

**T.C**  
**TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL**  
**ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Dr. Öğretim Üyesi Aysin NALBANTOĞLU

**YENİDOĞAN SEPSİSİ TANISINDA TROMBOSİT**  
**SAYISI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ**  
**DEĞERLERİNİN ÖNEMİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Furkan ÇAV**

TEKİRDAĞ – 2020



## **TEŞEKKÜR**

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden sınırsız yararlandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Nedim SAMANCI' ya, Prof. Dr. Mustafa Metin DONMA' ya, Doç. Dr. Burçin NALBANTOĞLU' na, Dr. Öğr. Üyesi Özgür KIZILCA' ya ve bana aile sıcaklığında merhametle, sabırla yaklaşan çok değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ayşin NALBANTOĞLU' na; her bir zerremde karşılıksız emekleri ve sevgileri olan annem, babam ve kız kardeşime; desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Narin IŞIK ÇAV' a sonsuz müteşekkirim.

**Dr. Furkan ÇAV**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLO LİSTESİ .....	iv
ŞEKİL LİSTESİ .....	v
KISALTMALAR .....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
EPİDEMİYOLOJİ .....	3
SEPSİS SINIFLAMALARI VE TANIMLAMALARI .....	4
RİSK FAKTÖRLERİ .....	5
ETİYOLOJİ VE ETKEN MİKROORGANİZMALAR .....	8
KLİNİK GÖRÜNÜM .....	16
LABORATUVAR BULGULARI .....	19
TEDAVİ .....	25
GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	28
BULGULAR .....	32
TARTIŞMA .....	41
SONUÇLAR .....	47
ÖZET .....	49
SUMMARY .....	50
KAYNAKLAR .....	51
EK .....	65

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** Demografik verilere göre grupların karşılaştırılması

**Tablo 2:** Yatışın 1. günü laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

**Tablo 3:** Yatışın 5. günü laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

**Tablo 4:** MPV ve etkili faktörler korelasyon analizi



## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Yenidoğan sepsisi olgularında kan kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı

**Şekil 2:** Erken ve geç sepsis olguları ile kontrol grubunun MPV değerlerinin karşılaştırılması



## KISALTMALAR

<b>ANC</b>	: Absolute neutrophil count
<b>APGAR</b>	: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration.
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CVP</b>	: Central venous catheter
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>E. coli</b>	: Escherichia coli
<b>EDTA</b>	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
<b>EMR</b>	: Erken membran rüptürü
<b>FISH</b>	: Fluorescence in situ hybridization
<b>GBS</b>	: Grup B streptokok
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>GÜS</b>	: Genitoüreiner sistem
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>I:T</b>	: İmmatür ve total nötrofil oranı
<b>I.V.</b>	: İntravenöz
<b>LP</b>	: Lomber ponksiyon
<b>MPV</b>	: Mean platelet volume
<b>MRSA</b>	: Metisilin rezistan staphylococcus aureus
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>MSSA</b>	: Metisilin sensitif staphylococcus aureus
<b>NRP</b>	: Neonatal resüsitasyon programı
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>PICC</b>	: Peripherally inserted central catheter
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>S. aureus</b>	: Staphylococcus aureus
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor
<b>UVC</b>	: Umbilical venous catheter
<b>WBC</b>	: White blood cell

## GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşamın ilk 28 günlük zaman dilimi yenidoğan dönemi olarak tanımlanmış ve özellikle dış dünyadaki ortama bütün organizmasıyla uyum sağlamaya çalışan yenidoğanın prenatal, antenatal ve postnatal etkenlerle birlikte yaşam döngüsünün hiçbir kesitinde bulunmayan özel gereksinimleri içeren bir süreçtir.

Miadından önce doğum, düşük doğum ağırlığı, membran rüptürü, fetal stres ve çoğul gebelik gibi prenatal, antenatal ve postnatal risk faktörleri yenidoğanın sepsisi için yatkınlaştıran sebepler arasındadır (1).

Tıbbi teknolojilerin bir üst sınırı olmadan durmaksızın gelişimi ve kadim tıbbi bilgi birikiminin modern zamanlara çağlar boyunca zenginleşerek gelmesine rağmen yenidoğan sepsisi yenidoğan mortalitesi ve morbiditesinin önemli nedenleri arasında yerini korumaktadır (1).

Yenidoğan sepsisi 1000 canlı doğumda 1 – 8 arasında görülür (1). Çağımızda çeşitli klinik ekollerin farklı tedavi yaklaşımlarına; korunma başta olmak üzere çeşitli antibiyoterapi uygulamalarına rağmen hem miadında hem de miadından önce doğan, hem uygun doğum ağırlıklı hem de düşük doğum ağırlıklı bebeklerin tümünde yenidoğan sepsisinin dikkatle ve titizlikle değerlendirilmesi gereklidir.

Menenjit yenidoğan sepsisli yenidoğanların yaklaşık %25 ine eşlik eder (1). Menenjit, pnömoni gibi eşlik eden diğer hastalıklarla birlikte yenidoğanın solunumsal stresi benzeri durumlar yenidoğan sepsisinin tanısında ve özellikle ayırıcı tanısının yapılmasında karşılaşılan güçlükler arasındadır.

Yenidoğan sepsisinin tanısında kesin bir uzlaşma olmasa da en önemli altın standart kültürdür. Başta kan kültürü, idrar kültürü, beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü olmak üzere yara yeri kültürleri ve eğer yenidoğan mekanik ventilasyon desteğine gereksinim duymuşsa endotrakeal aspirat kültürleri tanı sürecinin temelini oluşturur. Ancak prenatal dönemde maternal antibiyoterapi uygulaması, kan kültürü örnekleme yapılmadan yenidoğana antibiyotik tedavinin başlanması, kültürün uygun şartlarda alınmaması, kültür şişelerine alınan numunenin yeterli miktarda olmaması, bakteriyeminin olmaması ve özellikle enfeksiyonun erken döneminde dolaşımında yeterli bakteri yoğunluğunun bulunmaması gibi durumlarda hastalık yapıcı mikroorganizmaların kan kültürüyle tespitinin ve tanımlanmasının yapılamamasına neden olmaktadır (2).

Yenidoğan döneminde patojen mikroorganizmaların kan kültüründe gösterilmesi yenidoğan sepsisi için temel tanı yöntemi olarak kullanılsa da uygulamadaki birtakım engellerden dolayı yenidoğan sepsisi mutlaka yenidoğanın sepsis kliniği bulgu ve semptomlarıyla ve birçok laboratuvar testleri ile desteklenmelidir (2).

Yenidoğan sepsisinin tanı sürecinde yardımcı laboratuvar testleri arasında yer alan c-reaktif protein (CRP); prokalsitonin gibi akut faz reaktanlarından, toplam lökosit sayısı; immatür ve total nötrofil oranı; mutlak nötrofil sayısı; trombosit sayısı gibi hematolojik belirteçlerden, interlökinler; tümör nekrozis faktör –  $\alpha$ ; rezistin gibi sitokinlerden, hücre yüzey işaretleyici ve çeşitli moleküler testlerden yararlanılmaktadır (1,2). Yardımcı laboratuvar testlerinin sensitivite ve spesifite farklı oranlarda değişiklik gösterse de sepsis tanısı sürecinde tek başına yeterli değildir. Bu nedenle sepsis tanısına yardımcı testlerle birlikte kullanıldığında sensitivite ve spesifitenin istenilen düzeyde olmasını sağlayacak tanısal testler her zaman önemini koruyan bir konudur.

Biz de çalışmamızda mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan yenidoğan sepsisinin tanısını erken koymamıza yardımcı olacağını ve uygun tedaviye en kısa sürede başlamamıza yol göstereceğini düşündüğümüz ortalama trombosit hacminin, kan kültüründe üreme olan; klinik olarak sepsis bulgu ve semptomlarını gösteren ve diğer yardımcı tanısal belirteçleri enfeksiyon lehine anlamlı olan vakalarla sağlıklı kontrol grubundaki olgular arasında hangi seviyelerde olduğunun değerlendirmeyi, tanısal süreçte anlamlı bir belirteç olup olmayacağını araştırmayı ve diğer yardımcı tanısal belirteçlerle ilişkisini karşılaştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

Yaşamın ilk otuz günlük periyodunu tanımlayan yenidoğan döneminde enfeksiyonlar yenidoğan mortalitesi ve morbiditesi açısından önemlidir. Enfeksiyonların erken tanısı ve uygun tedavi planlarının yapılması yenidoğan mortalitesini ve morbiditesini büyük ölçüde azaltır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Gelişmekte olan ülkelerde ve gelişmiş ülkelerde sağlık sisteminin yeterliliği, antropolojik dağılım, ırksal çeşitlilik ve sosyoekonomik düzey yenidoğan sepsisinin insidansında farklılıklara sebep olduğu gibi etiyolojik sınıflandırmalarda sepsise sebep olan mikroorganizmaların önemini de belirler.

Yenidoğan sepsisi görülme sıklığı 1000 canlı doğumda % 1 – 8,1 arasında değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde bu oran oldukça düşük olup özellikle geri kalmış ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde daha fazladır (3).

Türkiye'deki kliniklerde yapılan epidemiyolojik araştırmalara göre ise yenidoğanın geç başlangıçlı sepsisinin görülme sıklığı % 6,5 – 14,1 iken yenidoğan sepsisine bağlı mortalite oranı son yıllarda % 30 – 40 lardan % 5 -10 lara kadar gerilemiştir (4,5).

Ülkemizde 2017 yılına ait verilere göre toplamda 498 yenidoğan sepsis ve diğer enfeksiyöz durumlara bağlı hayatını kaybetmiştir. Bu sayı 2000 senesinde 1876 iken yıllar boyunca tedrici olarak azalmıştır (6).

Gelişmiş ülkelerdeki istatistiksel verilere bakılacak olursa Amerika Birleşik Devletleri'nde 1928 yılında % 87 olan yenidoğan sepsisine bağlı mortalite oranı 75 sene içerisinde 2003 yılında %3 e kadar gerilemiştir (7).

Global ölçekte 1979 – 2016 yılları arasındaki vakalar üzerinde yapılan bir meta analiz çalışmasında ise her 100 000 canlı doğumda 2202 sepsis vakası dökümente edilmiş ve sepsise bağlı yenidoğan mortalitesi oranı %11 – 19 aralığında gösterilmiştir (8).

Yenidoğanın immün sisteminin temelini anneden geçen antikörlerin oluşturması, yenidoğan derisinin katmanlarının gelişmemişliği ve immün sisteme yardımcı gelişmiş cilt ve intestinal floranın yokluğu enfeksiyonlara ve sepsise karşı yenidoğanı korunmasız kılar (9,10).

## **SEPSİS SINIFLAMALARI VE TANIMLAMALARI**

Doğum eylemini merkeze alarak konjenital, perinatal, erken ve geç başlangıçlı enfeksiyon sınıflamaları yapılmıştır (11).

### **Konjenital Enfeksiyonlar**

In utero olarak daha çok virüslerin sebep olduğu bakteri olmayan mikroorganizmaların etiyojide rol aldığı enfeksiyonlardır. Organların oluşumu sırasında hasarlanmalar mevcuttur.

### **Perinatal Enfeksiyonlar**

Doğum sırasında annenin genitoüriner ve gastrointestinal florasına maruziyet, doğum eylemini gerçekleştiren sağlık personelinin özellikle kötü el hijyeni, doğum eylemi esnasında muhtemel kullanılması planlanan her türlü tıbbi malzemenin sterilizasyonun olmayışı ile başta virüsler ve bakteriler olmak üzere birçok mikroorganizmanın sebep olduğu enfeksiyonlardır. Bu mikroorganizmaların bazıları konjenital enfeksiyonlara sebep olan etkenlerle aynı olmasına rağmen perinatal enfeksiyonlarda sepsisin şiddeti ve klinik seyir farklılık gösterir (12).

### **Erken Başlangıçlı Enfeksiyonlar**

Doğum eyleminden itibaren yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Genellikle perinatal enfeksiyonlarla benzerlik gösterir.

### **Geç Başlangıçlı Enfeksiyonlar**

Yaşamın ilk haftasından birinci aya kadar geçen süre içerisinde görülen enfeksiyonlardır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar da bu gruba dahil edilebilir.

### **Çok Geç Başlangıçlı Enfeksiyonlar**

Yaşamın ilk ayından sonraki enfeksiyonlar için kullanılan tanımlamadır. Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde ve uzun süreli yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tanı ve tedavi planlaması yapıp takip edilen bebeklerde görülür (11).

Yapılan bazı çalışmalardaki sepsis sınıflamasında erken başlangıçlı sepsis yaşamın ilk 72 saatini içerisinde , geç başlangıçlı sepsis ise yaşamın ilk 72 saatinden sonraki dönem olarak tanımlanmıştır (13).

### **RİSK FAKTÖRLERİ**

In utero, doğum sırasında ve sonrasında doğum salonunda, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, hastane sonrası evde olmak üzere risk faktörlerinin kaynaklarının dağılımı oldukça geniştir.

#### **Prematürite ve Düşük Doğum Ağırlığı**

Yenidoğanlar 37 doğum haftasının altındaysa preterm ve doğum ağırlıkları 2500 gramın altındaysa düşük doğum ağırlıklı olarak kabul edilir. Hem prematürite hem de düşük doğum ağırlığı sepsisin mortalite ve morbiditesini etkileyen en önemli durumlardır. Sepsis riski doğum haftası düştükçe ve doğum ağırlığı azaldıkça artar. (13).

Çocuk sağlığı ve hastalıkları alanında çalışan ve yenidoğan canlandırma eğitimi (neonatal resüsitasyon programı, NRP) sertifikası almış tüm sağlık personelinin vereceği APGAR (Appearance: Görünüm, Pulse: Nabız, Grimace: Uyarılma, Activity: Hareket, Respiration: Solunum) skorlamasının düşük olması, bebeğin herhangi bir sebeple perinatal asfiksiye maruz kalması sepsis riskini artırır.

#### **Membran Ruptürü**

Doğum eyleminden önce çeşitli çalışmalara göre bir uzlaşma olmasa da çoğunlukla 18 saati aşan bir erken membran ruptürünün (EMR) sepsis riskini arttırdığı gösterilmiştir (14).

#### **Koryoamniyonit**

Annede doğum öncesinde vücut ısısında yükseklik, ateşin bir saatten uzun sürmesi ve bu bulgularla birlikte enfeksiyon lehine lökositoz, kan kültüründe üreme, akut faz reaktanlarının anlamlılığı varsa yenidoğanın sepsis riski yüksektir. Koryoamniyonit genellikle erken başlangıçlı sepsise neden olur. Annede enfeksiyon varlığını destekleyen bunlara ek olarak

taşıkardi, üriner sistem hassasiyeti, idrarda amniyon sıvısına özgü rahatsız edici bir koku bulunabilir. Annede doğum esnasında enfeksiyon varlığında yetersiz ve etkisiz antibiyotik profilaksisi uygulandıysa yenidoğanın sepsis riski artar (15).

### **Üriner Sistem Enfeksiyonu**

Annede koryoamniyonitten sonra yenidoğan sepsisine sebep olan üriner sistem enfeksiyonunun tanısında orta akım idrarda Grup B Streptokok (GBS) ve perineal bölgeden Escherichia coli (E. Coli) kolonizasyonun tespiti belirleyicidir.

Annenin ilk doğum yaptığı yaşın 20 yaşın altında olması ve doğumu gerçekleştirecek cerrahların ya da sağlık çalışanı ebelerin normal spontan vajinal doğum öncesinde birçok kez vajinal muayeneyi tekrarlaması yenidoğan sepsisine yol açan diğer anne kaynaklı sebepler arasındadır (16).

### **Önceki doğumda GBS ile Enfekte Yenidoğan**

Annenin bir önceki doğumundaki bebeğinin çeşitli sebeplerden dolayı GBS ile karşılaşması ve yenidoğan sepsisi ile takip edilmesi bir sonraki doğumdaki GBS kaynaklı yenidoğan sepsisi için dikkat edilmesi gereken bir durumdur (17).

### **Fetal Stres**

Doğum sırasında ve öncesinde fetal taşıkardi, mekonyum boyalı amniyotik sıvı görülmesi bebeğin fetal stresini gösterir. Ayrıca travay sırasında çeşitli medikal aletlerin (forseps vb.) kullanılmasını gerektirecek çıkımdaki sorunlar zor doğumu işaret eder. Zor doğum ve sonrasında düşük APGAR skoru ile birlikte yenidoğan canlandırması gereksinimi olması yüksek sepsis risklerindedir.

### **Çoklu Gebelik**

Annenin çoklu gebeliklerinde hem bebeklerin doğuma kadar olan sürede intrauterin gelişimlerinin farklılığı hem de doğumun gerçekleşeceği sağlık merkezlerinde çoklu doğumlar sonrası yenidoğanların ilk değerlendirmelerinin kalitesi başlıca risk unsurlarından olan prematürite ve komplikasyonları doğrultusunda sepsise eğilimi ve takiben mortalite ve morbiditeyi artırır (18).

## **Girişimsel İşlemler**

Canlı doğumlar sonrası yenidoğanın takibinde doğumun hemen sonrasında uygulanabilecek yenidoğan canlandırma işlemleri de dahil sonrasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların girişimsel işlemlere maruziyeti immün sistemi gelişmemiş olan yenidoğanların vücut bütünlüğünü bozar patojen mikroorganizmaların enfeksiyonlarına sebep olur. Tanısal testler ve tedavi takibi için sık kan alınması, intravenöz kateterizasyon uygulamaları (perkutan yerleşimli santral kateter; PICC, santral venöz kateter; CVP, umbilikal ven kateteri; UVC), sık trakeal aspirasyon, endotrakeal entübasyon ve entübasyonun uzun süre sürdürülmesi, göğüs drenajı, kan değişimi, total parenteral beslenmenin uzun süreli kullanımı bu işlemler arasında başlıcalarıdır (19).

Sepsise eğilimi kolaylaştıran girişimsel işlemler postnatal uygulanabileceği gibi amniyosentez, intrauterin transfüzyon ve fetal cerrahi işlemler obstetrik süreçlerde de görülür.

## **Metabolik Durumlar**

Hipoksi, asidoz, hiperbillirubinemi, patent duktus arteriozus gibi konjenital kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem konjenital malformasyonları, galaktozemi gibi kalıtsal metabolik hastalıklar sepsis mortalitesini ve morbiditesini arttıran başlıca eşetkenlerdendir (20,21).

## **İmmün Yetmezlik**

Düşük immunglobulin (Ig) A ve kompleman işlevi, hücresel immün sistemi öğelerinden kemotaksis, fagositoz, sitotoksitenin gelişmemişliği, humoral immün sistemin yetersizliği yenidoğanın sepsis etkenlerine karşı savunmasızlığının temelini oluşturur (22).

## **İlaçlar**

Uzun süreli hastane yatışlarının ve yenidoğanların kronik ve akut değişimlerinin şiddetine bağlı olarak stres gastriti ve gastroözofageal reflüyü önlemek amacıyla kullanılan histamin – 2 bloker ve proton pompa inhibitörü ilaçlarının kullanımı sepsisi yatkınlığı artırır (23).

Postnatal takiplerdeki tedavilerin bir parçası olarak sistemik steroid uygulamaları da kronik akciğer hastalığına ve ciddi sepsislere zemin hazırlar (24).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli tanı ve tedavi planlamaları yapılarak takip edilen özellikle preterm ve düşük veya çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların

antibiyotik kullanımları ne kadar uzarsa geniş spektrumlu antibiyoterapiye dirençli bakteriyemi ve fungal septisemi riski de o kadar artar.

### **Diğer Sebepler**

Erkek cinsiyetin yenidoğan sepsise yatkınlığı 4 kat daha fazladır. Biberonla beslenme ve yetersiz anne sütü alımı sepsis riskini artırır. Anne sütü formül sültere göre sepsise karşı koruyucudur. Afrika kökenli olmak düşük sosyoekonomik düzey ve prematürite komplikasyonlardan bağımsız olarak sepsise yatkınlık gösterir (25).

Yoğun baca dumanının bulunduğu hava partiküllerinin fazla olduğu yerleşim alanları, çeşitli sebeplerle (endüstriyel, nüfus yoğunluğu, organize sanayi bölgeleri vb.) hava kirliliği, odun ve kömür dumanına maruziyet, tütün kullanımının yoğun olduğu açık ve kapalı alanlar, kapalı ve havalandırması, sanitasyonu yetersiz alışveriş merkezleri benzeri mekanlar, sosyoekonomik düzeyi ileri derecede geri kalmış demografik yapıdaki yerleşim alanları ve kalabalık aileler yenidoğan sepsisine yol açan çevresel faktörler arasındadır (26).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki sağlık personelleri de yenidoğan sepsisine yol açan patojenlerin olası taşıyıcılığını yapar (27).

Cerrahi düzeltme ameliyatlarıyla sağlıklımları artan yenidoğanların yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli yatışları sepsis için risk teşkil eder. Gastrointestinal patolojiler, geç başlangıçlı sepsis ve nekrotizan enterokolit etkenlerinden özellikle gram (-) bakterilerin yayılımına ve hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara yol açar (28).

## **ETİYOLOJİ VE ETKEN MİKROORGANİZMALAR**

Yenidoğan sepsisinin başlangıç zamanına göre adlandırılmasının ya da doğuma kadar olan süreçte konjenital ve doğumla birlikte perinatal olarak tanımsal ayrıştırılmasının enfeksiyon kaynağı mikroorganizmaları da etiyolojik olarak sınıflandırması söz konusudur. Bir diğer ayırım da sosyoekonomik ve küresel çapta değerlendirmelerle gelişmiş olan, gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerin kendilerine özgü verilerle tespit edilen epidemiyolojik bilgileriyle birlikte elde edilen yenidoğan sepsisi etkenlerinin önem sırasına göre belirlenmesidir.

### **Grup B Streptokok**

Grup B streptokokların (GBS) en bilinen üyesi ve en çok izole edileni streptococcus agalactiae' dir. GBS yapısındaki karbonhidratlardan ötürü farklı tiplere ayrılır. Bilinen Ia, Ib,

II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX tiplerinden yenidoğanın erken sepsisine sebep olan suşları Ia, Ib, II, III, V iken III suşu aynı zamanda yenidoğanın geç sepsisine ve menenjitte neden olur (29).

GBS sağlıklı bir erişkinde genitoüriner sisteminde (GÜS) ve gastrointestinal sistemde (GİS) bulunurken yenidoğanda in utero yaşam ve doğum eyleminden dolayı üst solunum yollarında ve GİS de bulunur. Annenin GÜS ve GİS florasından doğum esnasında vertikal bulaşla bebekte yenidoğanın erken sepsisi sık görülür. Klinik semptomları (37 doğum haftası altında bir doğum, annenin vücut ısısının 38 °C ve üzerinde olması, 18 saatten uzun EMR) olan anneden GBS kolonisi açısından tarama yapılması ve doğum eylemi için takip edilen anneye profilaktik antibiyoterapi başlanması ile yenidoğanın erken sepsisi önlenir (30).

Yenidoğanın erken sepsisinde GBS uygun tedavi edilmezse postnatal 1. veya 2. günü solunum sıkıntısı semptomlarıyla başlayarak pnömoni ve ilerleyerek ciddi ölümcül sepsis ve en sonunda çoklu organ yetmezliği ve ölüme sebep olur (31).

GBS özellikle preterm bebeklerde yenidoğanın erken sepsisi ile birlikte yüksek mortalite ve morbidite oranına sahiptir (32).

GBS un hastada varlığı BOS, kan, plevral ve peritoneal sıvı, idrar ve dışkı numuneleriyle ve vajenden, deriden, boğazdan, eklemde, kemikten alınacak örneklerle gösterilebilir. Ciddi sepsis, pnömoni ve menenjit ile birlikte GBS bakteriyemi, artrit, peritonit, konjonktivit, sellülit, osteomyelit, otitis media, myokardit, endokardit etkeni olarak da karşımıza çıkar (33).

GBS her zaman penisilin, ampisilin, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler ve vankomisine duyarlıdır. Etkenin tutulumuna göre tedavi süresi değişir, odaksız bakteriyemide 7 – 10 gün; menenjit ve septik artritte 14 – 21 gün; osteomyelitte 4 – 6 hafta tedavi sürdürülmelidir (34).

### **Escherichia Coli**

Gram negatif, fakültatif anaerob basiller olarak Enterobacteriaceae ailesindedir. Gram boyamada kokobasil olarak görülür. Hastalık yapıcı etkileri bağlanma-yapışma gücünden; kolonize olmalarından; dokulara nüfuz edebilmelerinden ve toksin üretme kabiliyetlerinden kaynaklanır. E. Coli sepsis ve menenjitiyle ilgili olarak en çok gösterilen özellik E. Coli' nin K1 kapsüler antijenidir (35).

E. Coli aynı zamanda “S fimbria adhesin” ile damarların endotel yüzeyine, beyin ve koroid pleksusun epitel yüzeylerine bağlanır ve ciddi patojen etkisini göstermesine bu virülans yüksek yapıları yardımcı olur (36).

Enterobacteriaceae ailesi bakterilerinin plazmidleri antibakteriyel ilaçlara direnç geliştiren genlere sahiptirler. Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz direnci bu genin faaliyetlerine örnektir.

Düşük doğum ağırlıklı doğan term ya da preterm yenidoğanların E. Coli enfeksiyonlarına yatkınlığı vardır. Aşırı düşük doğum ağırlıklı 1000 gramın altındaki yenidoğanlar ve uzun süreli antimikrobiyal tedavi alan yenidoğan bebeklerde özellikle normal GİS florasına ait olan Enterobacteriaceae ailesine ait bakterilerin dirençli antimikrobiyal suşlarının enfeksiyonlarına yatkınlık söz konusudur (37). Enterobacteriaceae ailesinin çoklu dirence sahip üyeleri güçlü antimikrobiyal dirençle özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sıkça görülür (38).

E. Coli kötü prognozlu menenjit ve ani gelişen ciddi seyreden sepsis yanında üriner enfeksiyon, pnömoni, abse, ampiyem, septik artrit, nekrotizan enterokolit, osteomyelit, asendan kolanjit ve otitis media etkeni olarak da karşımıza çıkar. Doğum zamanı taramalar ile ortaya çıkarılan GBS enfeksiyonlarının önlenmesi için uygulanan maternal antibiyoterapi profilaksisi yenidoğanın erken ve geç sepsisinde ampisilin dirençli E. Coli etkeninin daha sık görülmesiyle ilişkilendirilmiştir (39).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde E. Coli' nin sebep olduğu yenidoğanın erken sepsisi geç sepsise oranla daha yüksek bir mortalite oranına sahiptir (40).

### **Staphylococcus Aureus**

Staphylococcus aureus (S. aureus) fakültatif anaerobik gram pozitif kok şeklinde bir bakteridir. Solunum yollarında ve deride bulunan komensal yaşayan bir mikroorganizmadır. Her zaman patojen özellik göstermez. Hücre duvarında teikoik asit ve peptidoglikan bulunur bir de dış kapsül yapısına sahiptir.

Bir asırdan beri endemi ve aralıklı olarak özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonların başlıca etkenidir. Son 50 yıldır ise yenidoğan enfeksiyonları ve sepsis mortalitesinin en sık görülen etkeni özelliğini sürdürmesine rağmen GBS ve E. Coli' nin ardından üçüncü sırada konumlanmıştır (41).

S. aureusun en önemli virülans faktörlerinden biri olan toksin – 1 ile toksik şok sendromuna yol açar. Bir diğer virülans faktörü olan epidermolitik toksin A ve B ile derinin epidermis tabakasında zona granuloza kısmına etki ederek deskuamasyon yapar. Bu olgu kendini klinikte büllöz impetigo ve toksik epidermal nekroz ile gösterir (42).

Metisilin başta olmak üzere birçok beta laktam antibiyotiğe, sefalosporinlere karşı direnç geliştiren suşlarına metisilin rezistan staphylococcus aureus (MRSA) denir. Bu güçlü

patojeniteyi “MecA” geni sağlar (43). MRSA un ilk olarak yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde görev alan sağlık çalışanları aracılığıyla ortaya çıktığı görülse de günümüzde toplumsal yaygınlık gösteren zaman zaman endemilere sebep olan panton – valentin lökositidin adlı güçlü virülans etki ve ciddi patojenite artışı yapan bir sitotoksin kodlayan gene sahip olan suşları da gösterilmiştir (44).

S. aureus yenidoğanda başlıca bakteriyemi, bronkopnömoni, omfalit, septik şok sendromu, çoklu ve yaygın abse oluşumları ve nadiren osteomyelitte neden olur. Bakteriyemi çoklu organ tutulumu (deri, tüm yumuşak dokular, eklem, kemik, kalp, akciğer) veya primer olarak bir odaktan ya da birçok odaktan kaynak alabilir. S. aureus bronkopnömonisi akciğerde geniş kanama alanları ve nekroz ile ilerleyen pnömosel ve ampiyem ile karakterizedir. Septik şokta ise solunum sıkıntısı ile birlikte ciddi bir dolaşım bozukluğu görülür (43).

Ayrıca posthemorajik hidrosefali sonrası serebral ventriküler şant enfeksiyonu yapar (43,45). Santral ven kateteri (CVC) ve umbilikal ven kateteri (UVC) olan veya herhangi bir cerrahi operasyon uygulanan yenidoğanların s. aureus sepsis riski yüksektir (46).

Gelişmiş ülkelerde yenidoğanlarda s. aureus nadiren erken sepsis etkenidir. Gelişmekte olan ülkelerde ise erken sepsis etkeni olarak metisilin duyarlı staphylococcus aureus (Metisilin sensitif staphylococcus aureus; MSSA) suşu sık olarak görülür. Eğer yenidoğanın erken sepsisine MSSA sebep olursa mortalite oranı oldukça yüksektir (42).

Özellikle preterm yenidoğanlarda s. aureus sepsisinin mortalitesi yaklaşık %20-25 arasında önemli bir düzeydedir (47).

Dünya genelinde ise s. aureus özellikle yenidoğanın geç sepsisinin etkeni olarak görülür. Postnatal 7 – 10 gün sonra enfeksiyon klinik olarak kendini gösterir (47).

### **Koagülaz Negatif Staphylococcus**

Koagülaz Negatif Staphylococcus insan derisi ve mukoz zarların yerleşik olarak bulunan doğal flora elemanıdır. En bilinen türü staphylococcus epidermidistir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki yenidoğanların burun, boğaz, göbek ve göğüs derisinde % 80’ den fazla bir oranla bulunduğu gösterilen staphylococcus epidermidis in yenidoğanlarda enfeksiyona sebep olmasının en önemli sebebi sağlık çalışanlarının yenidoğanlara endotrakeal tüp, mekanik ventilasyon, santral ve umbilikal venöz kateterizasyon, ventriküloperitoneal şant, beslenmenin tüple gerçekleştirilmesi gibi girişimsel müdahalelerde bulunmaları sırasında cilt ve mukoza bariyerinin koruyuculuğunu sağlayan bütünlüğünü bozmalarıdır (48).

Yapısal olarak *S. aureus* a benzese de Koagülaz Negatif Staphylococcusların teikoik asidinde gliserol bulunur ve hücre duvarında protein A yer almaz. *S. aureus* ta bulunan direnç genine kıyasla Koagülaz Negatif Staphylococcus daha az direnç genine sahiptir (48).

Koagülaz Negatif Staphylococcus girişimsel tıbbi gereçlerin plastik yüzeyine bağlanır. Patojenitesi bağlanmasıyla başlayan Koagülaz Negatif Staphylococcus, bağlandığı yerde hücre dışı protein temelli bir tabaka üretir. Bu tabaka ile patojenitesi güçlenen Koagülaz Negatif Staphylococcus en potens virülans faktörünü; biofilm tabakasını oluşturur. Biofilm tabakası verilen tedavinin süresini etkilediği gibi, tedaviye direnci sağlayan en önemli unsurlarındandır (49).

Özellikle biofilm üretimiyle birlikte tedaviye yanıt vermeyen veya geç yanıt veren güçlü bir bakteriyemi endokardite sebep olabilir (50).

Normal florada bulunmasına rağmen Koagülaz Negatif Staphylococcus enfeksiyonlarının artmasının iki temel nedeni vardır; ilki yaygın antibiyotik kullanımına bağlı direnç gelişimi, ikincisi teknolojik gelişmelerle birlikte preterm ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların sağkalımlarının artırılması için girişimsel tıbbi gereçlerin uzun süreli ve yoğun bir şekilde kullanılmasıdır (51).

Koagülaz Negatif Staphylococcus yenidoğanın geç sepsisinin ana nedenleri arasındadır. Gelişmiş ülkelerde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun süreli solunum desteği almaları ve özellikle lipid içerikli parenteral beslenmeleri yenidoğanın geç sepsisinde Koagülaz Negatif Staphylococcusları ön plana çıkarır (51).

Kan kültürlerinde en fazla kontaminasyon oluşturan mikroorganizma Koagülaz Negatif Staphylococcuslardır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sterilizasyona ciddi önem verilmesi ve özen gösterilmesi kontaminasyonu azaltır. Koagülaz Negatif Staphylococcus ile kontamine kan kültürlerinin enfeksiyonu doğru gösterdiğinin belirlenmesi için mükerrer kan kültürü örneklemeleri yapılır ve bunların sonucuna göre karar verilir. Ancak bu doğrulama için alınacak olan mükerrer kan kültürü örneklemelerinin kendi de Koagülaz Negatif Staphylococcus enfeksiyonlarını arttıran bir girişimsel işlemdir (52).

### **Listeria Monocytogenes**

Listeria gram pozitif boyanan, hem aerobik hem de fakültatif anaerobik bir basildir. Bütün Listerialar fakültatif hücre içi bakterilerdir. Listerialar hareketlidir ve kendilerine özgü yuvarlanma hareketi yaparlar. 37 °C de bu hareket kabiliyetini kaybederler. Somatik (O) antijeni ve flagellar (H) antijeni vardır (53).

Listeria transplasental enfeksiyon yapabilir; doğum sırasında horizontal geçişle yenidoğanın erken sepsisine sebep olur ve akciğeri, karaciğeri, merkezi sinir sistemi ve birçok organı tutan küçük pembe-gri granülomlarla karakterize granulomatozis infantiseptika enfeksiyonuna yol açar ve son olarak genellikle hastane kaynaklı olarak yenidoğanın geç sepsisine neden olacak menenjit kliniğiyle ve beyin abseleriyle ortaya çıkar (54).

Listerianın yenidoğanın erken sepsisine yol açan enfeksiyonlarının mortalitesi daha yüksektir, pretermelerde daha sık görülür, genelde solunum tutulumu daha sıktır. Geç sepsislerde ise daha çok menenjit sorumludur (55).

Listeria gebelerde gribal semptomlar ve gastroenterit tablosuyla görülse de fetüse kan yoluyla ya da amniyon ile birinci ve ikinci trimesterde bulaşırsa fetal ölüm ve düşükle sonuçlanabilir. Tekrarlayan düşüklerde altta yatan tedavi edilmemiş Listeria enfeksiyonundan şüphelenilmelidir (56).

Listeria sefalosporinlere doğal dirençlidir. Bu sebeple yenidoğanın erken veya geç sepsisinde ve menenjitinde ampirik olarak 3. Kuşak sefalosporin başlamak yerine ampisilin ve ilaveten bir aminoglikozit tercih edilmelidir (57).

### **Neisseria Meningitidis**

Meningokoklar yenidoğanda çok nadiren ilerleyici ve kötü prognozlu invazif hastalık yapar. Yenidoğan erken ve geç sepsisinde sık görülen etkenler arasında değildir. Bununla birlikte meningokokseмик sepsis ve menenjit olguları bildirilmiştir. Meningokokseмик menenjitinde erişkinlerde olduğu gibi tipik purpurik döküntü görülebilir de görülmeyebilir de (58).

Neisseria gonorrhoea da sifiliz etkeni olmasının yanında hijyen ve sanitasyonun yeterli olmadığı ailelerde maternal genital sistemin bir parçası olması nedeniyle özellikle normal vajinal spontan doğumlarda yenidoğanların konjonktivitten sorumlu etken olarak gözlenir (59).

### **Chlamydia Trachomatis**

Chlamydia zorunlu hücre içi yaşayan bir bakteridir. Gelişmiş modern toplumlarda cinsel yolla bulaşan en önemli patojen olarak önemli bir etkidir. Chlamydia enfeksiyonları erişkin erkek ve kadınlarda genelde asemptomatiktir. Doğum sırasında Chlamydia ile enfekte olan bir anne asemptomatik ya da semptomatik olsun eğer uygun ve yeterli bir antibiyoterapi almıyorsa yenidoğan bebeğine bulaştırır. Maternal Chlamydia ile enfekte olan bebekte öncelikle konjonktivit ve sonrasında -veya birlikte- pnömoni izlenir. Chlamydia ile enfekte annenin

doğum kanalından geçen bir bebeğin Chlamydia enfeksiyonu riski ortalama % 60 – 70 arasındadır (60).

Chlamydia ile enfekte olan yenidoğanların %20 – 50 si konjonktivit; %10 – 20 si de pnömoni geçirir (61).

### **Klebsiella Pneumoniae**

Enterobacteriaceae ailesinin bir üyesi olan Klebsiella hastane kaynaklı yenidoğan enfeksiyonlarının en önemli etken mikroorganizmaları arasında yer alır. Klebsiella yenidoğanın erken ve geç sepsisi, üriner sistem enfeksiyonu, bakteriyemi ve menenjit etkeni olarak önemlidir (62).

Özellikle üyesi olduğu Enterobacteriaceae ailesinin diğer türleri gibi çoklu ilaç direncine örnek genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz pozitifliği ile yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde tanı ve tedavi planlamaları için göz önünde bulundurulması gerekir (63).

### **Pseudomonas aeruginosa**

Hastane kaynaklı enfeksiyonların başlıca etkenlerindedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalitesi yüksek seyreden yenidoğan erken ve geç sepsisinin sorumlusu olmakla birlikte daha sıklıkla yenidoğanın geç sepsisinde görülür (64).

Enfeksiyonlarının hızlı başlangıçlı ve hızlı ilerleyici olması nedeniyle mortalitesi yüksektir. Pseudomonas konjonktiviti göz dokusunu tahrip ederek endoftalmitle sonuçlanabilir; ayrıca etkeni olduğu konjonktivit kötü prognozlu septisemi ve menenjite neden olduğu için dikkat edilmesi gerekir (65).

Eğer herhangi bir klinikte bir yenidoğanda dökümente edilmiş bir kan kültürüyle Pseudomonas varlığı tespit edilirse mutlaka o yenidoğan izole edilmeli ve klinikteki diğer yenidoğanların da kan kültürleri alınarak yayılımın ve olası bir endeminin önüne geçilmesi şarttır (66).

Pseudomonas suşlarının nekrotizan enterokolit olgularında da tespit edildiği vakalar mevcuttur (67).

### **Acinetobacter**

Acinetobacter gram negatif boyanma özelliğine sahip aerobik ve fermantasyon yapmayan bir basildir. Acinetobacterler hareketsizdir. Toprakta ve tatlı su kaynaklarında bulunurlar.

Hastane kaynaklı *Acinetobacter* endemileri yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde dökümente edildiğinde kültür sonuçlarına ve bu sonuçlara göre çalışılan antibiyogramlarda genellikle çok geniş antimikrobiyal direnç gösterdikleri için önemlidir. Bu antimikrobiyal direnç beta laktamlar dahil olmak üzere birçok ilaca karşı olmakla birlikte karbapenem gibi geniş etkili ilaçlara karşı da görülebilir (68).

### **Kandida**

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde özellikle çok düşük ağırlıklı (<1500 gram) yenidoğanları daha sık enfekte eder. *Candida albicans* enfekte yenidoğanlardan en çok izole edilen mantardır. *Kandida* ailesi hastane kaynaklı enfeksiyonların en fazla görülen etkenlerinden biridir.

*Kandida* insan derisinin, gastrointestinal sistemin ve genitoüriner sistemin doğal florasında yer alır. Doğum sonrasında vajinal mukoza ile temas eden yenidoğana doğum kanalından geçerken bulaş olur (69).

Venöz kateterizasyon gibi girişimsel medikal işlemler ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyoterapi hastane kaynaklı *kandida* endemileri için risktir (70).

*Kandida*'nın hif üretimi ana virülans faktörüdür. Proteinaz, fosfolipaz gibi üretebildiği enzimler, hidrofobik yapısı, yapışmayı ve bağlanmayı sağlayan yüzey molekülleri ve biofilm oluşumu patojenik potansiyelini arttıran diğer virülans faktörleri arasındadır (71).

Bu fırsatçı fungusun patojenitesi sırayla şu basamaklarla gerçekleşir: deri ve mukozal epitele bağlanarak kolonizasyon; epitelin doğal set görevi gören engelini penetre eder; lokal invazyon veya hematolojik yolla yaygın hastalık yapar (71).

Bu patojenez her zaman her yenidoğanda hastalığa sebep olmaz. Özellikle konak organizmanın bazı yüksek risklerinin de aynı zamanda bulunması şarttır. İnvazif kandidiyazis oluşumunu kolaylaştıran yenidoğanın yüksek riskleri yaygın ve yoğun *kandida* kolonizasyonu; preterm yenidoğan (özellikle < 28 Doğum Haftası); çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan (< 1500 gram); APGAR skorlaması ilk 5 dakika içerisinde en yüksek 5 olarak değerlendirilen yenidoğan; uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı; 3. kuşak sefalosporinlerin uzun süreli tedavilerin bir parçası olması; santral venöz, umbilikal kateter, endotrakeal entübasyon gibi girişimsel işlemler; 5 günden uzun süren total parenteral beslenme; 7 günden uzun süre uygulanan intravenöz lipid sıvıçözümleri; H2 blokerlerinin kullanımı; abdominal cerrahi; kardiyak cerrahi; majör ameliyatlar; spontan intestinal perforasyon; nekrotizan enterokolit; 7 günden uzun süren hastane ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatışları; steroid kullanımı; nötropeni ve hiperglisemidir (72).

Klinik olarak kandida türleri başta candida albicans olmak üzere orofarengeal kandidiyazise, oral kavitede pamukçuğa, diaper dermatitine, invazif fungal dermatite, kateter ilişkili yaygın enfeksiyonlara, kandidemiye, renal kandidiyazise ve merkezi sinir sistemi (MSS) kandidiyazisine sebep olur. En kötü prognozla seyreden ve mortalitesi yüksek olan enfeksiyonlar yaygın sistemik kandidiyazis ve MSS kandidiyazisidir (73).

## KLİNİK GÖRÜNÜM

Yenidoğanın erken sepsisinde de geç sepsisinde de bulgu ve semptomlar genel olarak hemen algılanamayan ve kesin olmayan nitelikte ve niceliktedir. Ancak bize sistemik bir enfeksiyon özellikle sepsis düşündürtecek ana bulguları başlıca yenidoğanın vücut ısısının değişkenliği, emmede azalma ve isteksizlik; emme refleksinin zayıflaması veya kaybolması, takipne, solunum sıkıntısı, yüzeysel solunum, hipotoni ve letarji olarak sıralayabiliriz (74).

Yenidoğanın erken ve geç sepsisinin fizik muayene bulguları sepsis etkeni mikroorganizmalara ve enfeksiyonların çeşidine göre farklılık gösterir. Aynı zamanda her hasta için ve hastalık için belirli mutlak fizik muayene bulguları ve semptomları bulunmaz.

Yenidoğan sepsisinin klinik görünümünü oluşturan bulgu ve semptomlar sistemik olarak sınıflandırıldı.

### Genel Değerlendirme

**Ateş:** Yenidoğanın vücut ısısının yüksekliği hipertermi olarak adlandırılır ancak birçok klasik pediatri kitabında ve yapılan araştırmalarda farklı değer aralıkları ve sınırları verilse de birbirine benzerlik gösterir. Eğer yenidoğanın vücut ısısı 35,5 °C altındaysa hipotermi, 37,7 °C üzerindeyse hipertermi kabul edilir ve yüksek oranda sepsis bulgusudur. Aynı zamanda bir yenidoğanın vücut ısısı kısa zaman dilimleri içerisinde hipotermi, normotermi ve hipertermi arasında dalgalanıyorsa bu vücut ısısı değişkenliği de gözden kaçırılmayacak kuvvetli bir sepsis göstergesidir. Uygulanan yeterli ve güçlü tedaviye ve destekleyici yaklaşımlara rağmen uzun süreli hipertermi (>37,7 °C) düzeylerinde sebat eden ateş viral enfeksiyon bulgusu açısından değerlendirilmelidir (3,11).

**“İyi görünmeme”:** Yenidoğanın ailesi veya yasal bakıcıları ile yenidoğanlara medikal hizmet sağlayan sağlık çalışanlarının yenidoğanı gördüğünde ilk izlenim olarak “bu bebek iyi değil!” yorumunda bulunmaları ne kadar öznel gözükse de aslında yenidoğan sepsisinin birçok

bulgu ve semptomlarını bütüncül bir şekilde değerlendirmiş olmalarından kaynaklıdır ve önemlidir (3,41,75).

**Ödem:** Yaygın olarak vücudun tamamında gözlenebileceği ve palpe edilebileceği gibi lokal olarak belirli vücut kısımlarında ve organ bölümlerinde de var olan ödem ve ödematöz yapılar enfeksiyonlar ve organ disfonksiyonları için değerli bir bulgudur (14,76).

**Fetal distres:** Doğum sırasında ve doğumdan hemen sonraki ilk müdahalede gözlenen bulgulardan en önemlisi yenidoğanın canlılığını ölçen APGAR skorlamasında ilk dakikaların düşük skorlanmasıdır. Özellikle zor doğumlarda ve normal spontan vajinal doğumlarda düşük APGAR skorlaması sepsise yatkınlığın artmış göstergesidir.

Doğum salonunda yenidoğanın ilk değerlendirilmesi yapılırken mekonyum ile boyalı olması da akut fetal distresi gösterir (11,38,76).

### **Kardiyovasküler Sistem**

Taşikardi yenidoğanın kalp atımlarının 160 atım/dk ile 180 atım/dk arasında olması veya 180 atım/dk'nın üzerinde bir atımın monitörize edilmesi veya muayene basamakları sırasında tespit edilmesidir (76).

Benzer şekilde bradikardi gözlenmesi, kalp atımlarının değerlendirildiği periferel nabızlarının hızı ve zayıflığı ile aritmi ve disritmi lehine atımlar sepsis bulgusu olabilir. Yenidoğanın postnatal persantil eğrilerine göre değerlendirilen kan basıncı hipotansif ise bu bulgu da önemlidir. Hipotansiyon konjenital kalp hastalıkları bulgusu olabileceği gibi aynı zamanda güçlü bir sepsis bulgusudur (76).

Periferel dolaşım bozukluğu kendini cutis marmorata olarak gösterebildiği gibi kapiller dolum zamanının 3 saniyenin üzerinde olması, solukluk, cildin nemli ve soğuk olması perfüzyonun bozulduğunun göstergesidir (76).

Üfürüm ve kalp ritminde üçüncü bir ses duyulması da sepsis lehine değerlendirilmelidir (3,11,41,75,76).

### **Solunum Sistemi**

Apne, dispne ve interkostal çekilmelerle, anormal göğüs hareketleriyle, burun kanadı solunumu ve diğer yardımcı solunum kaslarının kullanılmasıyla karakterize solunum sıkıntısı başta pnömoni nedenli sepsis olmak üzere konjenital kalp hastalıkları ve birçok ön tanı için önemlidir (11).

Takipne yenidoğanın 60 soluk/dk üzerinde solumasıdır ve tersi bradipne kadar değerli bir bulgudur.

Anormal solunum sesleri; raller, ronküsler ve inlemeli homurtulu solunum oskülte edildiğinde anlamlıdır (31).

Siyanoz akciğer kaynaklı olabileceği gibi konjenital kalp hastalıkları bulgusu da olabilir. Dispne, siyanoz ve solunum sıkıntısı olan yenidoğanın sepsis açısından değerlendirilmesi gerekir (77).

Mekanik ventilasyon ile solunumu sağlanan yenidoğanların eğer ventilatör ayarları yetersiz kalıyorsa sepsis açısından uyarıcı olmalıdır (31,34,78).

### **Sindirim Sistemi**

Yenidoğanın hiç beslenememesi, beslenmesinde azalma, emmede isteksizlik ve emme refleksinin kaybolması, beslenmeyi tolere edememe ve beslenme öncesi mide içeriğinin artıklarının tespit edilmesi, kusma, ishal, gaytada kan görülmesi, abdominal gerginlik, abdominal kitle palpasyonu, ileus, barsak anslarının inspeksiyonla fark edilecek ölçüde belirginleşmesi, hepatomegali ve splenomegali GİS in yenidoğan sepsisini gösteren bulgu ve semptomları arasındadır (3,31,76).

### **Deri**

Solukluk, peteşi, purpura, makülopapüler döküntü, püstül, eritem, ekzantem, nekrotik alanlar, omfalit, abse, sklerema, septik beneklenme, paronişya, cildin sertleşmesi, disemine intravasküler koagülasyon göstergesi koagülopati lehine cilt bulguları ve dehidratasyon göstergesi turgor azalması sepsis açısından önemlidir (11,33,76).

### **Merkezi Sinir Sistemi**

Azalmış aktivite, normal vücut postürünün kaybı, anormal moro refleksi, yenidoğan reflekslerinin alınamaması veya zayıflaması veya tek taraflı alınması, hipotoni, letarji, irritabilite, huzursuzluk, tiz sesle durdurulamayan ağlama, iniltili ağlama ve inleme, uyanıklık seviyesi, uykuya meyil ve tepkiselliğin, spontan hareketlerin azalması, konvülziyon, titreme, ense sertliği ve fontanelin dolu olup bombeleşmesi özellikle menenjit ve ensefalit kaynaklı sepsis açısından yol göstericidir (3,31).

### **Hematolojik Sistem**

Sarılık ciddi hemoliz (özellikle direkt hiperbillirubinemi) göstergesi olmakla birlikte üriner sistem enfeksiyonlarında gözlenebilen bir bulgudur. Kan numuneleri alınan periferik alanlarda kanamanın durdurulamaması, deride ve mukozal membranlarda kanama alanları mutlaka sepsis lehine değerlendirilmelidir (33,75).

### **Üriner Sistem**

Oligüri ve anüri sepsis bulgusu olabilir (3).

### **Kas – İskelet Sistemi**

Psödoparalizi, kemik ve eklemlerde ve çevresindeki dokularda ödem ve eritem varlığı fokal enfeksiyonun sepsise dönüşüm süreci açısından bilgi vericidir (3,11,75).

## **LABORATUVAR BULGULARI**

Yenidoğan erken ve geç sepsisinin tanı süreci ayrıntılı maternal anamnez ile başlar. Sonrasında yenidoğanın ayrıntılı sistemik fizik muayenesi yapılır. Bu değerlendirmeler sonucunda elde edilen bulgu ve semptomlar önemli ölçüde tanı sürecini ilerletse de sepsisin laboratuvar bulgularıyla desteklenmesi gerekir. Bu bulgular içerisinde ‘tanı koydurucu’, ‘altın standart’ ve ‘patognomonik’ gibi tanımlamalar alacak kadar kesinlik içerisinde sepsis tanılama sürecini tamamlayıcı öğeler olması hem medikal hizmet sağlayan sağlık çalışanının görevini pratikleştirir hem de sağlık hizmeti alan yenidoğana etkin ve kaliteli bir tedavi uygulanabilmesi için tanı sürecini eksiksiz ve hızlı bir şekilde sonlandırır.

Kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, yara yeri, derin trakeal aspirat kültürleri sepsis etiyojisinde mikroorganizmaların tanımlanması için optimal düzeyde fayda sağlar (79).

Beyin omurilik sıvısının numunelerinden kültür için ekim yapılabildiği gibi gram boyama yapılarak direk bakı ile hücre sayımı ve hücre tiplendirmesi de ortaya çıkarılır. Aynı zamanda beyin omurilik sıvısından çalışılan glukoz ve protein gibi biyokimyasal belirteçler tanı sürecinde aydınlatıcı sonuçlar verir (79).

Tam kan sayımı ile artmış veya azalmış lökosit sayısının tespit edilmesi ve lökosit sınıflarının kantitatif değerleri tanısal süreçte önemlidir. Özellikle sepsiste lökositlerin immatür formlarına kayması söz konusudur. Lökositoz ve lökopeni ne kadar sepsis lehine bulgular olarak değerlendirilse de immatür ve total lökosit sayımı oranı yenidoğan sepsisinin en iyi

göstergesidir. Trombositopeni sistemik bakteriyel ve viral enfeksiyon bulgusu olarak karşımıza çıkar (80).

Hiponatremi gibi birçok elektrolit dengesizliği metabolik asidoz, hipoglisemi, özellikle hiperglisemi sistemik enfeksiyon ve sepsis açısından anlamlıdır (80).

Mikroorganizmalara özel PCR ve 16s ribozomal DNA ile moleküler boyutta tanı konulur (81).

Akut faz reaktanlarından c-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı ve prokalsitonin biyokimyasal belirteçler olarak yaygın yangısal süreci gösterir (79).

### **Kan Kültürü**

En önemli tanısal belirteçlerden biri kan kültürüdür. Mutlaka herhangi bir antibiyotiği ampirik başlamadan önce kan kültürü alınmalıdır. İyileşme göstermeyen veya kötüleşen genel durumu bozulan yenidoğandan mutlaka mükerrer kan kültürü alınmalıdır. Teknolojik imkanlar ne kadar gelişmiş olursa olsun kültür en erken 12 – 24 saat içinde sonuçlanır. Özellikle kan kültürü için gerekli olan numune miktarı en az 1 ml olmalıdır (82).

Enfekte yenidoğanların kan kültürlerindeki üreme ve miktarın sayısal olarak anlamı kandaki bakteriyeminin bir göstergesidir. Bir Koagülaz Negatif Staphylococcus enfeksiyonu olan yenidoğandan alınan kan kültüründe yüksek miktarda bakteriyemi belirlenmişse enfeksiyonun varlığını kuvvetli oranda desteklerken eğer kültür sonucu bakteriyemi düşük sayıda gösteriliyorsa bu netice daha çok kontaminasyon lehinedir (83).

Kan kültürü numunesi için alınacak örnek miktarı istenilenden az dahi olsa yenidoğan sepsislerindeki bakteriyeminin güvenilir bir şekilde belirlenmesi mümkündür. Karşıt değerlendirme olarak da aynı şey geçerlidir; eğer bir kan kültürü negatif gelmişse bu sonucun yanlışlığı çok düşük olsa da enfekte yenidoğanın bakteriyemisinden artık söz edilemez. Klinikler arası yaklaşımlar farklılık gösterse de kan kültürü örnekleme belli aralıklarla yenidoğanın farklı yerlerinden alındığında tanısal kesinliği değiştirmez. Ancak özellikle santral yollardan alınan kan kültürü numuneleri kontaminasyona daha fazla sebep olacağı için eş zamanlı olarak mutlaka periferden farklı yerlerden de kan kültürü örnekleme yapılmalıdır (84).

Kan kültürleri yenidoğanın erken ve geç sepsisine sebep olan bütün patojen mikroorganizmalar için kültür sonucunda üreme olsun ya da olmasın mutlak surette yol göstericidir (80).

Kan kültüründe 48 saat içerisinde üreme olması %96 oranında anlamlıyken 72 saat içerisinde üreme olması bu doğruluk oranını %97-99'a kadar çıkarır. 72 saatten daha uzun süren üreme sonucu pozitif olan kan kültürü örnekleri genelde kontamine olmuş numunelerdir (85).

Enfekte yenidoğanlarda etken mikroorganizma gram negatif bakterilerse bakteriyemi yoğunluğu oldukça fazladır. Bu nedenle gram negatif bakterilerin kültürlerindeki üreme daha hızlı sonuçlanır. Bakteriyemi ne kadar yoğunsa üreme süresi de o kadar hızlıdır.

Kan kültüründe polimikrobiyal üreme olması kontaminasyon düşündüreceği gibi eğer uyumlu ve güvenilir bir sonuçsa yüksek mortalite riski olan ciddi sepsisi de gösterebilir. Kan kültürü sonuçlarında kontaminasyon yorumlanırken kültür için örnek alınan kaynağın doğal flora elemanları göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin cildin Koagülaz Negatif Staphylococcus ve kandida için doğal flora özelliği taşıdığı için kontaminasyona sebep olduğu unutulmamalıdır (86).

### **Lomber Ponksiyon**

Beyin omurilik sıvısının mikroskopik direk bakı incelemesi, biyokimyasal belirteçlerinin çalışılması ve kültür ekiminin yapılması için menenjit ensefalit ön tanısıyla takip edilen yenidoğanlardan lomber ponksiyon yapılmalıdır. Lomber ponksiyon (LP) ile BOS nın hızlı bir gram boyamasının yapılması antibiyoterapi seçimine yardımcı olur (87).

Postnatal 72 saatini doldurmamış semptomatik yenidoğanların %1 – 2' si menenjit olabileceği gibi menenjit olanların bir kısmında kan kültüründe üreme olmaz. Bu sebeple LP yapılmalı ve değerlendirilmelidir (87).

Menenjit etkeni bir mikroorganizmanın kan kültüründe üremesi pozitifse LP yapılması ve antibiyoterapiye BOS nın değerlendirilmesiyle yön verilmesi gerekir (3,87).

### **İdrar Kültürü**

Yenidoğan geç sepsisinde üriner sistem enfeksiyonunun en sık rastlanılan hastalıklardan biri olması nedeniyle geç sepsis taraması yapılacak bir yenidoğandan mutlaka idrar kültürü alınmalıdır. Diğer taraftan ise yenidoğanın erken sepsisine nadiren üriner sistem enfeksiyonları neden olduğu için birçok klinikte idrar kültürü rutin olarak alınmaz (88).

Yenidoğanın geç sepsisinde üriner sistem enfeksiyonu yaklaşık %0,1 – 1; düşük doğum ağırlığına sahip yenidoğanlarda ise %10 oranında eşlik eder. Yenidoğanın erken sepsisinde üriner sistem enfeksiyonu nadiren görülse de idrar kültürü pozitifliği daha da nadirdir ve bu idrar kültürü pozitifliği üriner sistem enfeksiyonu göstergesi değil; daha çok mevcut başka bir enfeksiyon odağının yayılması ve bir şekilde renal atılımını gösterir. Geç sepsis şüphesiyle

hospitalize edilen bir yenidoğana idrar kültürü yapılmadan ampirik antibiyoterapi başlanırsa bir yapısal üriner sistem anomalisinin varlığı gözden kaçabilir (33).

İdrar kültürü torba yapıştırılarak, üretral kateterizasyon ile veya suprapubik aspirasyon ile elde edilir. Üretral kateterizasyon ile alınan numunelerin kontamine olma oranı suprapubik aspirat yöntemininkine göre daha fazladır. Ancak en fazla kontaminasyon torba yapıştırılarak elde edilmeye çalışılan örnekleme sırasında gerçekleşir. Suprapubik aspirat işlemi yenidoğanın diğer yöntemlere kıyasla daha fazla acı duymasına sebep olur (89).

### **Endotrakeal Aspirat**

Uzun süreli endotrakeal tüp ile mekanik ventile edilen hastaların trakeal aspiratının pozitif olması yenidoğanın geç sepsisine neden olmak zorunda değil; endotrakeal kolonizasyon hasta bebeklerde olabileceği gibi tamamen sağlıklı bebeklerde de görülebilir. Ayrıca yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde erken veya geç sepsis nedeniyle takip edilen yenidoğanların trakeal aspiratlarından elde edilen mikroorganizmalar kan kültürlerinde üreme olan etkenlerle çok zayıf bir uyum gösterir (90).

Ev tipi ventilatör kullanan trakeostomili hastalar ve uzun süre yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon uygulanan yenidoğanlardan alınan trakeal aspiratlar eğer ciddi virülan etki gösteren ya da çoklu ilaç direncine sahip mikroorganizmaların (Pseudomonas, Acinetobacter gibi) varlığını işaret ederse mutlaka antibiyoterapiye yön verecek değerli veriler elde edilmiş olur (91).

Klinik olarak enfekte olmayan örneğin pnömonisi olmayan bir yenidoğanın trakeal aspirat örneklemesinde kolonizasyon olması tedavi başlanmasını gerektirmez (91).

### **Lökosit Sayısı**

Yenidoğan erken ve geç sepsisi için en iyi iki gösterge erken dönem nütropenisi ve immatür nötrofillerin total nötrofillere oranıdır (I:T) (92).

Postnatal 72. saatini doldurmamış ve asfiksisi olmayan ama solunum sıkıntısı olan yenidoğanların erken ve geç sepsisinde nütropeni %84 oranında görülürken; immatür nötrofilin total nötrofile oranının 0,2 ye eşit ve 0,2'den büyük olması da %82 olarak saptanmıştır (92).

### **Trombositler**

Trombositopeni yenidoğanda trombosit sayısının  $150000 \times 10^6/L$  altında olması olarak tanımlanır. Yenidoğan erken ve geç sepsislerinde ciddi trombositopeni görülebilir; trombosit değerleri  $50000 \times 10^6/L$  altında izlenir. Geç başlangıçlı ve ciddi trombositopenilerde

yenidoğanlara gram negatif ve gram pozitif etkili antimikrobiyal tedavi başlanmalı ve ayrıca ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir (93).

### **Akut Faz Reaktanları**

Serum c – reaktif protein (CRP) karaciğerden üretilen ve enfeksiyöz olsun ya da olmasın bütün yangısal süreçler de artış gösteren önemli bir biyokimyasal belirteçtir. Özgül olmayan bir belirteç olmasına rağmen doku hasarıyla birlikte 6 – 8 saat içerisinde üretilen ve yarılanma ömrü 19 saat olan bir akut faz reaktanıdır (94).

Normal CRP serum seviyeleri yenidoğan sepsisini dışlamaz; çünkü CRP testinin sensitivitesi oldukça düşüktür. Yenidoğan erken ve geç sepsisi için serum CRP seviyelerini mutlaka diğer biyokimyasal testler ile birlikte değerlendirip sepsis tanısını kuvvetlendirerek karar almak gerekir. Sadece CRP değerlerini temel alarak yenidoğan sepsisi tanısına varmak ve antibiyoterapiye başlamak enfeksiyonu olmayan birçok yenidoğana gereksiz yere antimikrobiyal tedavi uygulanmasına sebep olacaktır. Böyle bir durumda antibiyoterapi başlanmadan önce mutlaka alınmış olan kültür sonuçlarının değerlendirilmesi ve kültüründe üreme olmayan yenidoğanların antibiyoterapilerinin sonlandırılması zararı en aza indirir. Serum CRP düzeylerinin artışı enfeksiyon dışı birçok yangısal sürece bağlı olarak artar. Altın standart üreme olmayan kan, idrar ve BOS kültürü ile antibiyoterapiyi sonlandırmakken kliniklerdeki yaygın kullanımından ötürü yeterli düzeyde kanıt bulunmamasına rağmen serum CRP seviyelerinin düşmesi uygulanan antibiyoterapinin ne zaman sonlandırılacağına dair kullanılan bir belirteç haline geldi (79,80,81).

Prokalsitonin kalsitonin öncülü ve kalsiyum hemoastazında yer alan bir peptid hormondur. Tiroidin parafoliküler hücrelerinden ve akciğer ve barsakların nöroendokrin hücrelerinden üretilerek dolaşıma salınır (95).

Serum prokalsitonin seviyesi endotoksinler ve diğer bakteriyel ürünler gibi yangısal uyaranlara tepki olarak hızlıca yükselir. Prokalsitonin bu nedenle yenidoğan erken ve geç sepsisi için önemli bir biyokimyasal belirteçtir (95).

Şüpheli yenidoğan sepsisi olgularında rutin olarak serum prokalsitonin ölçümü önerilmese de kültür sonucundan bağımsız olarak klinik sepsis kabul edilen muhtemel yenidoğanın erken ve geç sepsisinde yüksek serum prokalsitonin değerleri antimikrobiyal tedavi başlanması için güçlü bir gösterge olarak kabul edilir (96).

## **Sitokinler**

Yenidoğanın erken ve geç sepsisi için sitokinler de enfeksiyon göstergesi olan diğer biyokimyasal testlerle birlikte kullanılmaktadır. İnterlökin (IL) – 1B, IL – 6, IL – 8, IL – 10, IL – 12 ve tümör nekrozis faktör (TNF) –  $\alpha$ ; yeni sitokinlerden rezistin, visfatin ve kalprotektin de sepsis tarama ve tanı sürecinde faydalanılan belirteçlerdendir (97,98).

IL – 6 yenidoğanın erken ve geç sepsisinin tanısında önemli bir belirteç olsa da özellikle yenidoğanın geç sepsisinde diğer biyokimyasal belirteçlere göre sensitivitesi ve negatif belirleyicilik değeri en yüksek olan göstergedir. Bu demek değildir ki IL – 6’ nın tek başına yenidoğan sepsisi için kullanılması yeterlidir. Aksine IL – 6’ nın diğer yenidoğan sepsisi tarama belirteçleriyle birlikte tanı sensitivitesi ve spesifitesini arttırmak için kullanılması daha doğrudur (98).

## **Hücre Yüzey İşaretleyicileri**

Medikal teknolojilerin hızlı gelişimiyle birlikte akım sitometri tekniğindeki ilerleme birtakım hücre yüzeylerinde bulunan işaretleyicilerin varlıklarının klinik kullanımdaki yararlarının araştırmalara konu olmasını sağlamıştır. Özellikle bu hücre yüzey işaretleyicilerinden CD64 ve CD11b’ in yenidoğan sepsisinin tanı sürecinde önemli etkileri olduğu ortaya çıkarılmıştır. Nötrofillerin üzerinde bulunan CD64 hücre yüzey işaretleyicisinin yenidoğanın erken klinik sepsisindeki sensitivitesi %96 ve yenidoğanın kanıtlanmış geç sepsisindeki spesifitesi % 95 olarak gösterilmiştir (99).

CD64 testinin yenidoğan sepsisi için etkinliği ne kadar yüksek olsa da ciddi maddi külfeti ve pahalı uzman donanımına gereksinimi nedeniyle kullanımı araştırmalar haricinde günlük klinik pratiğinde sınırlıdır (3).

## **Moleküler Testler**

Yenidoğan sepsisi tanısı ve tedavisi için kullanılan kültürler günler süren işlemler sonrasında neticelenir. Ancak moleküler testlerin yaklaşık 12 saat içerisinde sonuçlanması kültür sonuçlarının gecikmesi karşısında bir üstünlük sağlar. Buna rağmen moleküler testlerin yenidoğan enfeksiyonlarının tanısında tek başına rutin olarak kullanılmasını sağlayacak yeterli sensitivitesi ve spesifitesi yoktur. Moleküler testler patojen mikroorganizmaları iki temel ilke doğrultusunda tespit eder. Bunlar hibridizasyon ve amplifikasyondur. Hibridizasyon işlemine örnek olan “fluorescence in situ hybridization (FISH)” yönteminin yenidoğan sepsisi tanı süreci için yeterli çalışması olmamasına rağmen amplifikasyon işlemine örnek olan “polymerase chain reaction (PCR)” yöntemi kliniklerde özellikle belirli patojen mikroorganizmaların

yenidoğan sepsisi tanısında tespit edilmesi için kullanılmaktadır. PCR mikroorganizmaların genomlarında bulunan özel bölgeleri hedef alarak özellikle tanısal süreçte netice verecek işlemlerle etkenlerin belirlenmesini sağlar. Örneğin “Broad – range” PCR bütün bakterilerin iyi korunan özellikli genom bölgelerinde bulunan 16s ribozomal RNA’yı hedef alır. Eş zamanlı PCR ise korunmuş belirli genom bölgelerindeki kalıpları hedef alarak eş zamanlı monitörize edilmesini sağlar. “Multiplex” PCR birçok mikroorganizmanın özellikli genlerinin eş zamanlı hedef alınması temelinde çalışır. Tür ve cins spesifik PCR testleri ise bazı bakterilerin ve fungusların belirlenmesinde özel olarak kullanılır (100).

Proteomik temelli mikroorganizma tanımlanmaları ve gen ekspresyonlarının ayırt edici profillerinin çıkarılması yenidoğan sepsisi tanı sürecinde kullanılması öngörülen ve üzerinde en yeni çalışmaların yapıldığı yöntemlerdendir (101).

## **TEDAVİ**

Yenidoğan sepsisinde akılcı antibiyotik kullanımı küresel çapta bütün kliniklerde çoklu antibiyotik dirençli yenidoğan enfeksiyonlarına bağlı mortaliteyi azaltacaktır. Antibiyotik direncinin başta gelen nedeni uygunsuz antibiyotik seçimi ve etkin tedavi süresinin sağlanamamasıdır. Antibiyotik direnci yenidoğan mortalitesini arttırmakla beraber çoklu ilaç direncine bağlı tedavi edilemeyen enfeksiyonlara ve yayılmasına, yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki yatış sürelerinin uzamasına neden olmaktadır (102).

Hekimler yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takip edeceği her bir yenidoğan için antibiyotik tedavisinin gerekliliğini, başlangıç nedenini, uygun dozu ve tedavi süresini planlayarak tedaviye başlamalıdır (102).

Yenidoğanın erken ve geç sepsisinden şüphelenildiğinde ayrıntılı anamnez alınarak bütün risk faktörleri ve özellikle maternal hastalık durumları değerlendirilir. Solunum sıkıntısı, emmede zorluk, ateş, spontan hareketlerde azalma, cilt değişiklikleri gibi sepsis lehine bulgu ve semptomları olan yenidoğanların ayrıntılı sistemik fizik muayeneleri yapılır. Hospitalize edilen yenidoğanın erken ve geç sepsis ayrımı yapılarak istenilen tetkikler özellikle kan kültürü, idrar kültürü ve gerekirse BOS kültürü sonucu takip edilirken ampirik antibiyoterapiye başlanır (11).

Term yenidoğanların erken sepsisinde ampirik ampisilin 150 mg/kg/doz intravenöz (i.v.) yolla her 12 saatte bir ve gentamisin 4 mg/kg/doz i.v. her 24 saatte bir standart olarak başlanır. Böylelikle GBS ve diğer streptokoklar, enterokoklar, Listeria, E. Coli ve diğer gram negatif basillere karşı bakterisidal etkinlik sağlanmış olur. Bu tedavi bakteriyemi için 10 gün

uygulanmalıdır. Alınan BOS örnekleme sinin kimyasal belirteçleri, kültürü ve mikroskopik direk bakı incelemesiyle kanıtlanmış menenjit enfeksiyonunda MSS'ye geçişi iyi olan 3. kuşak sefotaksim veya karbapenem de tedaviye eklenmelidir. GBS ve menenjit enfeksiyonları için tedavi süresi 14 gün; komplike enfeksiyonlar için 21 – 28 gündür (3,11).

Kültür negatifliği en az 48 saat devam eden ve yenidoğanın genel durumu iyi olup sepsis bulgularının tamamı gerilirse tedavi sonlandırılabilir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takip edilen çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlara santral venöz kateter gibi girişimsel uygulamalar yapılmışsa veya uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı varsa sistemik kandida enfeksiyonu açısından ampirik antifungal tedavi olarak amfoterisin başlanabilir (103).

Uygulanacak kesin tedavi enfeksiyona etken olan patojen mikroorganizmanın tanımlanmasıyla şekillenir. Kültür sonucuyla kanıtlanmış sepsis için tedavi süresi 10 günken, menenjit, osteomyelit, septik artrit gibi farklı enfeksiyon odakları varsa tedavi süresi uzatılabilir ve antibyoterapi gözden geçirilerek değiştirilebilir (3,11,104).

Kan kültüründe üreme olmayan ancak sistemik enfeksiyon bulguları devam eden yenidoğanlar için tedavi süresi 5 – 10 gündür (13).

Antibiyotik seçimi basamak tedavisi ile belirlenmeli ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksinim halinde kullanılabilereği öngörülerek ileri basamak tedavi için bu seçenekler bekletilmelidir (11,104).

Endotrakeal salgılardan, deriden ve mukozalardan kolonizasyonu gösterilen fakat klinik olarak enfeksiyon bulguları olmayan yenidoğanlar için antibiyotik başlanmamalıdır (3,104).

Yenidoğanın geç başlangıçlı sepsisi için kan kültüründe Koagülaz Negatif Staphylococcus üremesi varsa vankomisin ve teikoplanin ilk seçenektir. Fakat bu antibiyotiklerin yaygın kullanımı hastane kaynaklı vankomisin dirençli enterokok ve çoklu ilaç dirençli gram negatif enfeksiyonlara sebep olabilir (11).

Yenidoğanın geç sepsisi için başlangıç tedavisi olarak vankomisin ve gentamisin kullanılırsa hem gram pozitif hem de gram negatif bakteriler hedeflenir. Geç başlangıçlı sepsis için ampirik tedaviye yanıt yoksa ve yenidoğanın genel durumu bozulmuşsa (hipotansiyon, akut solunum yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon vb.) MRSA'dan şüphelenilmeli alınan kültür sonuçlanıncaya kadar vankomisin başlanmalıdır (3,11,13).

3. ve 4. kuşak sefalosporinler (sefotaksim, seftriakson, sefepim vb.) Listeria enfeksiyonlarında etkisizdirler; artmış antibiyotik direncine neden olmalarından ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sistemik invazif kandidiyazise yatkınlık oluşturmalarından dolayı da tercih edilmezler (3,30,104).

Sefalosporinler yalnızca, gonokokkal hastalıklarda (neonatal konjonktivit vb.); kültürle kanıtlanmış gram negatif etkenli menenjitlerde ve böbrek yetmezliği nedeniyle aminoglikozit kullanımını kontraendike olan erken ve geç sepsis tedavisinde kullanılır (3,11,13,104).

Seftriaksonun kernikterus riskini arttırması, billirubin metabolizmasını bozması ve safra çamuru yapması nedeniyle yerine sefotaksim tercih edilir (3,11,33).

Gram negatif bakteri etkenli yenidoğanın geç sepsisi içinse piperasilin/ tazobaktam tercih edilir. Özellikle mortalitesi yüksek olan Pseudomonas ve anaeroblara karşı da etkilidir. Ayrıca klinik bulgular, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile kanıtlanmış nekrotizan enterokolit için de kullanılır (3,11,104).

Karbapenem sınıfı antibiyotikler (meropenem, imipenem vb.) özellikle geniş spektrumlu beta laktamaz üreten gram negatif etkenli enfeksiyonlar için kullanılır (3,11).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ocak 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'nde sepsis tanısı alan 105 yenidoğan ve sağlıklı 75 yenidoğan üzerinde yapıldı.

Yenidoğan sepsisli olguların ve sağlıklı kontrol grubu olgularının kayıtları retrospektif olarak çıkarıldı.

Çalışmamızın 2017/11/01/11 numaralı Namık Kemal Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onay kararı ekte sunuldu.

Gebelik haftasına göre 38 doğum haftasının üzerinde ve 42 doğum haftasının altında olan, doğum haftasına göre uygun doğum ağırlığına (10. percentil ve 90. percentil eğrileri arasında) sahip ve doğum ağırlığı 2500 gramın üzerinde tartılan, klinik olarak yenidoğan sepsisi bulguları ve semptomlarının yanında en önemlisi kan kültüründe üreme olan, laboratuvar bulgularında hematolojik ve biyokimyasal belirteçleri enfeksiyon lehine tespit edilen olgular yenidoğan sepsisi olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi.

38 doğum haftasının altındaki preterm yenidoğanlar ile 42 doğum haftası üzerindeki postterm yenidoğanlar, doğum ağırlıklarına göre 10. percentil altında olan doğumsal yaşına göre küçük ve 90. percentil üzerinde kalan doğumsal yaşına göre büyük veya doğum ağırlığı 2500 gramın altında olan yenidoğanlar, eşlik eden herhangi bir konjenital malformasyonu, kardiyak anomalisi, metabolik hastalığı olan yenidoğanlar, kan kültüründe ve diğer kültürlerinde üreme olmayan sadece klinik sepsis tanımlamasına uyan fizik muayene ve laboratuvar bulguları ve semptomları olan yenidoğanlar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Çalışmadaki kontrol grubu yenidoğan sepsisi klinik bulguları ve semptomları olmayan, laboratuvar bulgularında enfeksiyon belirteçleri negatif olan, doğum haftası ve cinsiyetleri uyumlu, anne yanında takip edilen 75 sağlıklı yenidoğandan oluşturuldu. Kontrol grubundaki sağlıklı yenidoğanların 40'ı kız (% 53,3), 35'i erkek (% 46,7); sepsis tanısı alan yenidoğanların 47'si kız (% 44,8), 58'i erkekti (% 55,2).

Sepsis tanılı yenidoğanların yaşları 38 – 41 gebelik haftası arasında, kontrol grubundaki sağlıklı yenidoğanların yaşları ise 38 – 40 gebelik haftası arasındaydı.

İlk 3 gün içerisinde klinik bulguları ve biyokimyasal belirteçleriyle enfeksiyon tespit edilen yenidoğanlar erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi, 3. günden sonra enfeksiyon tespit edilen hastalar geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi olarak tanımlandı. Sepsis tanısı alan olguların 68' i (% 64,8) erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi, 37' si (% 35,2) geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi olarak kabul edildi.

Kontrol grubundaki ve sepsis grubundaki bütün yenidoğanlar Freely EBSC-20 marka ve modellenmiş dijital bebek tartı cihazı ile tartılıp vücut ağırlıkları belirlendi.

Yenidoğan sepsisi risk faktörlerini göz önünde bulundurarak çalışmaya dahil edilen yenidoğan erken ve geç başlangıçlı sepsis olgularının annelerinde doğumdan önceki son üç ayda ürogenital enfeksiyon, peripartum ateş, erken membran rüptürü varlığı ve kaç saat sürdüğü; doğumun steril olmayan ve sanitasyonu iyi sağlanamamış bir ortamda gerçekleşmiş olması; tıbbi geçmişinde önceki doğumlarında miad öncesi erken doğumların varlığı da sorgulandı.

Yenidoğanın erken ve geç başlangıçlı sepsisi tanısı alan olgulara ayrıca pnömoni ve menenjit enfeksiyonlarının eşlik edip etmediği belirlendi.

Çalışmamızdaki olgular ayrıca doğum şekillerine göre normal spontan vajinal doğum ve sezaryen doğum olarak ikiye ayrılarak doğum şekli bir kriter olarak araştırıldı.

Yenidoğan fizik muayenesinde emmede güçsüzlük, ağlamada zayıflık, yenidoğan reflekslerinin azalması veya kaybolması, letarji, hipotoni, irritabilite, apne, siyanoz, inlemeli solunum, yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı anormal çekilmeli solunum, taşipne, taşikardi, kapiller dolum zamanının uzaması, kusma, ishal, abdominal gerginlik, abdominal bölgede renk değişikliği, hipotermi, hipertermi, sarılık, konvülsiyon, ön fontanelde pulsasyon veya ön fontanelin kabarıklığı ile çöküklüğü, cutis marmorata ve ciltte makülopapüler döküntü yenidoğan sepsisini destekleyen çeşitli sistemik bulgular ve semptomlar olarak not edildi.

Yenidoğan sepsisi tanısı alan hastaların klinik bulguları menenjit ile uyumlu olanlardan lomber ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısının mikroskopik direk bakı incelemesinde

postnatal yaşı 7 gün ve altında olan yenidoğanlarda  $3/\text{mm}^3$ , ün üzerinde, postnatal yaşı 8 günün üzerinde olan yenidoğanlarda  $2/\text{mm}^3$ , ün üzerinde lökosit sayımı olanlar; biyokimyasal laboratuvar incelemesinde postnatal yaşı 7 gün ve altında olan yenidoğanların 78 mg/dL ve postnatal yaşı 8 günün üzerinde olan yenidoğanların 57 mg/dL üzerinde BOS proteini olanlar; postnatal yaşı 7 gün ve altında olan yenidoğanların 50 mg/dL ve postnatal yaşı 8 günün üzerinde olan yenidoğanların 52 mg/dL normal değerleri olarak belirtilen BOS glukozunun eş zamanlı bakılan kan glukozuna oranı %50 nin altında olanlar menenjit olarak kabul edildi (30).

Yenidoğan menenjiti nedeniyle tedavi edilen hastaların hiçbirinde yenidoğan menenjiti tanısında altın standart yöntem olan BOS kültüründe üreme saptanmadı.

Sepsisli olguların hasta dosyalarından ulaşılan klinik kayıtlarında dispne, solunum yetmezliği gibi semptomlara eşlik eden yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve her iki akciğerin eşit havalanmaması; bilateral veya unilateral ral ve ronküs oskültasyonlarıyla birlikte radyolojik olarak tek yönlü akciğer grafilerinde pnömonik infiltrasyon, konsolidasyon tespit edilen hastalar pnömoni olarak değerlendirildi.

Yenidoğanın pnömonisi tanısı konusunda uzlaşma olmasa da kan kültüründe pnömoni etkenlerinin gösterilmesi; radyolojik akciğer görüntülemelerinde düzensiz, asimetric, lokalize infiltrasyonların görülmesi; CRP, lökosit sayılarındaki anormallik, trombositopeni gibi destekleyici hematolojik ve biyokimyasal belirteçlerin bulunması; özellikle plevral efüzyonun tespit edilmesi bunun yanı sıra ampiyem, pnömosel gibi tanımlayıcı bulguların varlığı; eğer yenidoğan mekanik ventilasyon ile takip edilecekse endotrakeal entübasyonun erken döneminde alınan trakeal aspirat numunelerinin kültür pozitifliği ile pnömoni tanısı ve ayırıcı tanısı yapıldı (75,105).

Yenidoğan sepsisli ve sağlıklı kontrol grubundaki olgulardan 2-3 cc venöz kan K2E EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit) içeren hemogram tüpüne alındı. Hemoglobin, hematokrit, trombosit, lökosit, nötrofil, lenfosit, MPV ve diğer hemogram belirteçlerinin tespiti için HORIBA Medical Pentra Dx Nexus (210 PNX 0120 seri numaralı) ve ABX Pentra Dc 120 (202 PDX 1278 seri numaralı) otomatik kan belirteçlerinin sayımı cihazları kullanıldı.

Total lökosit sayısının normal aralığının üst değeri ve bu değer üzerinde lökositoz ile yenidoğanın sepsisi için anlamlı kabul edilen değerler postnatal 0 – 3 günlük yenidoğan için 35 000/uL, postnatal 4 – 9 günlük yenidoğan için 21 000/uL, postnatal 10 – 14 günlük yenidoğan için 20 000/uL, postnatal 15 – 30 günlük yenidoğan için 19 500/uL üzeridir. Total lökosit sayısının normal aralığının alt değeri ve bu değer altında lökopeni ile yenidoğanın sepsisi destekleyici değerler postnatal 0 – 3 günlük yenidoğan için 9 000/uL, postnatal 4 – 9 günlük

yenidoğan için 5 000/uL, postnatal 10 – 14 günlük yenidoğan için 5 000/uL, postnatal 15 – 30 günlük yenidoğan için 5 000/uL altıdır (106).

Trombosit sayısının yenidoğanın sepsisi için anlamlı olarak değerlendirildiği trombositopeni sınırı tüm yaşlar için 150000/uL altı olarak kabul edildi (106).

Sepsis tanılı yenidoğan olgularında akut faz reaktanı olarak CRP için 2-3 cc venöz kan CAT (Serum Sep Clot Activator) kuru biyokimya tüpüne alındı. Alınan numunelerden ROCHE cobas 8000 (1944-07 seri numaralı) cihazında uygun kitler kullanılarak immunotürbidimetrik yöntemle otomatik olarak CRP düzeyleri belirlendi.

Hemogram ve CRP düzeyleri sepsis kabul edilen yenidoğanlardan antibiyotik tedavisi başlamadan 1. günde ve tedaviye cevabın değerlendirildiği 3. günde alındı. Kontrol grubu sağlıklı yenidoğanların da 1.gün ve 3. gün hemogram ve CRP değerlerine bakıldı. CRP nin yenidoğanlar sepsisi için anlamlı kabul edilen üst değeri 9 mg/L ve üstü olarak belirlendi (107).

Çalışmamızda sepsis kliniğine sahip ve diğer yardımcı laboratuvar bulgularının enfeksiyonu desteklediği olguların erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsisli yenidoğan olarak tanımlananların kan kültürü sonuçlarında üreme olmuştur. Kan kültürü için hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan yenidoğanlardan sterilizasyona dikkat edilerek uygun şartlarda antibiyoterapi başlanmadan venöz yoldan numuneler alınmıştır. Venöz yoldan alınan 1 – 2 mL kan örnekleri BD BACTEC Peds Plus kültür vasatlarını içeren şişelere konuldu. Kültür vasatları B – D marka BACTEC FX 200 modeli (FT 8273 seri numaralı) hemokültür cihazında 7 gün boyunca bekletildi. Bu süre zarfında üreme olduğu tespit edilen numunelere gram boyaması da uygulanarak tam identifikasyonu yapıldı.

Erken membran rüptürü tanısıyla takip edilen gebelerin doğum eylemi gerçekleşene kadar geçen süre zarfında membran rüptürü saat olarak belirtildi.

Çalışmada elde edilen bulgularının değerlendirilmesi ve istatistiksel verilerinin analizi IBM SPSS Statistics v.20 (New York, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerden ortalama hesabı, standart sapmaların belirlenmesi ile birlikte ikili grupların karşılaştırılmasında t testi ve nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde ve ileri derecede istatistiksel olarak anlamlılık  $p < 0.01$  seviyesinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma Ocak 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında sepsis tanısı alan 105 yenidoğan ve 75 sağlıklı yenidoğan bebeğin geriye dönük tıbbi dosya kayıtları incelenerek demografik verileri ve laboratuvar bulgularına ulaşılarak çalışma planlandı.

Çalışmadaki tüm olguların 87' si kız (% 48,3) ve 93' ü erkek (% 51,7) cinsiyetinden oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen yenidoğan sepsisi olgularının 68' i (%64,8) erken başlangıçlı sepsis, 37' si (%35,2) ise geç başlangıçlı sepsis tanısı almış ve tedavisi yapılmıştır.

Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi olgularının 36' sı (%52,9) kız, 32' si (%47,1) erkek cinsiyetindedir.

Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi olgularının 11' i (%29,7) kız ve 26' sı (%70,3) erkek cinsiyetindedir.

Çalışmanın kontrol grubunda yer alan sağlıklı yenidoğanların 40' ı (%53,3) kız ve 35'i (%46,7) erkek cinsiyetindedir.

Sepsisli olguların erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsis tanımlamalarıyla ikiye ayrılarak sağlıklı kontrol grubuna göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1' de görülmektedir.

Tablo 1' de de görüldüğü gibi erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsis olgularının ve kontrol grubundaki sağlıklı olguların cinsiyetlerine göre kıyasında istatistiksel olarak anlamlı bir ayırım söz konusu değildir (p=0.29).

Sepsisli olguların ve sağlıklı yenidoğanların doğum haftaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (p=0.17).

Kontrol grubundaki sağlıklı yenidoğanlar ve yenidoğanın erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsisli olgularının doğum ağırlıkları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir değerlendirme yoktur (p=0.48).

Demografik veriler doğrultusunda değerlendirmeye alınan son kriter kontrol grubundaki sağlıklı olguların ve sepsisli olguların doğum şeklidir. Buna göre olguların doğum şekli dağılımlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamaktadır (p=0.63).

**Tablo 1:** Demografik verilere göre grupların karşılaştırılması

	Erken sepsis (n=68)	Geç sepsis (n=37)	Kontrol (n=75)	p**
Cinsiyet (%)	%47 E %53 K	%70 E %30 K	%47 E %53 K	0.29
Doğum Haftası (Mean±SD)	38.1±4.4	38.7±5.1	38.3±3.9	0.17
Doğum Ağırlığı (gram) (Mean±SD)	3130±1087	3250±1030	3180±1140	0.48
Doğum Şekli (C/S)* (%)	%56	%51	%53	0.63

\*c/s: sezaryen doğum

\*\*p < 0.05

Çalışmamız kapsamına alınan erken ve geç başlangıçlı sepsis tanılı yenidoğan olgularının tamamında kan kültüründe üreme saptanmıştır.

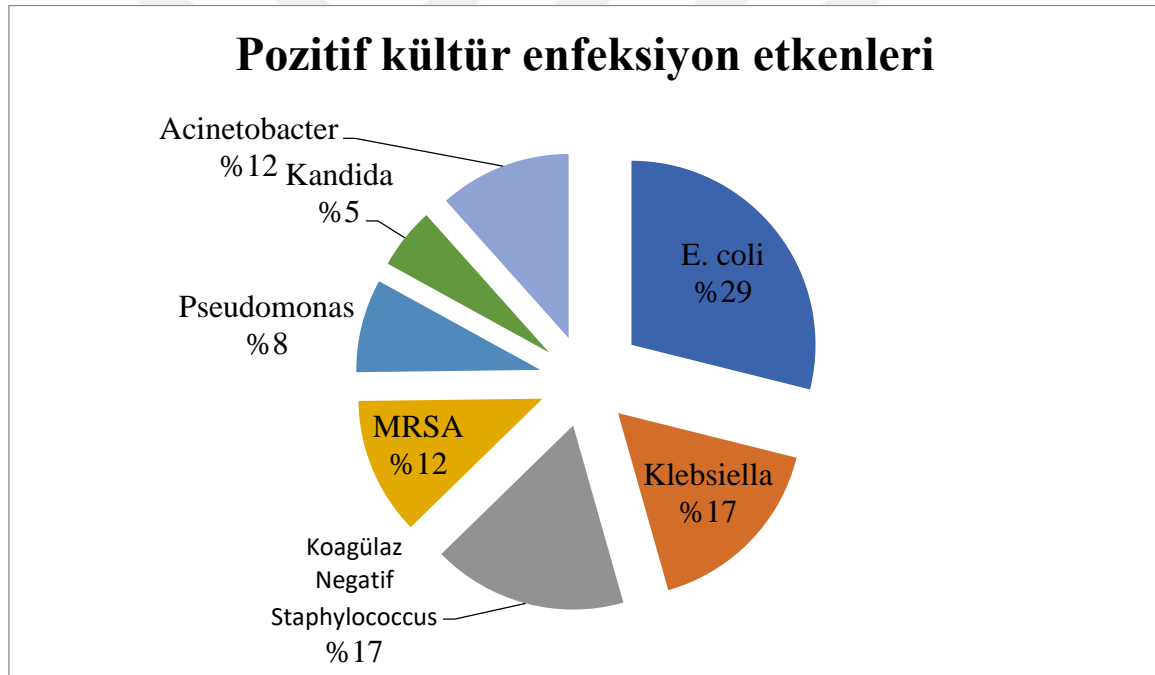
Şekil 1’de sepsisli olgulardan alınan kan kültürü numunelerinin sonuçlarına göre sepsise neden olan etkenlerin etiyolojik dağılımı gösterilmiştir. Buna göre en sık izole edilen ve yenidoğan sepsisine sebep olan etken Escherichia coli % 29 ile ilk sıradadır.

İkinci sırada aynı oranda tespit edilen Klebsiella % 17 ve Koagülaz Negatif Staphylococcus % 17 yer alır.

Kültür sonuçlarına göre üçüncü sırada da aynı oranda pozitif üreme gösteren Acinetobacter % 12 ve Metisilin dirençli Staphylococcus aureus % 12 yer alır.

Bunları takiben % 8 oranla Pseudomonas aeruginosa ve % 5 ile kandida türleri enfeksiyon etkenleri arasında kültürlerde üreme göstermiştir.

Ancak çalışmada kapsamında değerlendirilen geç başlangıçlı sepsis olgularının hiçbirinin BOS kültüründe etken üretilmemiştir.



**Şekil 1:** Yenidoğan sepsisi olgularında kan kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı

Tablo 2’de sepsisli olgular erken ve geç sepsis olarak sepsisin başlangıç süresine göre ikiye ayrılıp tanımlanmış ve sağlıklı kontrol grubundaki olgularla yatışın 1. günü hematolojik laboratuvar değerlerine ve CRP değerlerine göre kıyaslanmıştır.

Yenidoğan erken başlangıçlı sepsisi tanısını alan olguların 1. gün lökosit sayısı  $20.4 \pm 6.2$  hücre/uL, immatür ve total nötrofil oranı  $0.48 \pm 0.18$  hücre/uL, trombositleri  $182.3 \pm 93.1$  hücre/uL ve CRP değeri  $47.5 \pm 12.9$  mg/L olarak değerlendirilmiştir.

Olguların geç başlangıçlı sepsis grubuna girenlerin 1. gün lökosit sayısı  $13.7\pm 7.02$  hücre/uL, immatür ve total nötrofil oranı  $0.56\pm 0.13$  hücre/uL, trombositleri  $217.8\pm 89.4$  hücre/uL ve CRP değeri  $68.1\pm 15.8$  mg/L olarak tespit edilmiştir.

Sağlıklı kontrol grubundaki yenidoğanların 1. gün lökosit sayısı  $10.4\pm 4.1$  hücre/uL, immatür ve total nötrofil oranı  $0.02\pm 0.01$  hücre/uL, trombositleri  $387.0\pm 65.1$  hücre/uL ve CRP değeri  $4.09\pm 1.08$  mg/L olarak belirlenmiştir.

Sepsisli olguların kontrol grubuna göre karşılaştırılan 1. gün lökosit sayısı ( $p=0.001$ ), immatür ve total nötrofil sayısı oranı ( $p=0.001$ ), trombositleri ( $p=0.001$ ) ve CRP değerleri ( $p=0.001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.01$ ).

Erken ve geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi olgularının 1. gün mutlak nötrofil sayısı sırasıyla  $9.1\pm 5.27$  hücre/uL ve  $10.9\pm 3.18$  hücre/uL belirlenmişken 1. gün ortalama trombosit hacmi sırasıyla  $10.4\pm 0.77$  fL ve  $10.9\pm 0.71$  fL olarak değerlendirildi.

Kontrol grubundaki sağlıklı bebeklerin 1. gün mutlak nötrofil sayısı  $5.34\pm 1.89$  hücre/uL 1. gün ortalama trombosit hacmi  $9.16\pm 0.68$  fL olarak değerlendirilmiştir.

Sepsis tanılı yenidoğan olgularının sağlıklı kontrol grubundaki yenidoğanlara göre değerlendirilen 1. gün mutlak nötrofil sayısı ( $p=0.003$ ) ve MPV ( $p=0.02$ ) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek bir fark göstermiştir ( $p<0.05$ ).

Çalışmamızda 1. gün hematolojik değerler içerisinde hemoglobin, erken başlangıçlı sepsis olgularında  $11.4\pm 2.14$  g/dL, geç başlangıçlı sepsis olgularında  $10.9\pm 3.01$  g/dL ve sağlıklı kontrol grubundaki yenidoğanlarda  $10.9\pm 3.01$  g/dL düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ( $p=0.08$ ).

**Tablo 2:** Yatışın 1. günü laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

	Erken sepsis (Mean±SD)	Geç sepsis (Mean±SD)	Kontrol (Mean±SD)	p**
WBC* (hücre/uL)	20.4±6.21	13.7±7.02	10.4±4.1	<b>0.001</b>
Hb* (g/dL)	11.4±2.14	10.9±3.01	10.9±3.01	0.08
ANC* (hücre/uL)	9.1±5.27	10.9±3.18	5.34±1.89	<b>0.03</b>
İ/T* oranı (hücre/uL)	0.48±0.18	0.56±0.13	0.02±0.01	<b>0.001</b>
Plt* (hücre/uL)	182.3±93.1	217.8±89.4	387.0±65.1	<b>0.001</b>
MPV* (fL)	10.4±0.77	10.9±0.71	9.16±0.68	<b>0.02</b>
CRP* (mg/L)	47.5±12.9	68.1±15.8	4.09±1.08	<b>0.001</b>

\*WBC: Beyaz kan hücresi; lökosit, Hb: Hemoglobin, ANC: Mutlak nötrofil sayısı, İ/T: İmmatür / total nötrofil oranı, Plt: Trombositler, MPV: Ortalama trombosit hacmi, CRP: C-Reaktif Protein.

\*\* p < 0.05

Tablo 3’de yenidoğan erken ve geç sepsisi ile takip edilen olguların herhangi bir enfeksiyonu bulunmayan ve sağlıklı yenidoğanlardan oluşturulan kontrol grubuyla hastanedeki yatışlarının 5. günündeki hematolojik laboratuvar bulgularının ve enfeksiyon tanısında ve tedaviye cevabın takibinde en sık başvuru olan biyokimyasal belirteçlerden olan CRP değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Hem erken sepsis hem de geç sepsisli olguların kontrol grubuna kıyasla değerlendirilen 5. gün hematolojik laboratuvar bulgularından lökositlerin mutlak sayıları sırasıyla 14.1±4.03hücre/uL ve 13.5±3.78hücre/uL (p=0.12), hemoglobin değerleri sırasıyla 10.7±2.56g/dL ve 10.1±2.81g/dL (p=0.09), mutlak nötrofil sayıları sırasıyla 4.3±2.11hücre/uL

ve  $4.7 \pm 2.83$  hücre/uL ( $p=0.23$ ) olarak değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Çalışma grubundaki erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsis olgularının 5. gün CRP değerleri sırasıyla  $5.63 \pm 1.04$  mg/L ve  $6.22 \pm 1.51$  mg/L, kontrol grubunda yer alan sağlıklı yenidoğanların 5. gün CRP değerleri  $5.75 \pm 1.01$  mg/L olarak tespit edilmiştir.

Sepsisli yenidoğanların ve sağlıklı kontrol grubundaki yenidoğanların 5. gün CRP değerleri kıyaslandığında da çalışmamızın sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı yorumlanabilecek bir sonuca varılamamıştır ( $p=0.18$ ).

Birçok klinikte ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yenidoğan sepsisi tanısında diğer biyokimyasal belirteçler ile kullanıldığında yol gösterici olan immatür nötrofil sayılarının total nötrofil sayılarına oranının çalışmamızdaki erken başlangıçlı sepsis, geç başlangıçlı sepsis ve sağlıklı kontrol grubundaki 5. gün karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir değer bulunmamıştır ( $p=0.87$ ).

Bu sonuçla birlikte immatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranının sepsisli hastaların antibiyoterapiye cevabının takibinde önemli bir belirteç olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Son olarak yenidoğan erken ve geç sepsis gruplarıyla enfekte olmayan sağlıklı yenidoğan kontrol grubu arasında kıyas edilen 5. gün trombosit değerleri sırasıyla  $287.3 \pm 78.5$  hücre/uL,  $324.8 \pm 84.2$  hücre/uL,  $312.6 \pm 98.1$  hücre/uL ve MPV değerleri de sırasıyla  $8.6 \pm 0.45$  fL,  $9.24 \pm 0.74$  fL,  $8.95 \pm 0.61$  fL olarak belirlenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu kabul edilmemiştir ( $p=0.08$ ).

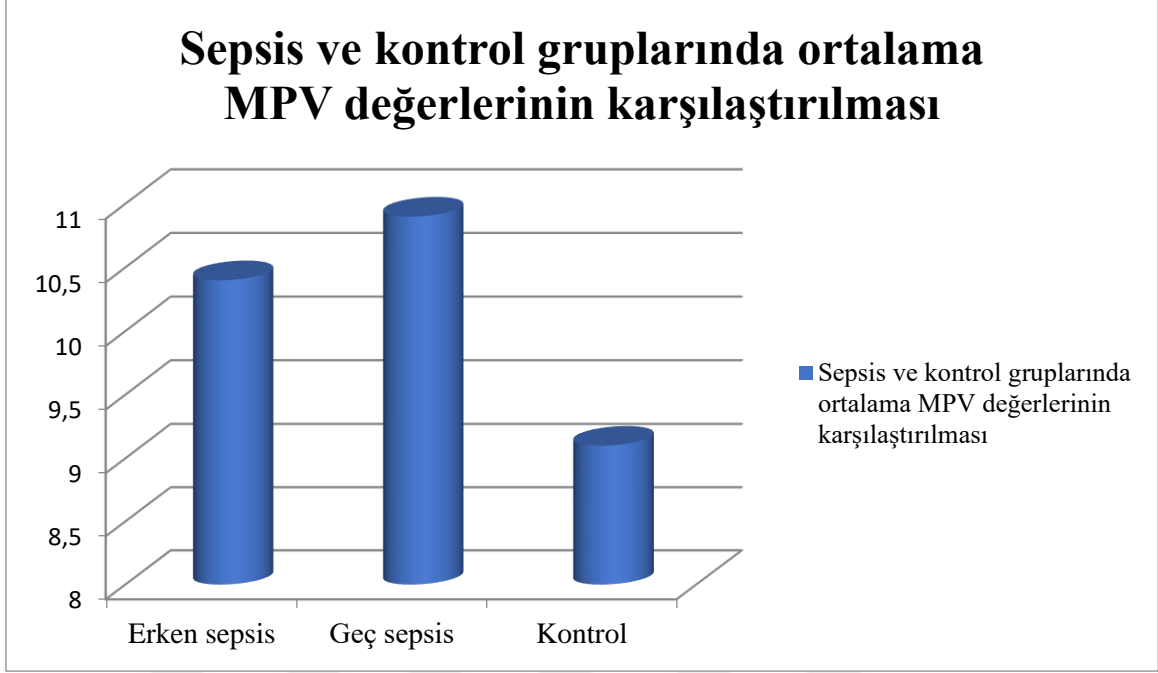
**Tablo 3:** Yatışın 5. günü laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

	Erken sepsis (Mean±SD)	Geç sepsis (Mean±SD)	Kontrol (Mean±SD)	p**
WBC* (hücre/uL)	14.1±4.03	13.5±3.78	12.49±3.27	0,12
Hb* (g/dL)	10.7±2.56	10.1±2.81	10.9±2.72	0.09
ANC* (hücre/uL)	4.3±2.11	4.7±2.83	4.43±1.51	0.23
İ/T* oranı (hücre/uL)	0.09±0.02	0.07±0.01	0.02±0.01	0.87
Plt* (hücre/uL)	287.3±78.5	324.8±84.2	312.6±98.1	0.07
MPV* (fL)	8.6±0.45	9.24±0.74	8.95±0.61	0.08
CRP* (mg/L)	5.63±1.04	6.22±1.51	5.75±1.01	0.18

\*WBC: Beyaz kan hücresi; lökosit, Hb: Hemogloblin, ANC: Mutlak nötrofil sayısı, İ/T: İmmatür / total nötrofil oranı, Plt: Trombositler, MPV: Ortalama trombosit hacmi, CRP: C-Reaktif Protein.

\*\* p < 0.05

Şekil 2' de çalışmamızın ana konusunu oluşturan hematolojik laboratuvar belirtecimiz MPV' nin ise 1. gün erken başlangıçlı sepsis olgularında 10.4±0.77 fL, geç sepsisli olgularda 10.9±0.71 fL ve kontrol grubunda ise 9.16±0.68 fL düzeylerinde olduğu gösterilmiş ve istatistiksel olarak fark anlamlı saptanmıştır (p=0.02).



**Şekil 2:** Erken ve geç sepsis olguları ile kontrol grubunun MPV değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4’ te erken ve geç sepsis olguları ile kontrol grubu sağlıklı olgular arasındaki hematolojik belirteçlerden MPV değeri ve MPV değerinin diğer hematolojik belirteçler ile yenidoğan olgularının doğum haftası ve doğum ağırlığı gibi demografik özelliklerinin ilişkisinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Buna göre olguların doğum ağırlıklarının ( $p=0.081$ ) ve doğum haftalarının ( $p=0.063$ ) MPV değerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ( $p>0.05$ )

Ancak birinci gün bakılan total lökosit sayısı ve trombosit sayısı ile birinci gün bakılan MPV belirtecinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş olup birinci gün bakılan total lökosit ( $p=0.033$ ) ve trombosit değerlerinin ( $p=0.014$ ) birinci gün MPV üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ( $p<0.05$ ).

Birinci günde bakılan CRP değeri ile birinci gün bakılan MPV düzeyleri arasında da pozitif korelasyon gösterilmiş olup birinci günkü CRP değerinin, birinci günkü MPV düzeyine etkisi ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptanmıştır ( $p=0.001$ ).

**Tablo 4:** MPV ve etkili faktörler korelasyon analizi

MPV*		
	R	P** value
Doğum haftası (hafta)	+0.387	0.063
Doğum kilosu (gram)	+0.714	0.081
WBC*(hücre/uL)	+0.419	<b>0.033</b>
Plt* (hücre/uL)	+0.239	<b>0.014</b>
CRP* (mg/L)	+0.519	<b>0.001</b>

\*WBC: Beyaz kan hücresi; lökosit, Plt: Trombositler, MPV: Ortalama trombosit hacmi, CRP: C-reaktif protein.

\*\* p < 0.05

Bu veriler doğrultusunda yenidoğan sepsisli olguların CRP değerleri ne kadar yüksekse eş zamanlı bakılan MPV değerlerinin de artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuç çalışmamızı üzerine temellendirdiğimiz hipotezimizi destekler.

Yenidoğanın erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsisinin tanısal sürecine yardımcı diğer hematolojik ve biyokimyasal belirteçler gibi MPV düzeyinden de akut faz reaktanı olarak yararlanılmasının yanlış olmayacağı yönünde bir bulgudur.

## TARTIŞMA

Yenidoğanın erken ve geç başlangıçlı sepsisi gelişmiş, gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerin tamamında yenidoğan ölümlerinin kaynağı en önemli sorundur. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hospitalize edilerek takip edilen hastaların doğru tanımlarla etkin tedavi planlamalarının yapılması yenidoğan mortalitesini ve morbiditesini azaltacaktır.

Yenidoğan sepsisin tedavi seçeneklerinin çeşitliliği ve özellikle sepsis tanısında yardımcı olan birçok laboratuvar ve görüntüleme teknikleri güncel olarak geliştirilse de ideal amaç yenidoğan mortalitesini en düşük seviyeye indirmek ve sağkalımları optimal düzeyde tutmaktır.

Yenidoğan sepsisinin tanı ve tedavi sürecinde en önemli yöntem hasta yenidoğandan alınan uygun kültür (kan kültürü, idrar kültürü, BOS kültürü vb.) numunelerinin sonuçlarına göre belirlenecek spesifik antibiyoterapiden önce ampirik olarak en doğru antimikrobiyal tedavinin başlanmasıdır. Ancak alınan kültürlerin sonucu en erken 48 – 72 saat içerisinde çıkmaktadır ve yenidoğan sepsisi etiyojisinde yer alan etken patojen mikroorganizmaların bir kısmı fulminan ve dissemine enfeksiyonlar ile bakteriyemi, septisemi gibi mortalitesi yüksek durumlar ile ciddi ve hızlı seyrederek. Ampirik tedavinin başlangıcından kültürlerin sonuçlarına göre şekillenecek kesin tedavilere geçilmesine kadar geçen sürede yenidoğanın morbiditesi ve mortalitesi açısından zamanla yarışılmaktadır. Ayrıca uygulanan ampirik tedavinin etkinliği, bu tedavinin dirençli suşların gelişimine katkısı, yenidoğanların yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takibinin ekonomik ağırlığı, yenidoğanların hastanede yatış sürelerinin uzunluğu ve uygulanan girişimsel işlemlerin ve antimikrobiyal ilaçların başka ciddi enfeksiyonlara

(Kandidiyazis gibi) yatkınlık yapmasıyla komplike, çok yönlü, problematik bir süreç yönetilmeye çalışılmaktadır.

Tanısal süreçte kültürlerin her yenidoğanda olumlu yönlendirme yapacak şekilde sonuçlanmaması (kontaminasyon, yanlış negatiflik gibi) ve geç neticelenmesi nedeniyle yardımcı tanısal laboratuvar testlerden; CRP, prokalsitonin, tam kan sayımı gibi çeşitli hematolojik ve biyokimyasal belirteçlerden yararlanılmaktadır. Yenidoğanın erken ve geç başlangıçlı sepsislerinin tanı ve tedavi planlamalarına ve mevcut etkinliği, yüksek sensitivitesi ve spesifitesi kanıtlanmış laboratuvar testlerine ekleyebileceğimiz hematolojik belirteçlerden trombositlerin ve MPV'nin tanısal değerlerini araştırmak ve katkı sağlamak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

Yenidoğanın ilk 3 gününde ve ilk haftaya kadar olan sürede ortaya çıkan klinik bulgu ve semptomlarla birlikte laboratuvar ve diğer tanısal yöntemlerle desteklenen sepsis yenidoğanın erken başlangıçlı sepsisi olarak tanımlanırken, ilk haftadan doğum sonrası ilk aya kadar olan süredeki sepsis geç başlangıçlı sepsis olarak değerlendirilir. Bu ayrım yenidoğanın mortalitesi ve morbiditesini etkileyen komplikasyonlar da dahil olmak üzere etken patojen mikroorganizmaların görülme sıklığı, ampirik ve kesin tedavi tercihlerinin ve basamaklarının planlanması açısından önemlidir.

Yenidoğan erken ve geç sepsisinde erkek yenidoğanların insidansının kız yenidoğanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu çalışmalar (108) mevcut iken, aksine sepsis insidansı açısından kız ve erkek cinsiyetin anlamlı olmadığı çalışmalar da vardır (109). Çalışmamızda erken sepsis olgularının %63'ü erkek, %37'si kız ve geç sepsis olgularının ise %61'i erkek, %39'u kız olarak görülmektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilebilecek bir fark yaratmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların erken başlangıçlı sepsis grubu için ortalama doğum haftası  $38.1 \pm 4.4$  doğum haftası ve geç başlangıçlı sepsis için  $38.7 \pm 5.1$  doğum haftası olarak belirlenmiştir. Erken sepsis grubu için ortalama doğum ağırlığı  $3130 \pm 1087$  gram ve geç sepsis grubu için  $3250 \pm 1030$  gramdır. Sezaryen doğum şekli erken sepsis olgularında %56 ve geç sepsis olgularında %51 olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). Çalışmamızda bu demografik veriler istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratacak şekilde değerlendirilmemiş olmasına rağmen çeşitli literatürlerde özellikle düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar ve pretermiler sırasıyla normal doğum ağırlıklı yenidoğanlara ve term bebeklere göre sepsise yatkınlık açısından belirleyici kabul edilmiştir (110, 111).

Yenidoğan sepsisinin etiolojisinde yer alan etken patojen mikroorganizmalar ülkelerin gelişmişlik düzeyine, coğrafi bölgelerin farklılığına ve hatta aynı coğrafi bölgelerin farklı zamansal kesitlerine göre çeşitlilik göstermektedir. Gelişmiş Batılı ülkelerde yenidoğanın erken sepsisinde en sık izole edilen bakteriler GBS'dir. GBS'leri takiben ikinci sırada E. Coli yer alırken, takiben en sık görülen bakteriler diğer gram negatif basiller, s. aureus, Koagülaz Negatif Staphylococcus ve Listeria monocytogenestir (112).

Gelişmiş ülkelerdeki yenidoğanın geç başlangıçlı sepsisi için kültürle kanıtlanmış en sık görülen etken olarak ilk sırada Koagülaz Negatif Staphylococcus yer alırken bunu E. Coli, Klebsiella, MRSA, kandida ve pseudomonas aureginosa takip eder (112).

Bizim çalışmamızda kültür ile kanıtlanmış olarak izole edilen en sık sepsis etkeni E. Colidir. İkinci sırada Koagülaz Negatif Staphylococcus ve Klebsiella yer alırken, bunları MRSA, Acinetobacter, kandida ve Pseudomonas aureginosa takip eder (Şekil 1). Çalışmamızdaki sonuçlara göre ülkemizdeki sepsis etkeni patojenlerin görülme sıklığı gelişmiş ülkelerdekine aksine daha çok gelişmekte olan ülkelere benzerlik göstermektedir (113,114).

Yenidoğan erken ve geç sepsisi tanısında yardımcı laboratuvar testlerinden total lökosit sayısının tanısal açıdan değerli olduğunu gösteren çalışma sayısı azdır. Daha çok mükerrer total lökosit sayısının tanısal açıdan anlamlı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (80).

Bizim çalışmamızda 1. gün total lökosit sayısı istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıyken ( $p=0.001$ ), 5. gün bakılan total lökosit sayısı istatistiksel olarak fark yaratacak kadar anlamlı ( $p=0,12$ ) kabul edilmemiştir (Tablo1 ve Tablo2).

Çalışmamızdaki sepsis tanısına yardımcı olan testlerden 1. gün bakılan immatür nötrofillerin total nötrofillere (İ/T) oranı ve CRP istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ( $p=0,001$ ) olarak kabul edilirken mutlak nötrofil sayısı (ANC) da önceki iki teste göre daha az güvenilir olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ( $p=0,03$ ). Çalışmamızda gösterilen İ/T oranı, ANC ve CRP'nin yenidoğan sepsisi tanısı için değeri literatürdeki çalışmalarla uyumludur (80,108,144).

Yenidoğan erken ve geç sepsisinde kültür sonucu en değerli tanısal parametreyken trombosit sayısı tanısal süreçte tek başına değerli değildir. Yenidoğan sepsisinin spesifik olmayan ve geç ortaya çıkan laboratuvar bulgularındandır. Trombosit sayısı yenidoğan sepsisini diğer tanısal ölçütlerle birlikte destekler. Çalışmamızdaki hem erken sepsis hem de

geç sepsis olgularının 1. gün trombosit sayıları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ( $p=0,01$ ) bulunmuştur (Tablo 1). Bu sonuçla birlikte yenidoğanın erken ve geç sepsisi tanısında trombosit sayısı diğer hematolojik testlerle birlikte değerli bir yol gösterici olarak kabul edilmiştir. Literatürdeki birçok çalışma bizim çalışmamızda gösterdiğimiz trombosit sayısının yenidoğan sepsisi tanısında değerli bir belirteç olduğu sonucunu desteklemektedir (111,113, 115,116).

MPV parametresi 1970’li yıllardan beri hematolojik testlerde kullanılan ve bilinen bir ölçüttür (117).

MPV trombosit boyutlarını ölçen ve trombosit etkinliğini gösteren basit ve düşük maliyetli bir testtir. Trombosit morfolojisinin hassas bir göstergesidir. Enflamasyon sürecinde akut trombosit kayıplarına MPV’de değişiklikler gözlenir. Akut trombosit kayıpları sonucu dolaşıma yeni üretilen trombositler aktarılır. Yeni trombositler yüksek MPV değerlerine sebep olur. Bu nedenle artmış MPV trombosit üretimi ve reaktivasyonu için önemli bir işarettir (118).

MPV’deki artış kemik iliğinden trombosit yapımının artışı işaret ederken buna karşılık organizmanın başka bir yerinde ciddi trombosit yıkımı ve tüketimi olduğunu belirtir. Trombositlerin hacminin artışı onların daha aktif, aşırı duyarlı olmalarını ve agregasyon sürecinde hızlı tepki vermelerini sağlar (119).

Artmış MPV değerleri ciddi invazif bir enfeksiyonun gelişimini ya da antimikrobiyal tedaviye yanıtız bir enfeksiyonun varlığını da gösterebilir (120).

Yüksek MPV seviyeleri destrüktif trombositopenide, düşük MPV seviyeleri ise hipoproliferatif trombositopeni, immün trombositopenik purpura gibi klinik durumlarda gözlenir (121).

Trombositlerin anizositozunda da MPV değeri yükselir (122).

MPV’nin miyokart enfarktüsü, iskemik inme, mezenterik iskemi, derin ven trombozu, dekompanse kalp yetmezliği ve sepsis gibi hastalıkların prognostik değeri açısından birçok araştırmanın konusu olmuştur. Özellikle pediatrik hastalarda MPV, solunumsal distres sendrom; nekrotizan enterokolit; bronkopulmoner displazi; intraventriküler kanama; patent duktus arteriyozus; pulmoner hipertansiyon, hipotiroidizm ve yenidoğan sepsisi ile ilişkilendirilmiştir (119,123,124,125,126,127).

Çalışmamızda yenidoğanın yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatışının ilk gününde bakılan MPV değerleri erken başlangıçlı sepsis tanısı alan yenidoğanlar için  $10.4 \pm 0.77$  fL ve geç başlangıçlı sepsis tanılı yenidoğanlar için ise  $10.9 \pm 0.71$  fL olarak belirlenmiş olup sepsisin tanısal değeri için anlamlı ( $p=0,02$ ) bulunmuştur (Tablo 1).

CRP'nin MPV ile birlikte kullanıldığı olgularda MPV'nin yenidoğan sepsisi için tanısal değeri artarak ileri derecede anlamlı ( $p=0,001$ ) bulunmuştur.

Bizim çalışmamızla uyumlu; diğer hematolojik veya biyokimyasal parametrelerin ve çalışmaya dahil ettikleri sepsisli grupların farklı özelliklerinin de değerlendirildiği birçok literatür vardır.

Hanaganahalli ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada MPV'nin normal değer aralığı  $7,4 - 10,4$  fL olarak belirlenmiştir. Çalışmaya 71'i sağlıklı kontrol grubu, 64'ü kültür ile kanıtlanmış sepsisli ve 75'i kültür negatif klinik sepsisli yenidoğan olmak üzere 210 olgu dahil edilmiştir. MPV'nin cut-off değeri kültür ile kanıtlanmış olgularda  $9,5$  fL ve üstü olarak belirlenmiş ve sepsis tanısında anlamlı olarak kabul edilmiştir. MPV'nin sensitivitesi %85 ve spesifitesi %56 olarak belirtilmiştir (119).

Shalaby ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada MPV'nin cut-off değeri yenidoğan sepsisinde  $10,2$  fL, sensitivitesi % 71, spesifitesi % 63, pozitif prediktif değeri % 74, negatif prediktif değeri % 59 ve tanısal doğruluğu % 68 olarak belirlenmiştir. Shalaby ve ark.larının vaka-kontrol çalışması 40'ı sağlıklı kontrol grubu, 18'i CRP pozitif ve kültür ile kanıtlanmış sepsis grubu ve 22'si kültür negatif klinik sepsisli grup olmak üzere 80 yenidoğan üzerinde yapılmıştır. MPV, total lökosit sayısı ve CRP ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif bağıntı; doğum ağırlığı, doğum haftası ve trombosit sayısı ile ise istatistiksel olarak anlamlı negatif bağıntı göstermiştir (128).

Aydın ve ark.larının 64'ü klinik sepsis, 82'si yüksek CRP'li ve kültürle kanıtlanmış sepsis ve 142'si yenidoğan sepsisi olmayan olgular üzerinde yapmış olduğu çalışmada MPV'nin yenidoğan sepsisi için tanısal cut-off değeri  $10,4$  fL, sensitivitesi %54 ve spesifitesi %82 olarak bulunmuştur. Ancak CRP ile birlikte kombine edilen MPV'nin yenidoğan sepsisi için tanısal sensitivitesi %89 ve spesifitesi %79 olarak gösterilmiştir (129).

Öncel ve ark.larının yenidoğan sepsisinde MPV yüksekliğini ilk kez bir çalışma olarak sundukları araştırmalarında 35'i kültür pozitifliği ile kanıtlanmış sepsis, 65'i klinik sepsis ve 50'si sağlıklı kontrol grubu olan 150 yenidoğan mevcuttur. Öncel ve ark.larının çalışmasında

1. gün bakılan MPV istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ ) kabul edilmişken 5. gün bakılan MPV'lerin istatistiksel olarak anlamlı ( $p > 0,05$ ) sonuç vermediği ortaya konmuştur. Ayrıca 5. gün bakılan MPV değerlerinin (kültür kanıtlanmış sepsisli yenidoğanlarda:  $7,82 \pm 0,74$  fL ve klinik sepsisli yenidoğanlarda:  $7,67 \pm 0,61$  fL) 1. günde kilere (kültür kanıtlanmış sepsisli yenidoğanlarda:  $8,82 \pm 0,8$  fL ve klinik sepsisli yenidoğanlarda:  $8,44 \pm 0,5$  fL) kıyasla anlamlı bir düşüş gösterdiği belirtilmiştir (126). Bu iki yönüyle bizim çalışmamızın sonuçları da Öncel ve ark.larının çalışmasına yakındır.

Shabaan ve ark.larının yürüttüğü çalışmada erken başlangıçlı sepsis için antenatal riskleri taşıyan 28'i sepsis ve 67'si sepsis olmayan 95 preterm yenidoğandan MPV'nin değerlendirilmesi için ilk kan örneği doğum sırasında kordondan ve ikinci kan örneği ise postnatal 72. saatte alınmıştır. Yenidoğanın erken başlangıçlı sepsisi kabul edilen olguların MPV değerleri 1. gün kordondan  $10,23 \pm 0,92$  fL ve 3. gün  $10,77 \pm 1,16$  fL, sepsis olmayan yenidoğanların MPV değerleri 1. gün kordondan  $8,11 \pm 0,29$  fL ve 3. gün  $8,53 \pm 0,42$  fL olarak bulunmuştur. Buna göre MPV'nin muhtemel sepsis tanısı cut-off değeri 8,6 fL, sensitivitesi %97,14 ve spesifitesi %100 olarak belirlenmişken; muhtemel yenidoğan ölümü için cut-off değeri 10,4 fL, sensitivitesi %70 ve spesifitesi %82,5 tir. Eğer MPV ve CRP kombine edilirse MPV'nin negatif prediktif değeri (%93,1) ve sensitivitesi (%80) artar (130).

MPV ölçümünün yapıldığı çalışmalarda bir kısıtlanma söz konusudur. MPV için alınan örnek EDTA tüplerine konur. Ancak trombositler EDTA tüpünde 30 dakikada % 7,9; 24 saatte ise %13,4 oranında şişerek MPV değerlerinin artmasına sebep olur. Bu sebeple MPV ölçümünün analizi için venden alındıktan sonra numunenin azami 120 dakika içinde çalışılması gerekir (131).

Sonuç olarak vazih ve uygun maliyetli bir test olan tam kan sayımının bir parçası ve hematolojik bir parametre olan MPV'nin yenidoğanın erken ve geç başlangıçlı sepsisinde tanısı değerinin anlamlı ve yüksek olduğunu saptadık. Tek başına tanısı bir parametre olarak kullanılmayacağı gibi, diğer tanısı testlerden CRP'ye, trombosit sayısına, İ/T oranına ve total lökosit sayısına ( $p=0,001$ ) üstün olmadığını ( $p=0,02$ ) belirttik. Özellikle başta kültür olmak üzere diğer tanısı parametreler (CRP, WBC, İ/T, trombosit sayısı gibi) ile birlikte kullanıldığında yenidoğan sepsisinin tanısı sürecini kısaltıp kolaylaştıracak ve bu bağlamda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yenidoğan sepsisine bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

## SONUÇLAR

Çalışmamız Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde retrospektif olarak yapıldı.

Çalışmaya 105 yenidoğan sepsisi tanılı hasta ve 75 sağlıklı kontrol grubu yenidoğan dahil edildi. Yenidoğanların 1. gün ve 5. gün toplam beyaz kan hücresi, hemoglobin, trombosit, ortalama trombosit hacmi, c-reaktif protein, immatür / total nötrofil oranı ve mutlak nötrofil sayısı değerlerine bakıldı. Erken ve geç başlangıçlı sepsis tanılı yenidoğanların kan kültürleri sonuçları alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm yenidoğanların cinsiyeti, doğum haftası, doğum şekli ve doğum ağırlıkları incelendi. Yenidoğan sepsisi tanı sürecinde trombositlerin ve ortalama trombositlerin tanıya desteğinin anlamlılığı ve özellikle ortalama trombosit hacminin diğer destekleyici tanı yöntemleri ile ilişkisi araştırıldı.

Kontrol grubundaki sağlıklı yenidoğanlar ve yenidoğanın erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsisli olgularının doğum ağırlıkları, doğum şekilleri, cinsiyetleri ve doğum haftaları arasında bir fark bulunamadı (Tablo 1).

Yenidoğan sepsisi tanılı olan olguların kan kültürleri sonuçlarına göre yenidoğan sepsis etkeni olarak en fazla *Escherichia coli* % 29; sonrasında sırasıyla *Klebsiella* % 17, *Koagülaz Negatif Staphylococcus* % 17, *Acinetobacter* % 12, Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* % 12, *Pseudomonas aeruginosa* % 8 ve kandida % 5 oranında izole edildi (Şekil 1).

Erken ve geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi olgularının sağlıklı kontrol grubuna göre karşılaştırılan 1. gün beyaz kan hücre sayısı, immatür ve total nötrofil sayısı oranı, mutlak nötrofil sayısı, trombositleri, ortalama trombosit hacimleri ve c-reaktif protein değerleri yenidoğan sepsisi için tanısal süreçte destekleyici bulunmuştur (Tablo 2).

Tedavisi devam eden veya tamamlanan yenidoğan sepsisli olguların 5. gün bakılan beyaz kan hücre sayısı, immatür ve total nötrofil sayısı oranı, mutlak nötrofil sayısı, trombosit

sayısı, ortalama trombosit hacmi ve c-reaktif protein değerlerinin tedaviye cevabı değerlendirmede de kullanılabilirceği gösterilmiştir (Tablo 3).

Yenidoğan sepsisi tanısında ortalama trombosit hacmi değerinin özellikle c-reaktif protein olmak üzere toplam beyaz kan hücresi sayısı ve trombositler ile tanısal sürece katkı yaptığı ortaya konmuştur (Tablo 4).



## ÖZET

Yaşamın ilk ayını kapsayan yenidoğan dönemindeki erken ve geç başlangıçlı sepsis çeşitli etken mikroorganizmaların etiyojide yer aldığı sistemik bir hastalıktır. Mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan yenidoğan sepsisinin erken tanısı ve etkin kapsamlı tedavi planlaması önemlidir.

Hastanemizin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan erken ve geç sepsisli yenidoğan olgularında ve sağlıklı kontrol gruplarında öncelikle trombosit ve ortalama trombosit hacmi değerlerinin hangi düzeylerde olduğunu, bu belirteçlerin tanısallık sürecindeki önemini belirlemeyi ve diğer enfeksiyon belirteçleriyle aralarındaki etkinliği karşılaştırmayı hedefledik.

Çalışmamız Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında sepsis tanılı 105 olgu ve 75 sağlıklı olgu üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Gebelik haftasına göre 38 ve 42 doğum haftası aralığında, doğum ağırlığı 2500 gramın üzerinde tartılan, klinik olarak yenidoğan sepsisi bulguları ve semptomları ve kan kültüründe üreme olan, laboratuvar bulgularında hematolojik ve biyokimyasal belirteçleri enfeksiyon lehine tespit edilen olgular çalışmaya dahil edildi.

Sepsis grubundaki olguların antibiyoterapiye başlamadan önce ve kontrol grubundaki olguların 1. gün ve 5. gün lökosit, hemoglobin, mutlak nötrofil sayısı, immatür / total nötrofil oranı, trombosit ve ortalama trombosit hacmi, c-reaktif protein değerlerine bakıldı. Tüm olguların demografik verileri karşılaştırıldı.

Cinsiyete, doğum haftasına, doğum ağırlığına ve doğum şekline göre olgular arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Yenidoğan sepsisi tanısında c-reaktif protein, lökosit, immatür / total nötrofil oranı, trombosit ve ortalama trombosit hacmi belirteçlerinin belirleyici olduğu saptandı.

Ortalama trombosit hacmi değerinin yenidoğan sepsisi tanısında özellikle c-reaktif protein ile birlikte pozitif korele olduğu tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan Sepsisi, Trombosit, MPV,

## SUMMARY

### THE IMPORTANCE OF TROMBOCYTE AND MEAN PLATELET VOLUME IN DIAGNOSIS OF NEONATAL SEPSIS

Early or late onset neonatal sepsis is a systemic disease in first month of life caused by different microorganisms in etiology. Early diagnosis, efficient and comprehensive treatment of neonatal sepsis are important in consequence of high mortality and morbidity rate.

We aimed to measure the platelets and mean platelet volume levels in the early and late onset sepsis diagnosed cases and in the healthy control group, determine the values in the diagnostic process and compare the efficacy of those parameters with other parameters of infection.

This research was designed retrospectively between January 2016 and February 2017 in Tekirdağ Namık Kemal University Practice and Research Hospital Department of Pediatrics Neonatal Intensive Care Unit including 105 sepsis cases and 75 healthy newborns. Included cases in the study are between the 38 and 42 gestational weeks old, over 2500 grams of birth weight and have clinically signs and symptoms of neonatal sepsis; evidence-based positive blood culture and positive laboratory findings.

First day and the fifth day of white blood cell count, hemoglobin, c-reactive protein, absolute neutrophil count, immature to total neutrophil ratio, platelet count and mean platelet volume are evaluated in both cases diagnosed with sepsis and healthy cases. The demographic data of all cases were compared.

Statistically no significant difference was found according to the mode of delivery, birth weight, gestational age and gender.

C-reactive protein, white blood cell count, immature to total neutrophil count, platelets and mean platelet volume parameters are determinant in the diagnostic process of neonatal sepsis.

The correlation of mean platelet volume and c-reactive protein in the diagnosis is positive.

**Key Word:** Neonotal Sepsis, Platelets, MPV

## KAYNAKLAR

1. Ovalı F. Bakteriyeel infeksiyonlar. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N (Editörler). Neonatoloji'de. 1nci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd; 2000. s.680-681.
2. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (Eds.). Krugman's Infectious Diseases of Children. 11th ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier Inc; 2004. p.545-561.
3. Nizet V, Klein J. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA (Eds.). Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 7th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc; 2011. p.217-271 .
4. 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):50-57.
5. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, 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):337-342.
6. Organization, W.H., Global Health Observatory data repository: number of deaths by country sepsis and other infectious conditions of the newborn. 2018: World Health Organization.
7. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. Pediatrics. 2005;116(3):595-602.
8. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kisson N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. Lancet Respir Med. 2018;6(3):223-230.
9. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - from foetus to toddler. Acta Paediatr. 2012;101(2):120-127.

10. Matejuk A. Skin Immunity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018;66(1):45-54.
11. Haslam DB. Epidemiology of infections. In: Kliegman R, St. Geme J (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2109. p.996-1005.
12. Ostrander B, Bale JF. Congenital and perinatal infections. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:133-153.
13. Lee SA. Early-onset sepsis. In: Cantey JB (Ed.). *Neonatal Infections*. 1st ed. Cham: Springer International Publishing AG, part of Springer Nature; 2018. p.3-10.
14. Sgro M, Kobylanski A, Yudin MH, et al. Population-based study of early-onset neonatal sepsis in Canada. *Paediatr Child Health*. 2019;24(2):66-73.
15. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):155-165.
16. Hooven TA, Randis TM. Neonatal sepsis. In: Polin RA, Yoder MC (Eds.). *Workbook in Practical Neonatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2020. p.195-204.
17. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ, et al. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics*. 2019;144(2): e20191881.
18. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Nair NS. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215683.
19. Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, et al. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. *Am J Infect Control*. 2001;29(3):152-157.
20. Rathi N, Rathi A. Galactosemia presenting as recurrent sepsis. *J Trop Pediatr*. 2011;57(6):487-489.

21. Vucovich MM, Cotton RB, Shelton EL, et al. Aminoglycoside-mediated relaxation of the ductus arteriosus in sepsis-associated PDA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(5):732-740.
22. Mussi-Pinhata MM, Rego MA. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar [Immunological peculiarities of extremely preterm infants: a challenge for the prevention of nosocomial sepsis]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Suppl):59-68.
23. Manzoni P, García Sánchez R, Meyer M, et al. Exposure to Gastric Acid Inhibitors Increases the Risk of Infection in Preterm Very Low Birth Weight Infants but Concomitant Administration of Lactoferrin Counteracts This Effect. *J Pediatr*. 2018;193:62-67.
24. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics*. 2010;126(4):865-873.
25. Healy CM, Palazzi DL, Edwards MS, Campbell JR, Baker CJ. Features of invasive staphylococcal disease in neonates. *Pediatrics*. 2004;114(4):953-961.
26. Bizzarro MJ, Jiang Y, Hussain N, Gruen JR, Bhandari V, Zhang H. The impact of environmental and genetic factors on neonatal late-onset sepsis. *J Pediatr*. 2011;158(2):234-238.
27. Salem MR, Youssef MRL. Health care providers' perspectives for providing quality infection control measures at the neonatal intensive care unit, Cairo University Hospital. *Am J Infect Control*. 2017;45(9):99-102.
28. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(2):137-142.

29. Weisner AM, Johnson AP, Lamagni TL, et al. Characterization of group B streptococci recovered from infants with invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1203-1208.
30. Leonard EG, Dobbs K. Postnatal bacterial infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds.). *Fanaroff and Martin's Neonatal – Perinatal Medicine vol.1.* 10th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc; 2015. p.734-750.
31. Stovall SH, Hoffman MA. Bacteremia, sepsis, and septic shock. In: Kline MW (Editor-in-Chief), Blaney SM, Giardino AP, Orange JS, Penny DJ, Schutze GE, Shekerdemian LS (Eds.). *Rudolph's Pediatrics vol.1.* 23rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p.1039-1071.
32. Heath PT, Balfour G, Weisner AM, et al. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet.* 2004;363(9405):292-294.
33. Embree JE, Alfottah NI. Infections in the newborn. In: MacDonald MG, Seshia MMK (Eds.). *Avery's Neonatology.* 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p.930-981.
34. Fox G, Watts T, Hoque N. Infection. In: *Oxford Handbook of Neonatology.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2017. p.323-370.
35. Robbins JB, McCracken GH Jr, Gotschlich EC, Orskov F, Orskov I, Hanson LA. Escherichia coli K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med.* 1974;290(22):1216-1220.
36. Bingen E, Bonacorsi S, Brahim N, Denamur E, Elion J. Virulence patterns of Escherichia coli K1 strains associated with neonatal meningitis. *J Clin Microbiol.* 1997;35(11):2981-2982.
37. Singh NP, Choudhury DD, Gupta K, et al. Predictors for gut colonization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neonates in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2018;46(6):31-35.

38. Millar M, Philpott A, Wilks M, et al. Colonization and persistence of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae strains in infants nursed in two neonatal intensive care units in East London, United Kingdom. *J Clin Microbiol.* 2008;46(2):560-567.
39. Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T. Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(4):879-883.
40. Gordon A, Isaacs D. Late onset neonatal Gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand: 1992-2002. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(1):25-29.
41. Maldonado YA, Nizet V, Klein JO, Remington JS, Wilson CB. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA (Eds.). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 7th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc; 2011. p.2-23.
42. Nizet V, Bradley JS. Staphylococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA (Eds.). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 7th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc; 2011. p.489-515.
43. Purcell K, Fergie J. Epidemic of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a 14-year study at Driscoll Children's Hospital. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(10):980-985.
44. McCaskill ML, Mason EO Jr, Kaplan SL, Hammerman W, Lamberth LB, Hultén KG. Increase of the USA300 clone among community-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing invasive infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(12):1122-1127.
45. Test MR, Whitlock KB, Langley M, Riva-Cambrin J, Kestle JRW, Simon TD. Relationship of causative organism and time to infection among children with cerebrospinal fluid shunt infection. *J Neurosurg Pediatr.* 2019;24(1):22-28.
46. Foster TJ. Immune evasion by staphylococci. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(12):948-958.

47. Vergnano S, Menson E, Smith Z, et al. Characteristics of Invasive *Staphylococcus aureus* in United Kingdom Neonatal Units [published correction appears in *Pediatr Infect Dis J*. 2013 May;32(5):e226. Health, Paul T [corrected to Heath, Paul T]]. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(10):850-854.
48. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4):870-926.
49. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science*. 1987;237(4822):1588-1595.
50. Noel GJ, O'Loughlin JE, Edelson PJ. Neonatal *Staphylococcus epidermidis* right-sided endocarditis: description of five catheterized infants. *Pediatrics*. 1988;82(2):234-239.
51. Otto M. Virulence factors of the coagulase-negative staphylococci. *Front Biosci*. 2004;9:841-863.
52. Kassis C, Rangaraj G, Jiang Y, Hachem RY, Raad I. Differentiating culture samples representing coagulase-negative staphylococcal bacteremia from those representing contamination by use of time-to-positivity and quantitative blood culture methods. *J Clin Microbiol*. 2009;47(10):3255-3260.
53. Vázquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P, et al. *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(3):584-640.
54. Beinder E, Lohoff M, Rauch R, Völker U. Diskrepanter Ausgang einer intrauterinen *Listerieninfektion* bei dichorialen Zwillingen [Discrepant outcome of intrauterine *listeria* infection in dichorionic twins]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 1999;203 Suppl 2:12-15.
55. Schlech WF. Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection. *Microbiol Spectr*. 2019;7(3):10-18.

- 56.** Nigro G, Mazzocco M, Mattia E, Di Renzo GC, Carta G, Anceschi MM. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(8):983-989.
- 57.** Krawczyk-Balska A, Markiewicz Z. The intrinsic cephalosporin resistome of *Listeria monocytogenes* in the context of stress response, gene regulation, pathogenesis and therapeutics. *J Appl Microbiol.* 2016;120(2):251-265.
- 58.** Kiray Baş E, Bülbül A, Cömert S, Uslu S, Arslan S, Nuhoglu A. Neonatal infection with *Neisseria meningitidis*: analysis of a 97-year period plus case study. *J Clin Microbiol.* 2014;52(9):3478-3482.
- 59.** Alexander ER. Gonorrhoea in the newborn. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;549:180-186.
- 60.** Hammerschlag MR, Anderka M, Semine DZ, McComb D, McCormack WM. Prospective study of maternal and infantile infection with *Chlamydia trachomatis*. *Pediatrics.* 1979;64(2):142-148.
- 61.** Schachter J, Grossman M, Holt J, Sweet R, Spector S. Infection with *Chlamydia trachomatis*: involvement of multiple anatomic sites in neonates. *J Infect Dis.* 1979;139(2):232-234.
- 62.** Cordero L, Rau R, Taylor D, Ayers LW. Enteric gram-negative bacilli bloodstream infections: 17 years' experience in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2004;32(4):189-195.
- 63.** Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med.* 2006;119(6 Suppl 1):20-70.
- 64.** Abdellatif M, Al-Khabori M, Rahman AU, Khan AA, Al-Farsi A, Ali K. Outcome of Late-onset Neonatal Sepsis at a Tertiary Hospital in Oman. *Oman Med J.* 2019;34(4):302-307.

- 65.** Crivaro V, Di Popolo A, Caprio A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: molecular epidemiology and infection control measures. *BMC Infect Dis.* 2009;9:70-79.
- 66.** Jefferies JMC, Cooper T, Yam T, Clarke SC. *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in the neonatal intensive care unit--a systematic review of risk factors and environmental sources. *J Med Microbiol.* 2012;61(Pt 8):1052-1061.
- 67.** Carlisle EM, Poroyko V, Caplan MS, Alverdy JA, Liu D. Gram negative bacteria are associated with the early stages of necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6(3):e18084.
- 68.** Barros M, Garrido R, Tavares A, Cunha MS. Late-onset neonatal sepsis: *Acinetobacter ursingii* as an infectious agent. *BMJ Case Rep.* 2019;12(10):e230779.
- 69.** Kim J, Sudbery P. *Candida albicans*, a major human fungal pathogen. *J Microbiol.* 2011;49(2):171-177.
- 70.** Öncü B, Belet N, Emecen AN, Birinci A. Health care-associated invasive *Candida* infections in children. *Med Mycol.* 2019;57(8):929-936.
- 71.** Sudbery P, Gow N, Berman J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.* 2004;12(7):317-324.
- 72.** King J, Pana ZD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Warris A. Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(suppl 1):12-21.
- 73.** Moylett EH. Neonatal *Candida* meningitis. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2003;14(2):115-122.
- 74.** Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017;390(10104):1770-1780.

- 75.** Stronati M, Borghesi A. Neonatal bacterial and fungal infections. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M (Eds.). *Neonatology A Practical Approach to Neonatal Diseases*. 2nd ed. Cham: Springer International Publishing AG, part of Springer Nature; 2018. p.1727-1771.
- 76.** Isaacs D. Clinical manifestations. In: *Evidence-Based Neonatal Infections*. 1st ed. New Jersey: John Wiley & Sons Ltd; 2014. p.16-20.
- 77.** Lees MH, King DH. Cyanosis in the newborn. *Pediatr Rev*. 1987;9(2):36-42.
- 78.** Regan JA, Polin RA. Sepsis/ pneumonia, nosocomial. In: Polin RA, Lorenz JM (Eds.). *Neonatology*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p.288-292.
- 79.** Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(12):1646-1659.
- 80.** Iroh Tam PY, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr Res*. 2017;82(4):574-583.
- 81.** Tziella C, Manzoni P, Achille C, Bollani L, Stronati M, Borghesi A. New Diagnostic Possibilities for Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol*. 2018;35(6):575-577.
- 82.** Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2018;201:106-114.
- 83.** Sabui T, Tudehope DI, Tilse M. Clinical significance of quantitative blood cultures in newborn infants. *J Paediatr Child Health*. 1999;35(6):578-581.
- 84.** Tomar P, Garg A, Gupta R, Singh A, Gupta NK, Upadhyay A. Simultaneous Two-site Blood Culture for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Indian Pediatr*. 2017;54(3):199-203.

- 85.** Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Stager CE, Hansen TN. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics*. 2000;105(3 Pt 1):523-527.
- 86.** Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(4):788-802.
- 87.** El-Naggar W, Afifi J, McMillan D, et al. Epidemiology of Meningitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(5):476-480.
- 88.** Visser VE, Hall RT. Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr*. 1979;94(4):635-638.
- 89.** Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67(3):546-558.
- 90.** Bhardwaj NK, Gupta N. Endotracheal Aspirate Microscopy and Culture in Early Prediction of Ventilator-associated Pneumonia in Neonates. *Indian Pediatr*. 2018;55(1):76.
- 91.** Gupta MK, Mondkar J, Swami A, Hegde D, Goel S. Endotracheal Aspirate Microscopy, Cultures and Endotracheal Tube Tip Cultures for Early Prediction of Ventilator Associated Pneumonia in Neonates. *Indian Pediatr*. 2017;54(3):211-214.
- 92.** Engle WD, Rosenfeld CR, Mouzinho A, Risser RC, Zeray F, Sanchez PJ. Circulating neutrophils in septic preterm neonates: comparison of two reference ranges. *Pediatrics*. 1997;99(3):10.
- 93.** Andres O, Schulze H, Speer CP. Platelets in neonates: central mediators in haemostasis, antimicrobial defence and inflammation. *Thromb Haemost*. 2015;113(1):3-12.
- 94.** Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(3):208-212.

95. Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(10):620-630.
96. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol.* 2019;39(7):893-903.
97. Terrin G, Passariello A, Manguso F, et al. Serum calprotectin: an antimicrobial peptide as a new marker for the diagnosis of sepsis in very low birth weight newborns. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:291085.
98. Ye Q, Du LZ, Shao WX, Shang SQ. Utility of cytokines to predict neonatal sepsis. *Pediatr Res.* 2017;81(4):616-621.
99. Ng PC, Li G, Chui KM, et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *Pediatr Res.* 2004;56(5):796-803.
100. Pammi M, Flores A, Leeflang M, Versalovic J. Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2011;128(4):973-985.
101. Srinivasan L, Harris MC. New technologies for the rapid diagnosis of neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(2):165-171.
102. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):88-100.
103. Moylett EH. Neonatal *Candida* meningitis. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2003;14(2):115-122.
104. Isaacs D. Rational antibiotic use. In: *Evidence-Based Neonatal Infections.* 1st ed. New Jersey: John Wiley & Sons Ltd; 2014. p.33-47.

- 105.** Gomella A. Imaging studies. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle DJ (Eds.). Neonatology. 7th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013. p.133-157.
- 106.** Brugnara C. Reference values in infancy and childhood. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG (Eds.). Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc; 2015. p.2484-2535.
- 107.** Pourcyrus M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics*. 1993;92(3):431-435.
- 108.** Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):939-959.
- 109.** Koc E, Demirel N, Bas AY, 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.
- 110.** Hornik CP, Fort P, Clark RH, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*. 2012;88 Suppl 2(Suppl 2):69-74.
- 111.** Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at  $\leq 34 \frac{6}{7}$  Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182896.
- 112.** Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015;61(1):1-13.
- 113.** Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21-47.

- 114.** Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect.* 2014;68(Suppl 1):24-32.
- 115.** Fowlie PW, Schmidt B. Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days-- a systematic review [published correction appears in *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998 Jul;79(1):F80]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;78(2):92-98.
- 116.** Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence.* 2014;5(1):170-178.
- 117.** Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev.* 1993;7(2):104-113.
- 118.** Vardon-Bounes F, Gratacap MP, Groyer S, et al. Kinetics of mean platelet volume predicts mortality in patients with septic shock. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223553.
- 119.** Hanaganahalli SB, Sreeram S, Bompada M, Kuppannagari SK, Suresh PK, Philipose CS. Is MPV a Predictive Marker for Neonatal Sepsis? A Pilot Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(7):548-552.
- 120.** Van der Lelie J, Von dem Borne AK. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol.* 1983;36(6):693-696.
- 121.** Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci.* 2013;13(2):333-338.
- 122.** Ju HY, Kim JK, Hur SM, et al. Could mean platelet volume be a promising biomarker of progression of chronic kidney disease?. *Platelets.* 2015;26(2):143-147.
- 123.** Demir N, Peker E, Ece İ, Ağengin K, Bulan KA, Tuncer O. Is platelet mass a more significant indicator than platelet count of closure of patent ductus arteriosus?. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(12):1915-1918.

- 124.** Cekmez F, Tanju IA, Canpolat FE, et al. Mean platelet volume in very preterm infants: a predictor of morbidities?. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(1):134-137.
- 125.** Varol E, Uysal BA, Ozaydin M. Platelet indices in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(6):171-174.
- 126.** Oncel MY, Ozdemir R, Yurttutan S, et al. Mean platelet volume in neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal.* 2012;26(6):493-496.
- 127.** Canpolat FE, Yurdakök M, Armangil D, Yiğit S. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Int.* 2009;51(2):314-316.
- 128.** Shalaby MM, Sobeih AA, Abdulghany WE, Behiry EG, Ismail YM, Abd-El-Aziz MA. Mean platelet volume and serum uric acid in neonatal sepsis: A case-control study. *Ann Med Surg (Lond).* 2017;20:97-102.
- 129.** Aydın B, Dilli D, Zenciroğlu A, Karadağ N, Beken S, Okumuş N. Mean platelet volume and uric acid levels in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr.* 2014;81(12):1342-1346.
- 130.** Shaaban HA, Safwat N. Mean platelet volume in preterm: a predictor of early onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(2):206-211.
- 131.** Lancé MD, van Oerle R, Henskens YM, Marcus MA. Do we need time adjusted mean platelet volume measurements?. *Lab Hematol.* 2010;16(3):28-31.

EK



T.C  
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı: 2017/11

26/01/2017

Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU

Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğunuz “Yenidoğan Sepsisi Tanısında Trombosit Sayısı Ve Ortalama Trombosit Hacmi Değerlerinin Önemi” başlıklı ve 2017/11/01/11 nolu araştırmanız incelenmiş olup, yürütülmesine etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına oybirliği/oyçokluğu ile karar verilmiştir.

NKÜ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAĞ	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ali Rıza KIZILAR	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Njcel TAŞDEMİR	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Savaş GÜZEL	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Berna ERDAL YILDIRIM	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Demet ÖZKARAMANLI GÜR	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gündüz YÜMÜN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk ÇOŞKUNKAN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Zeynep KURTULUŞ TOSUN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Başkanın Unvanı /Adı/ Soyadı /İmza: Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAĞ

Namık Kemal Mah. Kampüs Cad. No:1 59030  
Telefon: (0 282) 250 59 04 - Faks: (0 282) 250 99 28  
Elektronik Ağ: <http://tip.nku.edu.tr>

Ayrıntılı Bilgi İçin: Engin Deniz RENÇBER  
e- posta: [edrencber@nku.edu.tr](mailto:edrencber@nku.edu.tr)