanlarınsa %92,3'ü vefat etti. Avusturya'da ortalama doğum ağırlığı 811,5 (588-2662) gram olan 359 yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %4,5'inde (n:16) böbrek yetmezliği gelişmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastaların %69'u, böbrek yetmezliği nedeni sepsis olan 7 hastanın %86'sı (n:6) vefat etmiştir. Bu çalışmadaki hastaların hiçbirine diyaliz tedavisi uygulanmamıştır (182). Okan ve ark.'nın kliniğimizde yaptığı, 7'si sepsis ilişkili böbrek yetmezliği nedeniyle, toplamda 21 periton diyalizi uygulanan ÇDDA yenidoğanın ele alındığı çalışmada sepsis ilişkili böbrek yetmezliği sonucu diyaliz yapılan hastaların %71'i, tüm diyaliz yapılan yenidoğanlarınsa %81'i vefat

etmiştir (183). Yenidoğanlarda böbrek yetmezliği özellikle sepsis ile ilişkili durumlarda kötü prognoza işaret etmektedir. Çalışmamız da önceki yayınları doğrulamaktadır.

Çalışmamızdaki 190 sepsis atağının %18,4'ünde DİK, %34,2'sinde septik şok, %23,2'sinde koagülopati saptandı. DİK gram pozitif sepsislerde %8, gram negatif sepsislerde %25, mantar sepsislerinde ise %37,5 oranında idi. Septik şok gram pozitif sepsislerde %18, gram negatif sepsislerde %51,8, mantar sepsislerinde %45,8 idi. Koagülopati ise gram pozitif sepsislerinde %12, gram negatif sepsislerinde %30,4, mantar sepsislerinde %41,7 idi. Üç klinik durumun da patojen grupları arasındaki dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Tsai ve ark.'nın çalışmasında DİK tüm sepsis ataklarının %8,8'inde, gram pozitif sepsislerin %2,6'sında, gram negatif sepsislerin %16,9'unda, mantar sepsislerinin %19,2'sinde saptanmıştı. Koagülopati tüm sepsis ataklarının %25,5'inde, gram pozitif sepsislerin %15,5'inde, gram negatif sepsislerin %37,8'inde, mantar sepsislerinin %36,8'inde saptanmıştı. Septik şok ise tüm sepsis ataklarının %16,6'sında, gram pozitif sepsislerin %9,7'sinde, gram negatif sepsislerin %24,8'inde, mantar sepsislerinin %38,5'inde saptanmıştı (163). Çalışmamızda da Tsai ve ark.'nın çalışmasıyla benzer şekilde gram negatif ve mantar sepsislerinde DİK, koagülopati ve septik şok klinik durumları gram pozitif sepsislerine göre çok daha sık rastlanmakta idi. Çalışmamızda septik şok kliniği olan hastaların %58'i, DİK kliniği olan hastaların %48,5'i, koagülopati kliniği olan hastaların ise %47,7'si vefat etti. Sepsis ataklarında vefat etme durumuna göre bu klinik tablolar karşılaştırıldığında üç klinik durum için de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (DİK için $p<0,001$, koagülopati için $p<0,001$, septik şok için $p<0,001$).

Çalışmamızdaki sepsis ataklarının %22,1'inde persistan üreme saptandı. Gram pozitif sepsis ataklarının %22'sinde, gram negatif sepsis ataklarının %12,5'inde, mantar sepsisi ataklarının %45,8'inde persistan üreme var idi. Persistan kan üremesinin sepsis nedeniyle vefat durumlarına göre karşılaştırılması yapıldığında sepsis nedeniyle vefat eden ve sağ kurtulan grupları arasında istatistiksel olarak

anlamli bir farklılık saptanmadı (p:0,08). Hsu ve ark.'nın yaptığı çalışmada toplam 948 sepsis atağının %8,5'inde persistan üreme saptanmıştır. Gram pozitif sepsis ataklarının %6,9'unda, gram negatif sepsis ataklarının %6,7'sinde, mantar sepsisi ataklarının ise %38,4'ünde persistan üreme saptanmıştır (184). Hsu ve ark.'nın yaptığı çalışmada persistan üreme oranlarının daha düşük olması çalışmamızdaki ortalama doğum ağırlığının belirgin bir şekilde düşük olması ile açıklanabilir. Hsu ve ark.'nın çalışmasında da çalışmamızla benzer şekilde persistan üremenin sepsis ilişkili ölüm ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir.

Hastaların sepsis atağından önceki üç gündeki beslenme verilerinin sepsis nedeniyle vefat durumlarına göre karşılaştırılması yapıldığında hastaların kilo başına günlük toplam sıvı alımlarının, enteral beslenme başlama ve tam enteral beslenmeye geçme zamanlarının mortalite ile anlamlı bir ilişkisi bulunmadığı saptandı. Sepsis ataklarını sağ atlatanlar grubunda enteral beslenme yüzdesinin ortalama değeri %40 (0-100), günlük kilo başına anne sütü tüketimi 39,6 (0-200) ml/kg/gün, anne sütü alımının toplam sıvı alımına oranının ortalama değeri %30 (0-100) iken, vefat eden grubunda enteral beslenme yüzdesinin ortalama değeri %13 (0-100), günlük kilo başına anne sütü tüketimi 13,9 (0-200) ml/kg/gün, anne sütü alımının toplam sıvı alımına oranının ortalama değeri %10 (0-100) idi ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla; p:0,003, p:0,009, p:0,007). Mortalite oranı yüksek olan gram negatif sepsisleri ayrı olarak değerlendirildiğinde de anne sütünün mortalite üzerinde azaltıcı etkisi olduğu görülmektedir. Winberg ve ark. ilk kez 1971 yılında anne sütünün geç başlangıçlı sepsis için koruyucu olduğunu gösteren bir çalışma yayınladılar (147). Hylander ve ark. ÇDDA yenidoğanlarda anne sütünün geç başlangıçlı sepsis riskini azalttığını göstermiştir (148). Silva ve ark.'nın dokuz çalışmayı derlediği bir meta-analizde anne sütünün sepsis riskini azalttığına dair veriler olduğu belirtilmiştir. Fakat meta-analizde ele alınan çalışmaların kendilerine göre ciddi kısıtlılıkları olduğu da not düşülmüştür (185). Anne sütünün geç başlangıçlı sepsisten koruduğuna dair çalışmalar olsa da geç başlangıçlı sepsisi olan yenidoğanlarda anne sütünün mortalite üzerinde azaltıcı etkisi olduğunu gösteren veriye literatürden ulaşılamadı. Silva ve ark.'nın metaanalizinde ele alınan çalışmalarda anne sütü tüketimine dair veriler detaylı değilken, çalışmamızda sepsis

atakları öncesi toplam sıvı alımının ve anne sütü tüketiminin ml/kg/gün olarak verilmesi ve yüksek mortalite ile seyreden gram negatif sepsislerinde de anne sütünün koruyucu etkisi olduğunun gösterilmesi çalışmamızın sonuncunun önemini arttırmaktadır.



6.SONUÇLAR

- Çalışma süresince kliniğimize yatırılan ÇDDA yenidoğanların %27,2'sinin kültürle kanıtlanmış en az bir geç başlangıçlı sepsis atağı geçirdiği saptandı.
- Düşük doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı literatürle uyumlu bir şekilde geç başlangıçlı sepsiste kötü prognoz ile ilişkili bulundu.
- Literatür ile uyumlu olarak cinsiyetin geç başlangıçlı sepsiste prognoz ile ilişkisi olmadığı saptandı.
- NSD ile doğum kötü prognostik faktör olarak bulundu. Çalışmamızda olduğu gibi literatürdeki veriler de ÇDDA bebeklerin büyük oranda CS ile doğduğunu teyit etmektedir. Erken doğum tehdidi olan gebelerin perinatoloji kliniklerinde izlenerek, doğum kaçınılmaz olduğunda CS ile doğum gerçekleştiği hem günlük pratikte deneyimlediğimiz hem de literatür verilerine dayanarak söyleyebileceğimiz bir durumdur. ÇDDA yenidoğanlarda NSD ile doğumlar ise daha çok doğum eyleminin aniden başladığı, antenatal bakımın tam olarak verilemediği durumlarda gerçekleşmektedir. Bu durum çalışmamızdaki CS'nin iyi prognostik faktör olmasını açıklamaktadır. Bu konuda daha iyi organize edilmiş, geniş popülasyona sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Düşük 5. dk APGAR skoru literatürle uyumlu bir şekilde yenidoğan sepsisinde kötü prognoz ile ilişkili bulundu.
- Literatürle uyumlu olarak gram negatif sepsisler kötü prognoz ile ilişkili bulundu.
- Gram negatif ve mantar gruplarında erken antibiyotik kullanımının yüksek olmasına paralel olarak erken antibiyotik kullanımı geç başlangıçlı sepsiste kötü prognostik faktör olarak bulundu.
- RDS, evre 2 ve üzeri NEK ve hemodinamik anlamlı PDA varlığının geç başlangıçlı sepsiste kötü prognostik gösterge olmadığı saptandı. Literatürde benzer ve karışık veriler mevcut olduğu için daha geniş popülasyona sahip, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Sepsis öncesi İMV ihtiyacı ve BPD geç başlangıçlı sepsiste artmış mortalite ile ilişkili bulundu.
- Sepsis ile ilişkili böbrek yetmezliği ve diyaliz ihtiyacı geç başlangıçlı sepsiste kötü prognostik faktör olarak saptandı.
- Hastaların sepsis atağı sırasında santral kateter ihtiyacı ve santral kateterin kullanım süresinin prognoz ile ilişkisi saptanmadı.
- Hastaların sepsise eşlik eden odağının ya da enfeksiyon komplikasyonu varlığının mortalite ile ilişkisi saptanmadı. Özellikle sepsise eşlik eden menenjitin mortaliteyi arttırdığına dair iyi organize edilmiş, geniş hasta popülasyonuna sahip yayınlar literatürde mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızdaki bu sonucun karıştırıcı faktörler nedeniyle meydana gelebileceği düşünüldü.
- Çalışmamızda persistan bakteriyemi ve fungeminin mortalite ile ilişkili olmadığı saptandı. Literatürde karşıt yayınlar mevcut olup daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Koagülopati, DİK ve septik şok kliniklerinin literatür ile uyumlu bir şekilde geç başlangıçlı sepsiste kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptandı.
- Geç başlangıçlı sepsis tanı anında hastaların hematolojik parametrelerinden lökopeni, nötropeni ve trombositopeni varlığının kötü prognostik faktör olduğu saptandı.
- Hastaların sepsis tanı anındaki kan gazı parametrelerinden pH ve BE değerlerinin düşüklüğünün, laktat değerinin yüksekliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterildi.
- Hastaların enteral beslenmeye başlama ve tam enteral beslenmeye geçme zamanlarının mortalite ile ilişkili olmadığı saptandı.
- Hastaların sepsis atağı öncesindeki üç gündeki toplam sıvı alımının sepsis nedenli mortalite ile ilişkili olmadığı saptandı.
- Hastaların sepsis atağından önceki üç gün boyunca aldıkları kilo başına anne sütü hacmi, anne sütü hacminin toplam sıvı alımına oranı ve toplam enteral beslenmenin toplam sıvı alımına oranının her biri ayrı ayrı mortalite ile ilişkili bulundu. Enteral beslenmenin, günlük tüketilen anne sütü hacminin ve günlük sıvı alımı içindeki anne sütü oranının fazla olmasının iyi prognostik

faktör olduğu gösterildi. Geç başlangıçlı sepsiste mortalite açısından anne sütünün koruyucu olduğuna dair literatürde veri bulunmamaktadır ve bu yönüyle çalışmamız bir ilktir. Anne sütünün geç başlangıçlı sepsisteki mortalite açısında koruyucu rolü ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKLAR

1. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):523-8.
2. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80.
3. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *The New England journal of medicine*. 2009;360(25):2626-36.
4. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223-30.
5. Satar M, Arisoy AE, Celik IH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk pediatri arsivi*. 2018;53(Suppl 1):S88-s100.
6. Li X, Ding X, Shi P, Zhu Y, Huang Y, Li Q, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14686.
7. Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardaji A, Chandrasekaran R, Lahariya C, et al. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*. 2017;35(48 Pt A):6492-500.
8. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4):870-926.
9. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bull World Health Organ*. 2015;93(1):19-28.
10. Baltimore RS. Neonatal sepsis: epidemiology and management. *Paediatr Drugs*. 2003;5(11):723-40.
11. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116(3):595-602.
12. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(11):937-41.
13. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
14. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK, Jr., et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(12):1052-6.

15. Bailit JL, Gregory KD, Reddy UM, Gonzalez-Quintero VH, Hibbard JU, Ramirez MM, et al. Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(3):245.e1-.e12.
16. Turkish Neonatal S, Nosocomial Infections Study G. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr*. 2010;52(1):50-7.
17. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, Narli N, Ozlu F, Sertdemir Y, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(6):337-42.
18. DUNHAM EC. SEPTICEMIA IN THE NEW-BORN. *American Journal of Diseases of Children*. 1933;45(2):229-53.
19. Leonard G.E. DK. Postnatal Bacterial Infections. In: Martin RJ, Fanaroff, A.A., Walsh, M.C., editor. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine - Diseases of the Fetus and Infant*. 10 ed. Cleveland, Ohio: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2015. p. 734-5.
20. GÜNeŞ A, Atmaca F, Vardar G, Ozalkaya E, Yürüyen C, AktÜrk H, et al. Pantoea Agglomerans: Nadir Bir Erken Yenidoğan Sepsisi Etkeni. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2019.
21. Kuhn P, Dheu C, Bolender C, Chognot D, Keller L, Demil H, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2010;24(5):479-87.
22. Wu JH, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS, Chou HC. Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan. *Pediatrics and neonatology*. 2009;50(3):88-95.
23. Gürsu HA. Yenidoğan sepsisi tanısında serum amiloid a'nın önemi ve CRP ile karşılaştırılması. İstanbul: Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
24. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2011;96(1):F9-f14.
25. Turhan EE, Gürsoy T, Ovalý F. Factors which affect mortality in neonatal sepsis. *Turk pediatri arsivi*. 2015;50(3):170-5.
26. Blanchard AC, Quach C, Autmizguine J. Staphylococcal infections in infants: updates and current challenges. *Clinics in perinatology*. 2015;42(1):119-32, ix.
27. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control*. 2008;36(5):309-32.
28. Isaacs D, Australasian Study Group For Neonatal I. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2003;88(2):F89-F93.
29. Kumar SK, Bhat BV. Distinct mechanisms of the newborn innate immunity. *Immunology letters*. 2016;173:42-54.

30. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity*. 2017;46(3):350-63.
31. Yu JC, Khodadadi H, Malik A, Davidson B, Salles E, Bhatia J, et al. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1759.
32. Marodi L. Neonatal innate immunity to infectious agents. *Infect Immun*. 2006;74(4):1999-2006.
33. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - from foetus to toddler. *Acta Paediatr*. 2012;101(2):120-7.
34. Tollin M, Bergsson G, Kai-Larsen Y, Lengqvist J, Sjövall J, Griffiths W, et al. Vernix caseosa as a multi-component defence system based on polypeptides, lipids and their interactions. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(19-20):2390-9.
35. Visscher MO, Narendran V, Pickens WL, LaRuffa AA, Meinzen-Derr J, Allen K, et al. Vernix caseosa in neonatal adaptation. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2005;25(7):440-6.
36. Dorschner RA, Lin KH, Murakami M, Gallo RL. Neonatal skin in mice and humans expresses increased levels of antimicrobial peptides: innate immunity during development of the adaptive response. *Pediatric research*. 2003;53(4):566-72.
37. Rutter N. Clinical consequences of an immature barrier. *Seminars in neonatology : SN*. 2000;5(4):281-7.
38. Evans NJ, Rutter N. Development of the epidermis in the newborn. *Biology of the neonate*. 1986;49(2):74-80.
39. Kalia YN, Nonato LB, Lund CH, Guy RH. Development of skin barrier function in premature infants. *The Journal of investigative dermatology*. 1998;111(2):320-6.
40. Wynn JL, Wong HR. 152 - Pathophysiology of Neonatal Sepsis. In: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW, editors. *Fetal and Neonatal Physiology (Fifth Edition)*: Elsevier; 2017. p. 1536-52.e10.
41. David K. Hong DBL. Developmental Immunology and Role of Host Defenses in Fetal and Neonatal Susceptibility to Infection. In: Remington JS KJ, Wilson CB, Baker CJ, editor. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant Philadelphia* 2006. p. 87–210.
42. Sharma R, Tepas JJ, 3rd, Hudak ML, Mollitt DL, Wludyka PS, Teng RJ, et al. Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis. *Journal of pediatric surgery*. 2007;42(3):454-61.
43. Neu J. Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding. *Early human development*. 2007;83(12):767-75.
44. Hiemstra PS, McCray PB, Jr., Bals R. The innate immune function of airway epithelial cells in inflammatory lung disease. *Eur Respir J*. 2015;45(4):1150-62.
45. Pfister RH, Soll RF. New synthetic surfactants: the next generation? *Biology of the neonate*. 2005;87(4):338-44.

46. Ilan Dalal CMR. Immunity of the newborn. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2018.
47. Altare F, Jouanguy E, Lamhamedi S, Doffinger R, Fischer A, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man. *Current opinion in immunology*. 1998;10(4):413-7.
48. Roesler J, Kofink B, Wendisch J, Heyden S, Paul D, Friedrich W, et al. *Listeria monocytogenes* and recurrent mycobacterial infections in a child with complete interferon-gamma-receptor (IFN γ R1) deficiency: mutational analysis and evaluation of therapeutic options. *Experimental hematology*. 1999;27(9):1368-74.
49. Palin AC, Ramachandran V, Acharya S, Lewis DB. Human neonatal naive CD4⁺ T cells have enhanced activation-dependent signaling regulated by the microRNA miR-181a. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2013;190(6):2682-91.
50. Shuai K, Stark GR, Kerr IM, Darnell JE, Jr. A single phosphotyrosine residue of Stat91 required for gene activation by interferon-gamma. *Science (New York, NY)*. 1993;261(5129):1744-6.
51. Shuai K, Schindler C, Prezioso VR, Darnell JE, Jr. Activation of transcription by IFN-gamma: tyrosine phosphorylation of a 91-kD DNA binding protein. *Science (New York, NY)*. 1992;258(5089):1808-12.
52. Dowling DJ, Levy O. Ontogeny of early life immunity. *Trends in immunology*. 2014;35(7):299-310.
53. Lee HH, Hoeman CM, Hardaway JC, Guloglu FB, Ellis JS, Jain R, et al. Delayed maturation of an IL-12-producing dendritic cell subset explains the early Th2 bias in neonatal immunity. *The Journal of experimental medicine*. 2008;205(10):2269-80.
54. Marchant A, Appay V, Van Der Sande M, Dulphy N, Liesnard C, Kidd M, et al. Mature CD8⁺ T lymphocyte response to viral infection during fetal life. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(11):1747-55.
55. Gibson L, Piccinini G, Lilleri D, Revello MG, Wang Z, Markel S, et al. Human cytomegalovirus proteins pp65 and immediate early protein 1 are common targets for CD8⁺ T cell responses in children with congenital or postnatal human cytomegalovirus infection. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2004;172(4):2256-64.
56. Adkins B, Leclerc C, Marshall-Clarke S. Neonatal adaptive immunity comes of age. *Nature reviews Immunology*. 2004;4(7):553-64.
57. Sandberg JK, Fast NM, Jordan KA, Furlan SN, Barbour JD, Fennelly G, et al. HIV-specific CD8⁺ T cell function in children with vertically acquired HIV-1 infection is critically influenced by age and the state of the CD4⁺ T cell compartment. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2003;170(8):4403-10.
58. Burchett SK, Corey L, Mohan KM, Westall J, Ashley R, Wilson CB. Diminished interferon-gamma and lymphocyte proliferation in neonatal and postpartum primary herpes simplex virus infection. *The Journal of infectious diseases*. 1992;165(5):813-8.
59. Marchant A, Goldman M. T cell-mediated immune responses in human newborns: ready to learn? *Clinical and experimental immunology*. 2005;141(1):10-8.

60. Ota MO, Vekemans J, Schlegel-Haueter SE, Fielding K, Whittle H, Lambert PH, et al. Hepatitis B immunisation induces higher antibody and memory Th2 responses in new-borns than in adults. *Vaccine*. 2004;22(3-4):511-9.
61. Hussey GD, Watkins ML, Goddard EA, Gottschalk S, Hughes EJ, Iloni K, et al. Neonatal mycobacterial specific cytotoxic T-lymphocyte and cytokine profiles in response to distinct BCG vaccination strategies. *Immunology*. 2002;105(3):314-24.
62. Stiehm ER, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics*. 1966;37(5):715-27.
63. Kobayashi RH, Hyman CJ, Stiehm ER. Immunologic maturation in an infant born to a mother with agammaglobulinemia. *American journal of diseases of children* (1960). 1980;134(10):942-4.
64. Alford CA, Jr., Stagno S, Reynolds DW. Diagnosis of chronic perinatal infections. *American journal of diseases of children* (1960). 1975;129(4):455-63.
65. Belderbos M, Levy O, Bont L. Neonatal innate immunity in allergy development. *Current opinion in pediatrics*. 2009;21(6):762-9.
66. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(2):241-9; quiz 50.
67. Hofman FM, Danilovs JA, Taylor CR. HLA-DR (Ia)-positive dendritic-like cells in human fetal nonlymphoid tissues. *Transplantation*. 1984;37(6):590-4.
68. Keever CA, Abu-Hajir M, Graf W, McFadden P, Prichard P, O'Brien J, et al. Characterization of the alloreactivity and anti-leukemia reactivity of cord blood mononuclear cells. *Bone marrow transplantation*. 1995;15(3):407-19.
69. Harvey J, Jones DB, Wright DH. Differential expression of MHC- and macrophage-associated antigens in human fetal and postnatal small intestine. *Immunology*. 1990;69(3):409-15.
70. Yan SR, Qing G, Byers DM, Stadnyk AW, Al-Hertani W, Bortolussi R. Role of MyD88 in diminished tumor necrosis factor alpha production by newborn mononuclear cells in response to lipopolysaccharide. *Infect Immun*. 2004;72(3):1223-9.
71. Levy O, Zarembek KA, Roy RM, Cywes C, Godowski PJ, Wessels MR. Selective impairment of TLR-mediated innate immunity in human newborns: neonatal blood plasma reduces monocyte TNF-alpha induction by bacterial lipopeptides, lipopolysaccharide, and imiquimod, but preserves the response to R-848. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2004;173(7):4627-34.
72. D'Ambola JB, Sherman MP, Tashkin DP, Gong H, Jr. Human and rabbit newborn lung macrophages have reduced anti-Candida activity. *Pediatric research*. 1988;24(3):285-90.
73. Tosi M. Normal and impaired immunologic responses to infection. In: JD Cherry GD-H, SL Kaplan, WJ Steinbach, P Hotez editor. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia Saunders; 2014. p. 22.
74. Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. *British journal of haematology*. 2000;110(1):18-28.

75. Koenig JM, Simon J, Anderson DC, Smith E, Smith CW. Diminished soluble and total cellular L-selectin in cord blood is associated with its impaired shedding from activated neutrophils. *Pediatric research*. 1996;39(4 Pt 1):616-21.
76. Lorant DE, Li W, Tabatabaei N, Garver MK, Albertine KH. P-selectin expression by endothelial cells is decreased in neonatal rats and human premature infants. *Blood*. 1999;94(2):600-9.
77. Merry C, Puri P, Reen DJ. Defective neutrophil actin polymerisation and chemotaxis in stressed newborns. *Journal of pediatric surgery*. 1996;31(4):481-5.
78. Fujiwara T, Kobayashi T, Takaya J, Taniuchi S, Kobayashi Y. Plasma effects on phagocytic activity and hydrogen peroxide production by polymorphonuclear leukocytes in neonates. *Clinical immunology and immunopathology*. 1997;85(1):67-72.
79. Falconer AE, Carr R, Edwards SW. Impaired neutrophil phagocytosis in preterm neonates: lack of correlation with expression of immunoglobulin or complement receptors. *Biology of the neonate*. 1995;68(4):264-9.
80. Phillips JH, Hori T, Nagler A, Bhat N, Spits H, Lanier LL. Ontogeny of human natural killer (NK) cells: fetal NK cells mediate cytolytic function and express cytoplasmic CD3 epsilon,delta proteins. *The Journal of experimental medicine*. 1992;175(4):1055-66.
81. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, Erener-Ercan T, Demir F, Tunc T, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2015;35(1):39-45.
82. Victor Nizet JOK. Bacterial Sepsis and Meningitis. In: Christopher B. Wilson VN, Yvonne A. Maldonado, Jack S. Remington, Jerome O. Klein, editor. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, Eighth Edition. Philadelphia: Saunders; 2016. p. 217-71.
83. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(7):593-8.
84. Schiano MA, Hauth JC, Gilstrap LC, 3rd. Second-stage fetal tachycardia and neonatal infection. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1984;148(6):779-81.
85. Mwanyumba F, Inion I, Gaillard P, Mandaliya K, Praet M, Temmerman M. Placental inflammation and perinatal outcome. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2003;108(2):164-70.
86. Bonadio WA, Hegenbarth M, Zachariason M. Correlating reported fever in young infants with subsequent temperature patterns and rate of serious bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9(3):158-60.
87. Dinarello CA, Shparber M, Kent EF, Jr., Wolff SM. Production of leukocytic pyrogen from phagocytes of neonates. *The Journal of infectious diseases*. 1981;144(4):337-43.
88. Osborn LM, Bolus R. Temperature and fever in the full-term newborn. *The Journal of family practice*. 1985;20(3):261-4.

89. Voora S, Srinivasan G, Lilien LD, Yeh TF, Pildes RS. Fever in full-term newborns in the first four days of life. *Pediatrics*. 1982;69(1):40-4.
90. Anand V, Nair PM. Neonatal seizures: Predictors of adverse outcome. *Journal of pediatric neurosciences*. 2014;9(2):97-9.
91. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infectious disease clinics of North America*. 1999;13(3):711-33, viii.
92. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics*. 2002;109(5):846-51.
93. Sfeir J, Bloomfield J, Aspillaga C, Ferreiro M. [Early onset neonatal septicemia caused by *Listeria monocytogenes*]. *Revista chilena de pediatria*. 1990;61(6):330-3.
94. Dietzman DE, Fischer GW, Schoenknecht FD. Neonatal *Escherichia coli* septicemia--bacterial counts in blood. *J Pediatr*. 1974;85(1):128-30.
95. Kennaugh JK, Gregory WW, Powell KR, Hendley JO. The effect of dilution during culture on detection of low concentrations of bacteria in blood. *Pediatr Infect Dis*. 1984;3(4):317-8.
96. Kellogg JA, Manzella JP, Bankert DA. Frequency of low-level bacteremia in children from birth to fifteen years of age. *J Clin Microbiol*. 2000;38(6):2181-5.
97. Neal PR, Kleiman MB, Reynolds JK, Allen SD, Lemons JA, Yu PL. Volume of blood submitted for culture from neonates. *J Clin Microbiol*. 1986;24(3):353-6.
98. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004;113(5):1181-6.
99. Hendricks-Muñoz KD, Shapiro DL. The role of the lumbar puncture in the admission sepsis evaluation of the premature infant. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 1990;10(1):60-4.
100. Weiss MG, Ionides SP, Anderson CL. Meningitis in premature infants with respiratory distress: role of admission lumbar puncture. *J Pediatr*. 1991;119(6):973-5.
101. Schwersenski J, McIntyre L, Bauer CR. Lumbar puncture frequency and cerebrospinal fluid analysis in the neonate. *American journal of diseases of children (1960)*. 1991;145(1):54-8.
102. McIntyre P, Isaacs D. Lumbar puncture in suspected neonatal sepsis. *J Paediatr Child Health*. 1995;31(1):1-2.
103. Greenberg RG, Smith PB, Cotten CM, Moody MA, Clark RH, Benjamin DK, Jr. Traumatic lumbar punctures in neonates: test performance of the cerebrospinal fluid white blood cell count. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(12):1047-51.
104. Sarff LD, Platt LH, McCracken GH, Jr. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: comparison of high-risk infants with and without meningitis. *J Pediatr*. 1976;88(3):473-7.
105. Visser VE, Hall RT. Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr*. 1979;94(4):635-8.
106. DiGeronimo RJ. Lack of efficacy of the urine culture as part of the initial workup of suspected neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(9):764-6.

107. Srinivasan HB, Vidyasagar D. Endotracheal aspirate cultures in predicting sepsis in ventilated neonates. *Indian J Pediatr.* 1998;65(1):79-84.
108. Spector SA, Ticknor W, Grossman M. Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infections. *Clin Pediatr (Phila).* 1981;20(6):385-92.
109. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics.* 2010;126(5):903-9.
110. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics.* 1980;65(5):1036-41.
111. Weinberg AG, Rosenfeld CR, Manroe BL, Browne R. Neonatal blood cell count in health and disease. II. Values for lymphocytes, monocytes, and eosinophils. *J Pediatr.* 1985;106(3):462-6.
112. Xanthou M. Leucocyte blood picture in ill newborn babies. *Arch Dis Child.* 1972;47(255):741-6.
113. Geoffrey A. Weinberg CTDA. Laboratory Aids for Diagnosis of Neonatal Sepsis. In: Christopher B. Wilson VN, Yvonne A. Maldonado, Jack S. Remington, Jerome O. Klein, editor. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, Eighth Edition.* Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1132-46.
114. Zipursky A, Palko J, Milner R, Akenzua GI. The hematology of bacterial infections in premature infants. *Pediatrics.* 1976;57(6):839-53.
115. Christensen RD, Rothstein G. Exhaustion of mature marrow neutrophils in neonates with sepsis. *J Pediatr.* 1980;96(2):316-8.
116. Wheeler JG, Chauvenet AR, Johnson CA, Dillard R, Block SM, Boyle R, et al. Neutrophil storage pool depletion in septic, neutropenic neonates. *Pediatr Infect Dis.* 1984;3(5):407-9.
117. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(5):362-6.
118. Aballi AJ, Puapondh Y, Desposito F. Platelet counts in thriving premature infants. *Pediatrics.* 1968;42(4):685-9.
119. Andrew M, Kelton J. Neonatal thrombocytopenia. *Clinics in perinatology.* 1984;11(2):359-91.
120. Kim SK, Keeney SE, Alpard SK, Schmalstieg FC. Comparison of L-selectin and CD11b on neutrophils of adults and neonates during the first month of life. *Pediatric research.* 2003;53(1):132-6.
121. Ng PC, Li K, Wong RP, Chui KM, Wong E, Fok TF. Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. *Pediatric research.* 2002;51(3):296-303.
122. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine.* 1999;340(6):448-54.
123. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(8):735-46; quiz 46-7.
124. Lu J, Marjon KD, Mold C, Du Clos TW, Sun PD. Pentraxins and Fc receptors. *Immunol Rev.* 2012;250(1):230-8.

125. Pourcyrus M, Bada HS, Korones SB, Barrett FF, Jennings W, Lockey T. Acute phase reactants in neonatal bacterial infection. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 1991;11(4):319-25.
126. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem*. 2004;50(2):279-87.
127. Philip AG. Acute-phase proteins in neonatal infection. *J Pediatr*. 1984;105(6):940-2.
128. Mathers NJ, Pohlandt F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr*. 1987;146(2):147-51.
129. Topcuoglu S, Arslanbuga C, Gursay T, Aktas A, Karatekin G, Uluhan R, et al. Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(11):1834-9.
130. Manzoni P, Farina D, Leonessa M, d'Oulx EA, Galletto P, Mostert M, et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics*. 2006;118(6):2359-64.
131. Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Int J Pediatr*. 2011;2011:712150-.
132. Carr R, Brocklehurst P, Doré CJ, Modi N. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor administered as prophylaxis for reduction of sepsis in extremely preterm, small for gestational age neonates (the PROGRAMS trial): a single-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9659):226-33.
133. Castagnola E, Dufour C. Role of G-CSF GM-CSF in the management of infections in preterm newborns: an update. *Early human development*. 2014;90 Suppl 2:S15-7.
134. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(3):Cd004205.
135. Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszczak E, Darlow B, Haque K, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *The New England journal of medicine*. 2011;365(13):1201-11.
136. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):Cd001239.
137. Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol*. 2013;30(2):131-41.
138. Lin CB, Hornik CP, Clark R, Cotten CM, Benjamin DK, Jr., Cohen-Wolkowicz M, et al. Very low birth weight neonates who survive early-onset sepsis do not have an increased risk of developing late-onset sepsis. *Early human development*. 2012;88(11):905-9.
139. Johnson CE, Whitwell JK, Pethe K, Saxena K, Super DM. Term newborns who are at risk for sepsis: are lumbar punctures necessary? *Pediatrics*. 1997;99(4):E10.
140. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285-91.

141. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr*. 2008;153(2):170-5, 5.e1.
142. Lim WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC, Fu RH, Chu SM, et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatrics and neonatology*. 2012;53(4):228-34.
143. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, 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(7):635-9.
144. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21-47.
145. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*. 1996;97(2):210-5.
146. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Spycher BD, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2018;201:106-14.e4.
147. Winberg J, Wessner G. Does breast milk protect against septicaemia in the newborn? *Lancet*. 1971;1(7709):1091-4.
148. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1998;102(3):E38.
149. Lee JH. Catheter-related bloodstream infections in neonatal intensive care units. *Korean J Pediatr*. 2011;54(9):363-7.
150. Cleminson J, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(10).
151. Jean-Baptiste N, Benjamin DK, Jr., Cohen-Wolkowicz M, Fowler VG, Jr., Laughon M, Clark RH, et al. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(7):679-86.
152. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman HGK. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatri Arsivi*. 2018;53(Suppl 1):S45-s54.
153. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Turkish Neonatal Society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Turk pediatri arsivi*. 2018;53(Suppl 1):S138-S50.
154. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43(2):409-32.

155. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk pediatri arsivi*. 2018;53(Suppl 1):S151-s60.
156. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(6):1132-43.
157. Agras PI, Tarcan A, Baskin E, Cengiz N, Gürakan B, Saatci U. Acute renal failure in the neonatal period. *Ren Fail*. 2004;26(3):305-9.
158. Acunaş B, Uslu S, Baş AY. Turkish Neonatal Society guideline for the follow-up of high-risk newborn infants. *Turk pediatri arsivi*. 2018;53(Suppl 1):S180-s95.
159. van der Lugt NM, Steggerda SJ, Walther FJ. Use of rifampin in persistent coagulase negative staphylococcal bacteremia in neonates. *BMC Pediatr*. 2010;10:84.
160. Nucci M. Persistent Candidemia: Causes and Investigations. *Current Fungal Infection Reports*. 2011;5(1):3-11.
161. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Jr., Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early human development*. 2012;88 Suppl 2(Suppl 2):S69-74.
162. 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 Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996;129(1):63-71.
163. Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, Lien R, Huang HR, Chiang MC, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(1):e7-e13.
164. Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Velázquez JR, Rosado-Quiab U, Diego-Rodríguez N, Paz-Baeza E, et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:48-.
165. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226679.
166. Lee SM, Chang M, Kim K-S. Blood Culture Proven Early Onset Sepsis and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. *J Korean Med Sci*. 2015;30 Suppl 1(Suppl 1):S67-S74.
167. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatric research*. 2010;67(1):1-8.
168. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early human development*. 2018;116:1-8.
169. Kung YH, Hsieh YF, Weng YH, Lien RI, Luo J, Wang Y, et al. Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(3):430-5.

170. Jung E, Lee BS. Late-Onset Sepsis as a Risk Factor for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep.* 2019;9(1):15448.
171. Kardum D FGB, Müller A, Dessardo S. . . Incidence and risk factors for moderate and severe bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants in two Croatian perinatal regions– a retrospective cohort study. . *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2019;8 (1).
172. Chiang PJ, Hsu JF, Tsai MH, Lien R, Chiang MC, Huang HR, et al. The impact of patent ductus arteriosus in neonates with late onset sepsis: a retrospective matched-case control study. *Pediatrics and neonatology.* 2012;53(5):309-14.
173. Wu IH, Tsai MH, Lai MY, Hsu LF, Chiang MC, Lien R, et al. Incidence, clinical features, and implications on outcomes of neonatal late-onset sepsis with concurrent infectious focus. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):465.
174. Weitkamp JH, Aschner JL, Carlo WA, Bancalari E, Perez JA, Navarrete CT, et al. Meningitis, urinary tract, and bloodstream infections in very low birth weight infants enrolled in a heart rate characteristics monitoring trial. *Pediatric research.* 2020;87(7):1226-30.
175. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK, Jr. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics.* 2006;118(2):717-22.
176. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009;123(1):58-66.
177. Ree IMC, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, Fijnvandraat KJ, Steggerda SJ, Lopriore E. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PloS one.* 2017;12(10):e0185581-e.
178. Sabeeh Jumaah D, Hassan M, Duha S, ad J. Predictors of mortality outcome in neonatal sepsis. *The Medical Journal of Basrah University.* 2007;25:11-8.
179. Arayici S, Şimşek GK, Canpolat FE, Oncel MY, Uras N, Oguz SS. Can Base Excess be Used for Prediction to Early Diagnosis of Neonatal Sepsis in Preterm Newborns? *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019;11(1):e2019014.
180. Sun YS, Yu JL. [Clinical value of blood lactate in predicting the prognosis of neonatal sepsis]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2019;21(7):629-34.
181. Mathur NB, Singh A, Sharma VK, Satyanarayana L. Evaluation of risk factors for fatal neonatal sepsis. *Indian Pediatr.* 1996;33(10):817-22.
182. Csaicsich D, Russo-Schlaff N, Messerschmidt A, Weninger M, Pollak A, Aufricht C. Renal failure, comorbidity and mortality in preterm infants. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(5-6):153-7.
183. Okan MA, Topçuoglu S, Karadag NN, Ozalkaya E, Karatepe HO, Vardar G, et al. Acute Peritoneal Dialysis in Premature Infants. *Indian Pediatr.* 2020;57(5):420-2.
184. Hsu JF, Chu SM, Lee CW, Yang PH, Lien R, Chiang MC, et al. Incidence, clinical characteristics and attributable mortality of persistent bloodstream infection in the neonatal intensive care unit. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124567.

185. de Silva A, Jones PW, Spencer SA. Does human milk reduce infection rates in preterm infants? A systematic review. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2004;89(6):F509-F13.



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Salih Demirhan
Doğum yeri ve tarihi: 13/10/1989, Kdz. Ereğli/Zonguldak
Uyruğu: TC
İletişim adresi ve telefonu
Adres: Site Mah. Evren Sok. No:71-75 A Blok
Daire:34 Ümraniye/İstanbul
Tel: 0 505 685 38 67
e-mail: ssalihdemirhan@gmail.com
Yabancı dili: İngilizce (92,5 - 2016 YDS Sonbahar)

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

1. SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2016-halen)
2. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul (2006-2013)
3. Anadolu Lisesi, Kdz. Ereğli, Zonguldak (2003-2006)
4. Erdemir İlköğretim Okulu (1995-2003)

III- Ünvanları ve Mesleki Deneyimi

1. Pratisyen Hekim - Ağrı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Acil ve Ağrı Hamur İlçe Devlet Hastanesi (2013-2015)
2. Pratisyen Hekim – Delta Hospital, İstanbul (2015-2016)
3. Asistan Hekim - SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği (2016-halen)

IV- Bilimsel İlgi Alanları ve Akademik Çalışmaları

Uluslararası Hakemli Dergilerde Makale ve Kitap Bölümü

1. Turhal S., Demirhan S., Satıcı C., Kinar A., Caner A . Personality Traits In Cancer Patients, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2013, Volume 14, Issue 8
2. Dogru M, Demirhan S. What is New in Atopic Dermatitis?. Acad J Ped Neonatol. 2017; 5(1): 555707. DOI: 10.19080/ AJPN.2017.05.555707.

3. Özcabı B, Demirhan S, Akyol M, Öztürkmen Akay H, Güven A. Lipid accumulation product is a predictor of nonalcoholic fatty liver disease in childhood obesity. Korean J Pediatr. 2019;62(12):450-455. doi:10.3345/kjp.2019.00248
4. Fife, T.D. and Demirhan, S. (2014). Vertigo and Dizziness in the Elderly. In Geriatric Neurology (eds A.K. Nair and M.N. Sabbagh). doi:10.1002/9781118730676.ch16

VII- Diğer Bilgiler

Katıldığım Eğitimler

- 6.Çocuk Dostları Kongresi, 2018, İstanbul
- 7.Çocuk Dostları Konresi, 2018, İstanbul
55. Türk Pediatri Kongresi, 2019, Kıbrıs
- 3.Genç Pediatristler Kongresi, 2017, İstanbul
- 4.Genç Pediatristler Kongresi, 2017, İstanbul
- Neonatal Resüstasyon Programı Kursu, 2017, İstanbul
- Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği Çocuk İleri Yaşam Desteği Kursu, 2019