

T. C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**GEÇ NEONATAL SEPSİSİN ERKEN TANISINDA LÖKOSİT YÜZEY BELİRTEÇ
DEĞİŞİKLİKLERİNİN AKAN HÜCRE ÖLÇER (FLOW CYTOMETRY) İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Efsun KORKMAZ SEVEN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cumhuri AYDEMİR

ZONGULDAK
2020

T. C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**GEÇ NEONATAL SEPSİSİN ERKEN TANISINDA LÖKOSİT YÜZEY BELİRTEÇ
DEĞİŞİKLİKLERİNİN AKAN HÜCRE ÖLÇER (FLOW CYTOMETRY) İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Efsun KORKMAZ SEVEN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cumhur AYDEMİR

ZONGULDAK
2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir hekim olarak yetişmem için bilgi ve deneyimleriyle bana büyük katkıları olan, olaylara daha geniş bir bakış açısıyla bakmayı öğreten, hoşgörülü, insancıl davranışlarını ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gonca Handan ŞAHAN ÜSTÜNDAĞ'a, Sayın Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK'e, Sayın Doç. Dr. Etem PİŞKİN'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye YÜKSEK'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Zühal ÖRNEK'e ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hakan KARDEŞ'e sonsuz minnet ve saygılarımı sunuyorum.

İnsanlık ve hekimliği konusunda her zaman örnek aldığım, bilimsel bir çalışmanın içinde yer almamı sağlayan ve tezimin planlanması, araştırılması ve yürütülmesinde bana yol gösteren, benden anlayışı ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Cumhuriyet AYDEMİR'e,

Tezimin gerçekleştirilmesinde bana yol gösteren ve immünolojik sonuçları almamda yardımcı olan Doç. Dr. İshak Özel TEKİN'e ve Doç. Dr. Mehmet Araslı'ya, tez çalışmamda sağladığı katkılardan dolayı Arş. Gör. Dr. Ayşegül EKEMEN'e

Asistanlık eğitimim boyunca gece gündüz birlikte çalıştığımız, yorulduğumuz, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan, hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca sevgilerini yanımda hissettiğim, her şartta beni destekleyen, bugünlere getiren canım aileme,

Hayatıma girdiği andan itibaren sevgisi ve desteği ile hep yanımda olan sevgili eşim T. Eray SEVEN'e

Ve son olarak bu süreçteki zorluklara dayanma gücü veren, hayatıma anlam katan, canım oğlum Kerem'ime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

2020, ZONGULDAK

Dr. Efsun KORKMAZ SEVEN

ÖZET

Geç Neonatal Sepsisin Erken Tanısında Lökosit Yüzey Belirteç Değişikliklerinin Akan Hücre Ölçer (Flow Cytometry) İle Değerlendirilmesi

Sepsis yenidoğan bebekler için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir, bu nedenle tanı ve tedavisi acildir. Kan kültüründe bakteri üremesinin gösterilmesi ile kesin tanısı konulur. Fakat sepsis belirti ve bulgularının nonspesifik olması, kan kültür testlerinin sonuçlanması için en az 48-72 saate ihtiyaç duyulması ve yanlış negatif sonuçlanabilmesi tanıyı güçleştirmektedir. Daha hızlı ve kesin tanı koyabilmek için çeşitli laboratuvar yöntemleri geliştirme çabaları devam etmektedir. Bu çalışmada lökosit yüzey belirteç değişikliklerinin akan hücre ölçer (flow cytometry) ile değerlendirilmesinin geç neonatal sepsisin erken tanısında kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Mart 2019 – Şubat 2020 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya hasta grubu olarak YYBÜ’nde izlenen geç sepsis tanısı alan yenidoğan bebekler alındı. Kontrol grubu olarak yenidoğan servisinde yatarak izlenen fakat enfeksiyon bulgusu olmayan bebekler alındı. Sepsis bulguları olan 22 bebek ve kontrol grubu olarak da 22 bebek çalışmaya dahil edildi. Yaşamın ilk 72 saatinden sonra sepsis tanısı düşünülen her hastadan sepsis incelemeleri için gereken rutin tetkikler yapıldı ve lökosit yüzey belirteçlerinin çalışılması amacıyla antibiyotik tedavisi başlanmadan önce kan örnekleri alındı.

Sepsis grubunda ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlığı sırasıyla $30,1\pm 3,7$ hafta ve 1535 ± 713 gram ve yaş ortalamaları $13,7\pm 8,6$ gündü. Hastaların demografik özellikleri açısından, iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Sepsis ve kontrol grubundan lökosit yüzey belirteçleri CD64, CD63, CD62L, CD16, CD11b, HLA-DR’nin sepsis başlangıcındaki, buldukları hücrelere göre lenfosit, monosit ve nötrofiller üzerindeki ekspresyonları değerlendirildi. Sepsis ve kontrol grubu arasında CD63, CD62L, CD11b, HLA-DR arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ancak monosit ve nötrofiller üzerinde bulunan CD16 ve CD64 açısından anlamlı farklılık saptadık. Çalışmamızdaki cut-off, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla; nötrofil CD64 için %53,9, %72, %91, %75, %55, monosit CD64 için %73,2,

%68, %73, %71, %69, nötrofil CD16 için %81,1, %77, %64, %68 %73, monosit CD16 için %26,2, %68, %68,%69, %67 olarak tespit ettik.

Çalışmamızın sonucunda lökosit yüzey belirteçlerinden nötrofil ve monositler üzerinde bulunan CD64 ve CD16'nın geç yenidoğan sepsisinin erken tanısında yararlı olabilecek testler olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, sepsis, C-reaktif protein, Prokalsitonin, CD64, CD63, CD62L, CD16, CD11B, HLA-DR



ABSTRACT

Evaluation of Changes in Leukocyte Surface Markers in the Early Diagnosis of Late Neonatal Sepsis through Flow Cytometry

Sepsis is a major cause of newborn morbidity and mortality; thus its diagnosis and treatment are urgent. The final diagnosis is established by demonstrating the growth of bacteria in the blood culture. However, the symptoms and findings of sepsis being nonspecific, the blood culture tests requiring at least 48-72 hours to complete and the possible false negative results, may lead to a difficult diagnosis. Efforts to develop various laboratory methods to establish a faster and definitive diagnosis, are ongoing. In this study, our objective is to evaluate the availability of the changes in leukocyte surface markers in the early diagnosis of late neonatal sepsis through flow cytometry.

The study was conducted at Zonguldak Bülent Ecevit University Health Application and Research Center Neonatal Intensive Care Unit between March 2019 - February 2020. Newborns diagnosed with late onset neonatal sepsis cared for at the NICU were included in the study, as patient group. As a control group, inpatient infants monitored at the neonatal service, not showing any findings of infection were included. 22 infants with clinical sepsis as well as 22 infants as a control group were included in the study. Routine investigations required for sepsis investigations were conducted for every patient considered having a diagnosis of sepsis after the initial 72 hours of the life and blood samples were taken prior to starting antibiotic treatment in order to study the leukocyte surface markers.

The average gestational week and birth weight in the sepsis group were $30,1\pm 3,7$ weeks and $1535\pm 713,2$ grams respectively, and the average age was $13,7\pm 8,6$ days. There was no significant difference between the two groups in terms of demographic characteristics of the patients.

The expressions of leukocyte surface markers CD64, CD63, CD62L, CD16, CD11b from sepsis and control group, expressions of HLA-DR at the onset of sepsis on lymphocytes, monocytes and neutrophils according to the cells in which they were found were evaluated. No statistically significant difference in terms of CD63, CD62L, CD11b, HLA-DR between the sepsis and the control group was observed, but a significant difference in terms of CD16 and CD64 on monocyte and neutrophils was detected. In our study, cut-off,

sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were respectively; for neutrophil CD64 %53,9, 72%, 91%, 75%, 55%, for monocyte CD64 %73,2, %68, %73, %71, %69, for neutrophil CD16 %81,1, %77, %64, %68, %73, for monocyte CD16 %26,2, %68, %68, %69, %67 was determined.

As a result of our study, it was concluded that CD64 and CD16, which are on leukocyte surface markers on neutrophils and monocytes, are useful tests in the early diagnosis of late neonatal sepsis.

Keywords: Neonatal, sepsis, C-reactive protein, Procalcitonin, CD64, CD63, CD62L, CD16, CD11B, HLA-DR



İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| ÖNSÖZ..... | i |
| ÖZET | ii |
| ABSTRACT..... | iv |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| TABLolar DİZİNİ..... | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | ix |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | x |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Neonatal Sepsis | 3 |
| 2.1.1. Tanım | 3 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji | 6 |
| 2.1.3. Patogenez ve Risk Faktörleri..... | 7 |
| 2.1.4. Etiyoloji..... | 10 |
| 2.1.5. Yenidoğanın immünitesi | 13 |
| 2.1.5.1. İmmüoglobulinler..... | 13 |
| 2.1.5.2. Kompleman Sistemi | 14 |
| 2.1.5.3. Nötrofiller | 15 |
| 2.1.5.4. Sitokinler ve Enflamatuvar Mediyatörler..... | 16 |
| 2.1.5.5. Doğal Öldürücüler (Natürel Killer Hücreler) | 16 |
| 2.1.6. Klinik Bulgular | 16 |
| 2.1.7. Tanı | 18 |
| 2.1.7.1. Töllner Sepsis Skorlama Sistemi | 19 |
| 2.1.7.2. European Medicines Agency (EMA) Skorlaması..... | 20 |
| 2.1.7.3. Laboratuvar incelemeleri..... | 21 |
| 2.1.7.3.1. Spesifik tanısal tetkikler..... | 21 |
| 2.1.7.3.2 Spesifik olmayan tanısal testler..... | 25 |
| 2.1.8. Sepsise Klinik Yaklaşım | 38 |
| 2.1.9. Tedavi..... | 40 |

| | |
|--|----|
| 2.1.9.1. Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi tedavisi..... | 40 |
| 2.1.9.3. Destek tedavi..... | 42 |
| 2.1.9.4. Korunma | 43 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 45 |
| 3.1. Çalışma programı | 46 |
| 3.2. Laboratuvar tetkikleri | 46 |
| 3.3. İstatistiksel analiz | 49 |
| 3.4. Maddi destek ve Onay | 49 |
| 4. BULGULAR | 50 |
| 5. TARTIŞMA | 59 |
| 6. SONUÇLAR | 68 |
| 7. KAYNAKÇA..... | 69 |
| 8. EKLER..... | 79 |
| Ek 1: Etik kurulu onayı..... | 79 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Yenidoğan sepsisinin sınıflaması ve özellikleri | 5 |
| Tablo 2: Neonatal sepsisteki mikrobiyal etkenler ve risk faktörleri..... | 13 |
| Tablo 3: Sepsisin klinik belirtileri | 18 |
| Tablo 4: Töllner sepsis skorlaması | 19 |
| Tablo 5: EMA sepsis skoru | 20 |
| Tablo 6: Gebelik haftası ve postnatal yaşa göre nötrofil sayısı..... | 26 |
| Tablo 7: Rodwell hematolojik skorlama sistemi. | 27 |
| Tablo 8: Enfeksiyon tiplerine göre antibiyotik kullanma süreleri | 42 |
| Tablo 9: Demografik özelliklerine (cinsiyet, gebelik haftası, ağırlık ve yaşa) göre grupların karşılaştırılması..... | 50 |
| Tablo 10: Sepsis grubunun klinik bulgularının dağılımı | 51 |
| Tablo 11: Yenidoğan sepsisi risk faktörleri | 53 |
| Tablo 12: Sepsis ve kontrol gruplarındaki ortalama laboratuvar bulguları..... | 54 |
| Tablo 13: Hasta ve kontrol gruplarında lenfositler üzerinde bulunan hücre yüzey antijen oranlarının değerleri..... | 55 |
| Tablo 14: Hasta ve kontrol gruplarında monositler üzerinde bulunan hücre yüzey antijen oranlarının değerleri..... | 55 |
| Tablo 15: Hasta ve kontrol gruplarında granüositler üzerinde bulunan hücre yüzey antijen oranlarının değerleri..... | 56 |
| Tablo 16: Hasta ve kontrol gruplarında CRP ve PCT değerlerinin adezyon molekülleri ile korelasyonu..... | 57 |
| Tablo 17: Sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında nCD64, mCD64, nCD16, mCD16 düzeylerinin ROC analizi ile AUC, p değeri, minimum ve maksimum düzeyleri, cut-off, sensitivite, spesifite, PPV ve NPV | 57 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1: Sepsiste klinik belirtisi olan hastaya yaklaşım | 39 |
| Şekil 2: Flow CD14/CD45 görüntüsü..... | 48 |
| Şekil 3: Flow sitometri nötrofil CD64 görüntüsü | 49 |
| Şekil 4: Kan kültüründe izole edilen bakterilerin dağılımı | 54 |
| Şekil 5: ROC eğrisi | 58 |



SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|----------------|---|
| ABD: | Amerika Birleşik Devletleri |
| BOS: | Beyin omurilik sıvısı |
| BPD: | Bronkopulmoner displazi |
| CD: | Cluster of differentiation |
| CRP: | C-reaktif protein |
| Cut-off: | Kesim noktaları |
| ÇDDA: | Çok düşük doğum ağırlıklı |
| ÇGBNS: | Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis |
| DDA: | Düşük doğum ağırlıklı |
| DIC: | Dissemine intravasküler koagülasyon |
| E.coli: | Escherichia coli |
| EAA: | Eğri altında kalan alan |
| EMR: | Erken membran rüptürü |
| ESBL: | Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz |
| ESH: | Eritrosit sedimentasyon hızı |
| FISH: | Floresans in situ hibridizasyon |
| GBNS: | Geç başlangıçlı neonatal sepsis |
| GBS: | Grup B Streptokok |
| G-CSF: | Granülosit koloni stimule edici faktör |
| GM-CSF: | Granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör |
| H. influenzae: | Haemophilus influenzae |
| HLA: | İnsan lökosit antijenleri |
| HSV: | Herpes simplex virüs |
| IgG: | İmmüoglobülin G |
| IL: | İnterlökin |
| IVIG: | İntravenöz immunglobulin |
| I/T: | İmmatur/total oranı |
| İYE: | İdrar yolu enfeksiyonu |
| KNS: | Koagülaz-Negatif Stafilokoklar |

| | |
|------------------|--|
| LBP: | Lipopolisakkarit bağlayıcı protein |
| LP: | Lomber ponksiyon |
| LPA: | Lateks partikül aglütinasyon |
| LPS: | Lipopolisakkarit |
| mCD16: | Monosit cluster of differentiation 16 |
| mCD64: | Monosit cluster of differentiation 64 |
| MHC: | Majör doku uygunluk kompleksi |
| MNS: | Mutlak nötrofil sayısı |
| MRSA: | Metisiline dirençli S aureus |
| N. meningitidis: | Neisseria meningitidis |
| nCD16: | Nötrofil cluster of differentiation 16 |
| nCD64: | Nötrofil cluster of differentiation 16 |
| NEK: | Nekrotizan enterokolit |
| NK : | Natural Killer |
| NPV: | Negatif prediktif değer |
| PAF: | Platelet aktive edici faktör |
| PCR: | Polimeraz zincir yöntemi |
| PCT: | Prokalsitonin |
| PPV: | Pozitif prediktif değer |
| RDS: | Respiratuvar distres sendromu |
| S. aureus: | Staphylococcus aureus |
| S. epidermidis: | Staphylococcus epidermidis |
| S. pneumoniae: | Streptococcus pneumoniae |
| SAA: | Serum Amiloid A |
| TLR: | Toll-like reseptör |
| TNF: | Tümör nekrozis faktör |
| TPN: | Total parenteral nütrisyon |
| YYBÜ: | Yenidoğan yoğun bakım ünitesi |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği klinik durumdur (1). Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen yenidoğan bebeklerdeki en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (2).

Yenidoğan sepsisi insidansı, gelişmiş ülkelerde daha düşük olmakla birlikte tüm dünyada 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmektedir (3). Her ne kadar term bebeklerde mortalite oranı son birkaç dekatta çarpıcı bir şekilde azalıp yaklaşık %3'e düşse de, preterm bebeklerin ölüm oranı %30-54 arasında değişmektedir (4).

Sepsis belirtilerinin başlangıç zamanına göre erken, geç veya çok geç başlangıçlı sepsis olarak tanımlanmaktadır. Bu sınıflandırmada tanıma göre klinik görünüm, etiyolojik ajan ve tedavi değişiklik göstermektedir (1). Geç başlangıçlı neonatal sepsis (GBNS) en sık preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde, cerrahi nedenlerle uzun süreli parenteral beslenme ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) yatışı gerektiren yenidoğanlarda görülmektedir (5).

Sepsise ait bulguların özgül olmaması ve yenidoğan döneminde sık karşılaşılan enfeksiyon dışı klinik durumların da sepsis ile benzer bulgulara sahip olması tanı konulmasını güçleştirmektedir (1). Kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflik olabileceği gibi, bazen de ilerleyici bakteriyel enfeksiyon olmasına rağmen kan kültürü negatif olabilmektedir.

Kan kültürüne ek olarak tanı için yardımcı yöntemler de kullanılmaktadır. Ancak duyarlılık ve özgüllük olarak yeterli olmayan tanısal testler, aynı zamanda kan hacmi sınırlı olan yenidoğanlarda hem invaziv girişimleri artırmakta hem de iyatrojenik kan kaybını artırarak gereksiz kan transfüzyonlarına neden olmaktadır. Bu nedenle, en erken aşamalarında sepsis için hızlı ve güvenilir skorlama sistemleri sağlayacak yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi çok önemlidir (6).

Lökositler üzerinde eksprese olan adezyon molekülleri, enflamatuvar ve immün reaksiyonlarda rol alır. Akan hücre ölçer teknolojisindeki gelişmeler minimum hücre hacmiyle birkaç saat içinde nötrofiller, lenfositler, monositler ve natural killer (NK) hücreler de dâhil olmak üzere, dolaşımdaki enflamatuvar hücrelerde, hücre yüzeyi antijenlerinin kolay tespit edilmesine olanak sağlamıştır (7).

Bu alışmada Zonguldak Bülent Ecevit Ünięersitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatmakta olan bebeklerde geç neonatal sepsisin erken tanısında akan hücre ölçer (flow cytometry) teknolojisini kullanarak lökosit yüzey belirteç değişikliklerini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Neonatal Sepsis

2.1.1. Tanım

Sepsis, konakta enfeksiyon sonucu ortaya çıkan sistemik enflamatuvar yanıt sendromudur. Yenidoğan sepsisi, hayatın ilk ayında ortaya çıkan ve sistemik enfeksiyon bulguları ve bakteriyel bir patojenin kan dolaşımından izole edilmesi ile kendini gösteren klinik bir sendromdur (8). Tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Sepsis tanısı konulurken altın standart kan kültüründe etken mikroorganizmanın üretilmesidir. Ancak bu her hasta için mümkün olmayabilmektedir (1).

Yenidoğanların bir kısmında kan kültüründe patojenlerin izole edilememesi ve enfeksiyon odağının bulunamaması nedeniyle yenidoğan sepsisi için ayrıca klinik ve laboratuvara dayalı tanımlar kullanılmaktadır (9,10).

Kanıtlanmış sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etken patojenin kültür ile saptandığı sepsis olarak tanımlanmaktadır.

Klinik sepsis: Etkenin gösterilemediği klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu durumu ifade etmektedir.

Şüpheli sepsis: Bir bebekte klinik belirtiyeye bakılmaksızın risk faktörleri bulunması ya da izlemde sepsis düşündürülen bulguların görülmesidir.

Neonatal sepsis, belirtilerin ortaya çıkma zamanına göre erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve çok geç başlangıçlı sepsis olarak sınıflandırılmaktadır.

Erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS): Erken başlangıçlı enfeksiyonların klinik belirtileri genellikle yaşamın ilk 72 saatinde ortaya çıkar. Bazı klinisyenler erken başlangıçlı enfeksiyonları, özellikle grup B Streptococcus (GBS) nedeniyle olanları, 7 günden daha önce meydana gelen enfeksiyonlar olarak tanımlamaktadır. Tipik olarak bebek mikroorganizmayı doğum öncesinde veya sırasında annenin genital yolundan alır. Hızlı bir seyir gösterir, birden çok sistem tutulumu olur ve sıklıkla pnömoni ile birlikte görülebilir. Geç başlangıçlı sepsis ile kıyaslandığında daha yüksek mortalite oranına sahiptir. Çoğunlukla doğumla ilgili bir komplikasyon bulunur.

Geç başlangıçlı neonatal sepsis (GBNS): Yaşamın 4-30. günleri arasında görülür. Mikroorganizma doğum sırasında maternal genital yoldan alınabileceği gibi sıklıkla doğumdan sonra insanlarla temas veya kontamine çevre/aletlerle temas sonucu alınır. Genellikle doğum komplikasyonları ile ilişkili değildir. Bakteriyemiye ek olarak bu bebeklerde bir odak saptanabilmektedir, bu da genellikle menenjitir. Erken başlangıçlı sepsise göre mortalite oranı daha düşüktür (11,12).

Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis (ÇGBNS): Daha çok YYBÜ'lerindeki ÇDDA bebeklerin yaşama şansı bulmaları ancak hastanede uzun süre yatmalarına bağlı olarak 30. günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişen sepsis tablosunu ifade eder. Genellikle Kandida türleri ve Koagülaz-Negatif Stafilokoklarla (KNS) oluşur. Genellikle invaziv girişimler (intravasküler kateterler, endotrakeal entübasyon) ve intravenöz lipid solüsyonlarının verilmesi gibi hazırlayıcı etkenler söz konusudur (13).

Nozokomiyal enfeksiyonlar: Yatışta klinik bulgusu olmayan ve enfeksiyonun inkübasyon döneminde bulunmayan yenidoğan bebeklerde hastaneden kazanılan enfeksiyonları tanımlar. Özellikle YYBÜ'deki yenidoğanlarda, hastanede takip edilmekte ve tedavi görmekte iken yatışının 3. gününden sonra ortaya çıkar, direkt olarak annenin genital kanalından veya transplasental olarak edinilmez. Buna ek olarak hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk 72 saat içerisinde ortaya çıkan enfeksiyonları da kapsamaktadır (14). Yenidoğan sepsisinin sınıflaması ve özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir (15).

Tablo 1. Yenidoğan sepsisinin sınıflaması ve özellikleri

| | Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi Yaşamın ilk 3 günü | Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi 4-30. gün | Çok geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi |
|--------------------------|---|---|--|
| Risk faktörleri | Sıklıkla var | Genellikle yok | Değişken |
| Geçiş yolu | Vertikal, genellikle anne genital kanalından | Vertikal ya da postnatal çevreden | Çevreden |
| Klinik özellikler | Fulminan seyirli, Çoklu organ tutulumu | Sinsi ya da akut Fokal enfeksiyon Meningit sık | Sinsi |
| Ölüm | %5-20 | %5 | Düşük |
| Etkenler | Grup B streptokok Escherichia coli Viridans streptokoklar Enterokoklar KNS Staphylococcus aureus Haemophilus influenzae Listeria monocytogenes Klebsiella | KNS Staphylococcus aureus Candida Escherichia coli Enterokoklar Klebsiella Pseudomonas Grup B streptokok Listeria monocytogenes | KNS Staphylococcus aureus Candida Escherichia coli Klebsiella Pseudomonas |

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre yılda 130 milyon çocuk doğmakta ve yaklaşık 4 milyonu neonatal periyotta kaybedilmektedir. Bu ölümlerin %36'sı enfeksiyon kaynaklıdır ve sosyoekonomik yönden zayıf ülkelerde bu oran yükselmektedir (16). Dünyada yılda 1,4 milyondan daha fazla neonatal ölüm invaziv enfeksiyonlara bağlı olarak gerçekleşmektedir. Sepsis kaynaklı ölümlerin çoğu tanıda gecikmeden ve uygun antibiyotik tedavisinin hızlıca başlanamamasından kaynaklanmaktadır (16).

Yenidoğan sepsisi insidansı, gelişmiş ülkelerde daha düşük olmakla birlikte tüm dünyada 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmektedir (3). Gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde ise insidansın gelişmiş ülkelerinkine benzer veya daha yüksek bulunduğu, klinik olarak tanı konulan yenidoğan sepsisi oranlarının 1000 canlı doğumda 49-170'e kadar ulaştığı rapor edilmiştir (10,17,18).

Araştırmalar, term erkek bebeklerin term dişi bebeklerden daha yüksek sepsis insidansına sahip olduğunu göstermektedir. Düşük doğum ağırlıklı (DDA) preterm bebeklerde bu cinsiyet farkı daha az belirgindir. Maternal koryoamniyonit, konjenital immün defektler, doğal immün sistemde yer alan gen mutasyonları, aspleni, galaktozemi ve yüksek bakteri inokülasyonuna yol açan malformasyonlar (örn, obstrüktif üropati) varlığında, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde neonatal sepsis oranları önemli ölçüde artmaktadır (19).

Erken başlangıçlı neonatal sepsis insidansı 2500 gram üstünde doğan bebeklerde 1000 canlı doğumda 0,57 iken, 401-1500 gram arasında doğan bebeklerde 10,96 olarak bildirilmiştir. Geç başlangıçlı neonatal sepsis insidansı ise 501-750 gram arasında doğan bebeklerde %51,2, 1500 gram altı bebeklerde %15-25 arasında saptanırken 2500 gram üzerinde doğanlarda %1,6 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ise geç başlangıçlı sepsis insidansı %6,4- 14,1 arasında bildirilmiş olup mortalite oranı son yıllarda %30-40'lardan %5-10'lara inmiştir. Prematüre bebeklerde mortalite daha yüksek oranlara çıkabilmektedir (1).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastane kaynaklı enfeksiyon oranları hastanın gebelik haftasına, doğum ağırlığına ve yattığı üniteye bağlı olarak değişmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyon oranı %3, nozokomiyal sepsis oranı %2,6 olarak tespit edilmiştir. Her ülke, her

bölge hatta her ünite, standardizasyonları, kontrol programları ve deneyimleri ile nozokomiyal enfeksiyon açısından birbirinden farklı verilere sahiptir (14).

Mortalite oranları yenidoğan bakımındaki teknolojik gelişmelerle ve yeni antimikrobiyal ajanlarla dramatik bir şekilde azalmıştır. Her ne kadar term bebekler arasında ölümcül vaka oranı son birkaç dekatta çarpıcı bir şekilde azalıp yaklaşık %3'e düşse de, preterm bebeklerin ölüm oranı %30-54 arasında değişmektedir (4).

Yenidoğan sepsisinde erken tanının büyük öneme sahip olması nedeniyle, hazırlayıcı risk faktörleri iyi bilinmelidir. Bu faktörler anneye, bebeğe ve çevresel nedenlere bağlı olabilir.

2.1.3. Patogenez ve Risk Faktörleri

Erken neonatal sepsise neden olan mikroorganizma, doğum öncesinde veya sırasında annenin doğum kanalından (koryoamniyonit) veya hematojen (transplental) yolla bebeğe ulaşır. Doğumdan sonra ise bebek ortamdaki mikroorganizmalarla enfekte olur (20).

Erken başlangıçlı sepsisli bebeklerde sıklıkla bir veya daha fazla tanımlanabilir risk faktörü mevcuttur. EBNS riskini artıran başlıca faktörler prematürelilik, DDA (doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması) veya ÇDDA (doğum ağırlığının 1500 gramın altında olması), koryoamniyonit, erken membran rüptürü (EMR) ve doğum kanalının Grup B Streptokoklar ile (GBS) ile kolonizasyonudur (9).

Hem erken hem geç sepsis için en önemli risk faktörü düşük doğum ağırlığı ve prematüreliliktir. Prematürite, erken başlangıçlı bakteriyel enfeksiyonlar için en önemli risk faktörü olarak kabul edilir. Prematüre bebeklerde, term bebeklere göre sepsis insidansı 3-10 kat daha fazla olup preterm bebekler, yeni doğmuş term bebeklere kıyasla yüksek mortalite riski altındadır. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin konakçı savunmasında bozulma olduğu ve erken doğumun düşük dereceli koryoamniyonit ile ilişkili olabileceği kabul edilmektedir. Bu nedenle aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin GBS gibi patojenlerle enfeksiyon oranlarının 26 ila 30 kat daha yüksek olması şaşırtıcı değildir (1,9,21).

Antibiyotiklerin sık kullanılması sepsis ve dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon riskini artırır. Bu nedenle özellikle hastanede takip ve tedavi edilen ÇDDA ve DDA prematüre bebeklerde GBNS olasılığı da fazladır (10).

Koryoamniyonit terimi, lokal veya sistemik koryoamniyonit belirtilerinin eşlik edebildiği maternal ateşi içeren rahim içi enfeksiyon sendromunu ifade eder. Sıklıkla koryoamniyotik zarın yırtılmasının bir sonucu olarak, amniyon sıvısının mikrobiyal istilası, fetal kolonizasyon ve enfeksiyona yol açabilir. Amniyotik enfeksiyon görünüşte sağlam olan membranlarla veya nispeten kısa bir membran rüptür süresi ile de ortaya çıkabilmektedir. Enfekte amniyotik sıvının fetüs veya yenidoğan tarafından aspirasyonu solunum semptomlarının oluşmasında rol oynayabilir. Koryoamniyonit, sadece amniyotik sıvı analizi veya plasentanın patolojik muayenesi ile teşhis edilebilecek şekilde asemptomatik olabilir. Bebek doğum kanalından geçerken vajinal floraya maruz kalabilir ve deri, mukoza, nazofarenks, orofarenks, konjonktiva kolonize olabilir. Bu mukozal yüzeylerde oluşacak travma enfeksiyona neden olabilmektedir (12,19).

Koryoamniyonit tanısı maternal 38°C ve üzerinde ateş varlığında fetal taşikardi (>160/dk), maternal taşikardi (100/dk), maternal lökositoz (>15000 hücre/mm³), uterusu hassasiyet ve/veya kötü kokulu vajinal akıntı bulgularının en az ikisinin olması ile konulur. Amniyotik sıvı ve/veya vajinal kanalı enfekte eden bakterilerin vertikal geçişi, intrauterin dönemde veya daha sık olarak doğum anında olur. Genellikle polimikrobiyal bakteriyel etkenlerle enfeksiyon oluşur (22).

Streptococcus agalactiae olarak da adlandırılan Grup B streptokoklar, gebelerde vaginada kolonize olup maternal ve neonatal enfeksiyonlara yol açmaktadırlar. Grup B Streptokok ile kolonize olan annelerin bebekleri intramniyotik enfeksiyon, EMR ve erken doğum olasılığı ile yenidoğan sepsisi için bir risk altındadır (23). Amerika Birleşik Devletleri'nde annede rektal, vajinal GBS kolonizasyonu %15-40 arasında bildirilirken ülkemizde %2-10,6 arasında saptanmıştır (1).

Membran rüptürünün 18 saati aşması durumunda, Grup B streptokok ile erken başlayan hastalığın görülme sıklığı önemli ölçüde artar; bu nedenle yenidoğan enfeksiyon riskinin artmasında kabul edilen sınır değer 18 saattir (19). Preterm doğumlarda amniyon sıvısında bakteri invazyonu membranlar sağlamsa %32, EMR varsa %75 oranında gösterilmiştir (çoğunlukla *Ureaplasma* ve *Mycoplasma*). Grup B streptokok kolonizasyonu olan annede uzamış erken membran rüptürü olduğunda bebekteki enfeksiyon riski %33-50 bulunmuştur (15). Erken membran rüptüründe term yenidoğanlarda kültürle ispatlanmış sepsis sıklığı %1, prematürelere ise %4-6'dır. Eğer uzamış membran rüptürüne koryoamniyonit eşlik ederse enfeksiyon riski 4 kat artmaktadır (24).

İntrapartum fetal taşikardi, mekonyumla boyalı amniyotik sıvı, travmatik doğum olan veya ciddi derecede deprese doğan, entübasyon ve canlandırma ihtiyacı olan yenidoğanlar; ya intauterin olarak enfektidir ya da erken başlangıçlı sepsis için ciddi risk taşırlar. Bu enfeksiyon, doğum sırasında maternal kolonizasyon ile ilişkili organizmalara maruz kalma veya resüsitasyonla ilgili prosedürler sırasında patojenlerin kazanılması nedeniyle olabilir (12).

Erken doğan bebeklerde immün fonksiyon bozukluğu ve transplasental olarak edinilmiş maternal IgG antikorlarının olmaması enfeksiyon riskini artırabilir. Ayrıca, düşük yenidoğan 25-Hidroksivitamin D konsantrasyonları da erken başlangıçlı sepsis ile ilişkilendirilmiştir (25).

Geç başlangıçlı neonatal sepsis, genellikle erken obstetrik komplikasyonlarla ilişkili değildir. Bakteriyemiye ek olarak bu bebeklerde odak saptanabilir, bu da sıklıkla sepsisle birlikte olan menenjittir. Geç başlangıçlı sepsis ve menenjitten sorumlu olan bakteriler, annenin genital yollarından edinilen (asendan) ve aynı zamanda doğum sonrası insanlarla temas veya kontamine çevre/aletlerle temas (nozokomiyal) ile edinilen mikroorganizmaları içerir. Bu nedenle yatay bulaş geç sepsiste önemli bir rol oynamaktadır (12).

Hastanede takip sırasında uygulanan entübasyon, mekanik ventilasyon, sık kan alınması, kateter/sonda takılması gibi invaziv girişimler ile birlikte yetersiz anne sütü, uzun süre parenteral beslenme, mide asiditesinin azaltılması, cerrahi girişim ihtiyacı özellikle geç başlangıçlı sepsis riskini artıran başlıca etmenler arasındadır (1). Bu nedenle, hastanede izlenen çok düşük ve düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde geç başlangıçlı sepsis olasılığı yüksektir. Ayrıca sık ve geniş yelpazeli antibiyotik kullanımı da özellikle dirençli etkenlerin neden olduğu sepsis olasılığını artırır (15).

Hipoksi, asidoz, doğumsal metabolik hastalıklar (ör; galaktozemide Escherichia coli sepsisine yatkınlık), aspleni, doğumsal immün defektler, idrar yollarında obstrüksiyona yol açan konjenital bozukluklar, nöral tüp defektleri sepsise hem yatkınlık yaratan hem de sepsisin ağırlığını arttıran faktörlerdir. Erkekler kızlardan 4 kat daha fazla etkilenir ve cinsiyete bağlı bir genetik yatkınlık olabileceği düşünülmektedir. YYBÜ personeli ve aile üyeleri, el yıkama uygulamalarının uygunsuz veya yetersiz olması nedeniyle mikroorganizmaların yayılmasında çoğu zaman taşıyıcı konumundadır (12).

Yenidoğandaki hücrel ve humoral immün sistemdeki yetersizliklere ilaveten mikroorganizmalara karşı fiziksel savunmada da yetersizlik vardır. Yenidoğan derisi çok ince ve zayıf olduğu için kolaylıkla hasara uğrayabilir ve enfekte olabilir. Göbek kordonu da doğumdan sonra nekrotik bir hale geldiğinden enfeksiyonların yerleşmesi için uygun bir ortam yaratır (26).

Menenjit vakalarının çoğu, mikroorganizmaların koroid pleksus yoluyla santral sinir sistemine hematogen yayılmasından kaynaklanan geç başlangıçlı enfeksiyonlardır. Daha az sıklıkla geç başlangıçlı menenjit; açık nöral tüp defektlerinin, konjenital sinüs yollarının, ventriküler cihazların veya fetal kafa derisi monitörlerinin penetran yaralarının kontaminasyonu sonucu komşuluk yoluyla yayılmasından kaynaklanır. Apse oluşumu, ventrikülit, septik enfarktlar, hidrosefali ve subdural efüzyonlar yenidoğanlarda daha sık görülen menenjit komplikasyonlarıdır (11).

2.1.4. Etiyoloji

Yenidoğanda sepsise neden olan etkenler, hastanın yaşına, enfeksiyonun anneden, toplumdaki veya hastaneden kazanılmış olmasına, yenidoğanın immün durumuna ve altta yatan hastalığa göre değişiklikler gösterir. Bu nedenle erken ve geç neonatal sepsisten sorumlu etiyolojik ajanlar farklılıklar göstermektedir (19).

Başlangıç zamanına göre baktığımızda erken neonatal sepsise en sık neden olan patojenler GBS ve E. coli (*Escherichia coli*)'dir. Bu bakteriler genellikle annenin vajinal ve/veya rektal florasından kaynaklanır. Vakaların %43-58'inde GBS, %18-29'unda E. coli etkindir. Term bebeklerde GBS (%73), preterm bebeklerde ise E. coli (%81) daha sıktır. Rutin tarama ve intrapartum antibiyotik profilaksisi başladıktan sonra ABD'de GBS sıklığı azalırken, bazı çalışmalarda özellikle ÇDDA bebeklerde E. coli insidansında artış bildirilmektedir. Grup A, C ve G streptokoklar, *Streptococcus viridans*, enterokoklar, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* daha az görülen etkenlerdir. *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar ve *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* da dahil olmak üzere diğer Gram-negatif bakteriler ve *Pseudomonas* erken sepsise nadiren yol açan patojenlerdir (1,9,27).

Gelişmekte olan ülkelerde erken sepsiste en fazla izole edilen etkenin klebsiella türleri olduğu, bunu *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve E. coli'nin izlediği, GBS'lerin

oranının daha düşük bulunduğu, erken sepsiste gram negatif bakterilerin gram pozitif bakterilere oranının 2:1 olduğu bildirilmiştir (9).

Grup B Streptococcus, gastrointestinal ve genital yolların ortak bir kolonizörü olan Gram-pozitif diplokoktur. Gebe kadınlarda GBS kolonizasyonu genellikle asemptomatik olmakla birlikte, maternal kolonizasyon, yenidoğanlarda GBS enfeksiyonu için birincil risk faktörüdür (21). Kapsül polisakkarit analizlerine bağlı olarak antijenik olarak belirgin Ia, Ib ve II'den IX'a kadar olacak şekilde 10 GBS serotipi vardır. Serotip Ia, Ib, II, III ve V, ABD'de erken başlangıçlı vakaların %95'inden ve geç başlangıçlı vakaların %90'undan fazlasından sorumludur. Serotip III menenjitte neden olma eğilimindedir ve geç başlangıçlı enfeksiyonların büyük çoğunluğundan sorumludur (28,29). Son yıllarda yapılan popülasyona dayalı sürveyans çalışmalarında ABD'de EBNS etiyolojik ajanı olarak GBS tüm vakaların %38-%43'ünde saptanmış olup yenidoğan GBS sepsisi insidansının 0,3-0,41/1000 canlı doğum olduğu tahmin edilmektedir (30).

Genellikle maternal ürogenital ve gastrointestinal kanalda yaygın şekilde kolonileşen Gram negatif bir basil olan E. coli, bebeklerde yenidoğan sepsisinin en sık ikinci nedenidir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 5,09/1000 canlı doğum oranı ile en sık görülen neden olarak kabul edilir. Bazı çalışmalar, E. coli ile enfekte bebeklerde belirtilerin daha agresif bir şekilde ortaya çıktığını ve yaşamın ilk günlerinde trombositopeni ve ölüm riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (31).

Listeria monocytogenes, kısa bir Gram-pozitif hücre içi ve hücre dışı basildir. İnsanlara bulaşmak için en önemli rezervuar, muhtemelen enfekte çiftlik hayvanları tarafından kirlenmiş gıdalar, özellikle süt ürünleridir (32). Çiğ süt tüketimi olan pastörize edilmemiş peynir veya organizma ile kirlenmiş diğer işlenmemiş gıda ürünlerini tüketen annelerin bebeklerinde Listeria sepsisi açısından daha şüpheli olunmalıdır. Gebe kadınlar, gebe olmayan kadınlardan %17 daha yüksek Listeria enfeksiyonu riskine sahiptir ve enfeksiyon spontan düşükler ve ölü doğumlarla ilişkilidir. Erken yenidoğan enfeksiyonları, solunum sıkıntısı, sepsis ve menenjit gibi erken başlangıçlı GBS enfeksiyonları ile benzer bir klinik tabloya sahiptir. Ciddi vakalarda, granülomatozis infantiseptica olarak bilinen granülomatöz döküntü görülebilir. Yenidoğan Listeria vakalarının çoğu, neredeyse tüm menenjit vakalarından sorumlu olan serotip 1, 2 ve 4 serotiplerinden kaynaklanmaktadır. (31).

Gelişmiş ülkelerde geç başlangıçlı sepsiste başta *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) olmak üzere koagülaz negatif stafilokoklar %53,2-77,9 oranında en sık görülen etken iken; *E. coli*, *klebsiella*, *pseudomonas* türleri gibi gram negatif basillerin ön planda olduğu ülke ve klinikler de mevcuttur. *S.aureus*, Enterokoklar, GBS, Gram negatif bakteriler, *L. monositogenez* ve *Kandida* türleri diğer etkenler arasındadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da geç sepsis etkeni olarak en sık KNS'nin görüldüğü bildirilmiştir.

Çok geç başlangıçlı sepsis, uzun süre hastanede yatırılan ÇDDA ve erken doğan bebeklerde görülmekte olup, ana kaynağı hastane ortamıdır. *Staphylococcus aureus* ve *Kandida* türleri diğer (1,10). Cilt ve mukozaların normal florasında bulunan KNS, YYBÜ'de geç başlangıçlı sepsisli yenidoğanlarda en sık izole edilen patojendir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin geç başlangıçlı enfeksiyonlarının %22-%55'i ile ilişkilidir. *S. aureus* ise %4-8'i ile ilişkilidir. Koagülaz Negatif Stafilokok enfeksiyonlarında genellikle *S. epidermidis* etken olmasına rağmen; *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus haemolyticus* ve *Staphylococcus hominis* gibi diğer suşlar da bildirilmiştir. Preterm yenidoğanlarda MRSA (Metisiline dirençli *S. aureus*), stafilokok enfeksiyonlarının %28'inde izole edilmiştir. Genel olarak, MRSA ile enfekte bebeklerin %25'inin öldüğü bildirilmiştir. Metisilin dirençli *S. aureus* veya metisilin duyarlı *S. aureus* ile enfekte bebekler arasında morbidite, mortalite ve hastanede kalış süresi açısından anlamlı fark yoktur (11,31).

Gram negatif organizmalar, geç başlangıçlı sepsis vakalarının yaklaşık üçte biri ile ilişkili olmasına rağmen bu yaş grubundaki sepsis nedeniyle ölümlerin %40 ile %69'unda saptanır. İzole edilen en yaygın gram negatif organizmalar arasında *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter* ve *Serratia* bulunur. *Pseudomonas*'ın neden olduğu enfeksiyonlar en yüksek ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir. *Citrobacter*, beyin apseleri ile önemli derecede ilişkilidir ancak diğer organlara yayılımı da görülebilir.

Kandida türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar prematüre bebeklerde GBNS'in üçüncü önde gelen nedenidir. *Candida albicans* ve *Candida parapsilosis*, yenidoğanlarda en sık hastalıklarla ilişkilendirilen türlerdir. Yüksek mortalite oranları ve nörogelişimsel bozulma dahil olmak üzere kötü sonuçlar, organizmaların yapışma faktörleri ve sitotoksik maddeler gibi virülans özelliklerini ifade etme yetenekleri ile ilişkilendirilmiştir (31). Neonatal sepsise neden olan etkenler ve risk faktörleri Tablo 2'de gösterilmiştir (33)

Tablo 2. Neonatal sepsisteki mikrobiyal etkenler ve risk faktörleri

| Neonatal sepsis | Etken mikrobiyal ajanlar | Risk faktörleri |
|------------------------|---|--|
| EBNS | Grup B Streptokok Escherichia coli Streptokok viridans Enterokok Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa Diğer gram negatif basiller | Prematürite Annede GBS kolonizasyonu Koryoamnionit Erken membran rüptürü Çoğul gebelik |
| GBNS | KNS Staphylococcus aerius Escherichia coli Candida albicans Klebsiella pnömoni Enterekok Pseudomonas aeruginosa GBS | Prematürite Düşük doğum ağırlığı Uzun süreli katater kullanımı İnvaziv girişimler Ventilatör ilişkili pnömoni Uzun süreli antibiyotik kullanımı |

2.1.5. Yenidoğanın immünitesi

Yenidoğanlar, başlangıçta semiallojenik steril bir ortamda yaşamının ve daha sonra mikrobiyal açıdan zengin bir çevreye maruz kalmanın onları enfeksiyonlara karşı oldukça hassas hale getirmesinin bir sonucu olarak yetişkinlerden farklı gelişen bir bağışıklık sistemine sahiptir (34). Yaşamın ilk 3 ayında fagositler, doğal öldürücü hücreler, antijen sunan hücreler doğal bağışıklık sistemini oluşturarak patojenlere karşı savunma sağlar. Bu hücreler, çok çeşitli patojenleri etkili bir şekilde öldürmek için hemen kullanılabilir durumdadır. Nötrofillerin işlevinin azalması ve düşük immünoglobulin konsantrasyonları, erken doğan bebeklerin invaziv enfeksiyona duyarlılığını artırmaktadır (19,34).

2.1.5.1. İmmünoglobulinler

Plasental yolla taşınan immünoglobulinler, istilacı patojenlere karşı birinci basamak savunmada önemli bir rol oynar. Önemli miktarda immünoglobulin G (IgG) transferi büyük ölçüde 32. gebelik haftasından sonra meydana gelir ve sonuç olarak preterm bebeklerde maternal immünoglobulinlerin plazma seviyeleri düşüktür. Fetal IgG seviyeleri gebeliğin birinci ve ikinci trimesterlerinde yavaşça artar ve en önemli artış gebeliğin

üçüncü trimesterinde görülür. İntrapartum 18-20 haftada IgG seviyeleri 100 mg/dL'den düşüktür. Fetus 30-32 hafta olduğunda 400 mg/dL düzeyine ulaşır. Term yenidoğanlarda IgG seviyesi 1000 g/dL'ye yakındır ve maternal serumdaki düzeyin yaklaşık %125'idir bu da aktif transfer olduğunu göstermektedir. Anne kaynaklı IgG düzeyi, doğumdan hemen sonra "fizyolojik hipogamaglobulinemi" olarak adlandırılan bir süreçte hızla azalmaya başlar. Diğer immunglobulin tipleri plasentadan aktif olarak geçemez, ancak fetus intrauterin enfeksiyonlara karşı IgA ve IgM sentezleyebilir. Bu sebeple kord kanındaki yüksek IgA ve IgM seviyeleri intrauterin bir enfeksiyonun göstergesi olabilir.

Yenidoğanlar genellikle E. coli ve diğer enterobakterilere karşı antikor aracılı korunmadan yoksundur. Ancak tetanoz, difteri, hepatit ve polio dahil olmak üzere protein antijenlerine karşı bağışıklık yanıtı oluşturabilirler. Haemophilus influenzae tip B ve GBS gibi polisakkarid antijenlere cevap yetenekleri ise zayıftır (18,19,35,36).

2.1.5.2. Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi otuzdan fazla çözünür protein, hücre yüzeyi düzenleyici faktörler ve çok çeşitli işlevleri yerine getirmek için birlikte çalışan reseptörlerden oluşur. Bunlar sadece konakçı savunması ve enflamatuvar yanıtta değil, aynı zamanda normal fizyolojik homeostazda da önemlidir. Fetal dokular tarafından kompleman sentezi, gebeliğin 6. haftası kadar erken bir zamanda gözlenmiştir ve bileşenlerin çoğu, fetal serumda 10. ila 12. haftalar arasında saptanabilir. Kompleman sentezi böbrek ve diğer fetal dokularda gösterilmiştir ancak karaciğer, yetişkin kompleman proteinlerin çoğunun ana üretim bölgesidir. Kolon, fetal yaşamda C1'in ana üretim bölgesi olabilir ve erişkinlerde önemli bir sentez bölgesi olmaya devam etmektedir (37).

Kompleman sistemi, GBS gibi bazı bakterilerin antikor aracılı opsoninle fagosite edilmesinden ve E.coli gibi bazı mikroorganizmalara karşı bakterisidal aktivitenin sağlanmasından sorumludur. Komplemanların transplasental geçişi yoktur. Term bebeklerde klasik kompleman aktivitesi hafif derecede, alternatif kompleman aktivitesi ise orta derecede azalmıştır. Pretermelerde, term bebeklere göre hem kompleman düzeyleri düşüktür, hem de aktivitesi azalmıştır. Bu, kompleman aracılı kemotaktik aktivitede ve antikor yokluğunda belirli mikroorganizmaların opsonize edilme kapasitesinde azalmaya neden olmaktadır (19).

Kompleman düzeyleri gebelik yaşı ile birlikte artar, ancak yenidoğanlarda yetişkin dönemdeki düzeylerinin sadece %50'si kadardır. Azalan kompleman seviyeleri yetersiz opsonizasyon ve bozulmuş bakteri öldürme ile ilişkilidir. Her iki yol da aktif hale getirilmiş gibi görünse de, aktivasyon seviyelerinde farklılıklar olabilir. Ek olarak, yenidoğanlarda bakteriyolitik C5b-9 oluşturma yeteneğini azaltan ve ciddi invaziv bakteriyel enfeksiyonlara yakalanma riskini artıracak derin C9 eksikliği gözlenmiştir (31).

2.1.5.3. Nötrofiller

Nötrofiller doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bir bileşenidir ve enfeksiyon sırasında patojenlerin fagositozundan ve öldürülmesinden sorumludur (34). Term ve preterm bebeklerde dolaşımdaki nötrofiller doğumdan hemen sonra artmaya başlar. Normalde çomak nötrofillerin oranı %15'in altında olup, bu değer asfiksi ya da enfeksiyon gibi diğer stres faktörlerinin varlığında artış gösterir. Yenidoğanların kemik iliğindeki nötrofil depoları yetişkinlere göre %70-80 kadar azalmıştır, bu nedenle enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz uyarılara verdiği yanıt yetersizdir (19,35).

Granülosit koloni stimule edici faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF) fagositlerin aktivasyonunda, çoğalmasında, farklılaşmasında ve hayatta kalmasında rol oynayan önemli sitokinlerdir. Bu sitokinler myeloid öncü hücreleri uyarır, kemik iliği nötrofil depo havuzunu artırır. Bununla birlikte periferik kanda nötrofiliye yol açar ve bakterisidal aktiviteyi içerecek şekilde nötrofil fonksiyonlarını etkiler. Nötrofil migrasyonu (kemotaksis) hem term hem de preterm bebeklerde doğumda anormaldir. Yenidoğanlarda azalmış kemik iliği havuzundan dolayı enfeksiyona yanıt olarak nötrofil üretimini hızlandırma yeteneği azalmıştır. Neonatal nötrofillerin adezyon, agregasyon ve deformabilite yetenekleri azalmıştır ve bu nedenle enfeksiyona verilen yanıt gecikir. Yenidoğan nötrofillerinin patojenleri fagositize etme kapasitesi azalmıştır ve yutulan hücre içi patojenleri parçalama yeteneği bozulmuştur. NADPH oksidaz sistemi ve hidroksil radikalleri üretme kabiliyeti, azalan laktoferrin ve miyeloperoksidaz granüllerinin bir sonucu olarak yenidoğan granülositlerinde kusurludur (19,34,35,38).

2.1.5.4. Sitokinler ve Enflamatuvar Mediyatörler

İmmün sistem hormonları olarak da tanımlanabilecek olan sitokinler uyaran etkisi ile immün ve nonimmün hücrelerden sentezlenerek hedef hücre davranışını etkilerler. Beyin hasarı, BPD ve nekrotizan enterokolit (NEK) dâhil pek çok hastalık sitokinlerin verdiği dengesiz ve abartılı yanıtta kaynaklanmaktadır. Pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki dengeye bağlı olarak, enfeksiyona verilen cevap değişkenlik göstermektedir. Yenidoğanda çalışılan mediyatörler arasında tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin (IL)-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, PAF (platelet aktive edici faktör) ve lökotrienler bulunmaktadır. Bu mediyatörler sayesinde enfeksiyonun erken laboratuvar tanısı kolaylaşmaktadır. Patojenin hücreler tarafından algılanması, plazmadaki çözünebilir komponentlerde (mannoz bağlayan lektin gibi) ve monositler ile diğer hücrelerin üzerindeki reseptörlerde başlar. Toll-like reseptörler (TLR) patojenin tanınmasında büyük önem taşır (19).

2.1.5.5. Doğal Öldürücüler (Natural Killer Hücreler)

Natural killer hücreler, virusla enfekte hücrelere karşı sitolitik etki gösteren, aynı zamanda antikorla kaplı hücrelerin lizisinde görev alan lenfosit alt gruplarıdır. Yenidoğanda azalmış sitotoksik aktivite ve antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksositeye sahiptirler (19). Natural killer hücreleri sayıca yenidoğanlarda yetişkinlerden daha yüksektir ve inhibitör reseptör CD94/NKG2A'nın ekspresyonunda artış vardır. Natural killer hücreleri, dendritik hücreler, monosit/makrofajlar ve sitokinlerle hızla aktive olur. İnsan kordon kanı NK hücrelerinin farklılaşmaya uğramadan aynı kökenli hedefleri hızlı bir şekilde parçalama kapasiteleri, yetişkinlerden en az 3 kat daha düşük bulunmuştur (34).

2.1.6. Klinik Bulgular

Yenidoğan sepsisinin klinik bulguları ve belirtileri özgül olmadığından tanısı zordur ve ayırıcı tanısı çok geniştir. Erken başlangıçlı sepsiste belirti ve bulgular bebeklerin çoğunda ilk 24 saatte ortaya çıkarken, hemen hepsinde (%90) ise ilk 48 saat içinde ortaya çıkar. Bu nedenle özellikle riskli bebeklerin yaşamın ilk 48 saatinde dikkatle izlenmesi erken

başlangıçlı yenidoğan sepsis tanısı konulması için temel faktördür. Yenidoğan sepsisinde genel bulgular arasında; hipoaktivite, irritabilite, bebeğin iyi görünmemesi, beslenme güçlüğü, dolaşım bozukluğu ve ödem yer almaktadır (10,15). Erken başlangıçlı sepsiste genellikle birden çok organ ya da sistem tutulurken, geç sepsiste tutulum çok sistemli ya da tek odaklı (pnömoni, artrit, osteomyelit gibi) olabilir.

Vücut ısısındaki değişiklikler: Enfekte yenidoğan bebeklerin yaklaşık %50'si, 37.8°C'den (100°F) (aksiller) daha yüksek bir sıcaklığa sahiptir. Yenidoğan bebeklerde ateş her zaman enfeksiyon anlamına gelmez. Tek bir sıcaklık yükselmesi nadiren enfeksiyonla ilişkilendirilir; bir saatten uzun süren ateşin enfeksiyondan kaynaklanma olasılığı daha yüksektir. Yenidoğan döneminde daha sonra ortaya çıkan akut ateşli hastalıklar, sepsise ek olarak idrar yolu enfeksiyonu, menenjit, pnömoni, osteomyelit veya gastroenterite bağlı olabilir (19). Vücut ısısı ne kadar yüksek veya ne kadar düşükse, klinik önemi de o kadar fazladır. Term bebeklerde ateşe daha sık rastlanırken, prematürelere genelde hipotermiye daha yatkındırlar (11).

Solunum sisteminde: Apne, inleme, takipne, çekilme, burun kanadı solunumu, siyanoz, emme ciddiyeti artırıcı solunum semptomlarıdır. Preterm yenidoğanlarda respiratuvar distres sendromu (RDS) veya bronkopulmoner displazi (BPD) üzerine ilerleyici solunum sıkıntısı belirtileri eklenebilir. Mekanik ventilasyondaki bebeklerde ventilatör desteğini arttırma ihtiyacı enfeksiyona işaret edebilmektedir (1,19).

Dolaşım sisteminde: Taşikardi yenidoğan sepsisinde sık rastlanan bir bulgu olmasına rağmen, spesifik değildir, bradikardi de görülebilir. Zayıf perfüzyon ve hipotansiyon sepsisin daha hassas göstergeleridir, ancak geç bulgular olma eğilimindedir (19).

Sindirim sisteminde: Beslenme intoleransı, kusma, distansiyon, ishal, sarılık, hepatomegali, NEK görülebilmektedir.

Cilt bulguları: Periferik dolaşımın bozukluğu, siyanoz, kutis marmoratus, solukluk, peteşi, purpura, sklerem veya sarılık tek başına veya birarada sepsisin bilinen belirtilerindendir (12). Ani gelişen sarılıklarda, başka bir bulgu olmasa bile, enfeksiyonu düşünmek gerekir. Özellikle üriner sistem enfeksiyonu olanlarda sık görülür. Birden ortaya çıkabileceği gibi yavaş yavaş da gelişebilir. Antibiyotik tedavisinin başlamasıyla birlikte sarılık azalmaya başlar (11).

Kutanöz enfeksiyon belirtileri arasında omfalit, selülit, mastit ve deri altı apseler bulunur. Püstüller muhtemel stafilokok enfeksiyonu varlığını gösterir ancak Herpes simplex virüs (HSV) enfeksiyonu veziküler döküntüsünden ayırt edilmelidir. Ektima gangrenozum, Pseudomonas türleri ile enfeksiyona işaret eder ve ÇDDA bebekler dışında nadirdir. Küçük, somon pembesi papüllerinin varlığı, L. monocytogenes enfeksiyonunu gösterir. Mukokutanöz lezyonlar candida türleri ile enfeksiyonu gösterir (19).

Merkezi sinir sistemi: Huzursuzluk, emmeme, hipoaktivite, uykuya eğilim, tonus azalması, nöbet ve ısı düzensizliği görülmektedir.

Metabolik değişiklikler: Kan glukozu regülasyon bozukluğuna bağlı hiperglisemi veya hipoglisemi, asidoz ve sarılık görülebilir (12). Neonatal sepsisin klinik belirtileri Tablo 3’de gösterilmiştir (3).

Tablo 3: Sepsisin klinik belirtileri

| KLİNİK BELİRTİ | % |
|------------------------------|----------|
| Hipertermi | 51 |
| Hipotermi | 15 |
| Respiratuvar Distres | 33 |
| Apne | 22 |
| Siyanoz | 24 |
| Sarılık | 35 |
| Hepatomegali | 33 |
| Letarji | 25 |
| İrritabilite | 16 |
| Anoreksi | 28 |
| Kusma | 25 |
| Abdominal Distansiyon | 17 |
| Diare | 11 |

2.1.7. Tanı

Yenidoğanda sepsisin klinik bulguları genellikle belli belirsiz ve non spesifiktir, ancak hızla ilerleme gösterebilir. Erken tanı konulması hem bebeğin hayatta kalması hem de sekellerin önlenmesi açısından önemlidir. Belirti ve bulgularının nonspesifik olması enfeksiyon dışı durumlarda da benzer bulguların görülmesi nedeniyle neonatal sepsis tanısı koymak oldukça zordur. Bu nedenle sepsis tanısı için çeşitli laboratuvar yöntemleri geliştirilmiştir (9,39).

Sepsis tanısında altın standart kan kültüründe etken mikroorganizmanın üretilmesidir. Bununla birlikte, tanı için kullanılan testlerin hiç biri güvenilir ve özgün değildir. Altın standart test olan kan kültüründe bile etken gösterilemeyebilir. Bu nedenle “klinik sepsis” tanımlaması yapılmıştır ve sepsis tanısında kullanmak üzere bazı klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte kullanıldığı skorlama sistemleri geliştirilmiştir (1).

2.1.7.1. Töllner Sepsis Skorlama Sistemi

Bu skorlama sistemine göre; 5 puan altı (0-4) sepsis şüphesi olmayan yenidoğanları, 5-10 puan sepsis şüphesini ve >10 puanın üzeri ise olası sepsisi gösterir. Skorun artması ile sepsis tanısı daha kesin hale gelir. Töllner skorlama sistemi Tablo 4’de gösterilmiştir (40).

Tablo 4: Töllner sepsis skorlaması

| PUAN | 0 | 1 | 2 | 3 |
|--|-----|-----------|----------|-----------|
| Deri renginde değişiklik | Yok | - | Orta | Belirgin* |
| Periferik dolaşım bozukluğu | Yok | - | Bozuk | Belirgin |
| Hipotoni | Yok | Orta | Belirgin | - |
| Bradikardi | Yok | Var | - | - |
| Apne | Yok | Var | - | - |
| Respiratuvar distres | Yok | Var | - | - |
| Hepatomegali | Yok | > 4cm | - | - |
| Gastrointestinal sistem bulgusu | Yok | Var | - | - |
| Lökosit sayısı | Yok | Lökositoz | - | Lökopeni |
| Sola kayma | Yok | - | Orta | Belirgin |
| Trombositopeni | Yok | - | Var | - |
| Metabolik asidoz | Yok | > 7.2 | <7.2 | - |

* 4 puan verilir

2.1.7.2. European Medicines Agency (EMA) Skoruması

6 klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir. EMA sepsis skoru Tablo 5 de gsterilmiştir (1).

Tablo 5: EMA sepsis skoru

| Klinik bulgular | |
|---|--|
| Vücut ısısı: >38,5°C veya <36°C'den az olması veya ısı düzensizliği | Solunumsal: Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı |
| Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği İdrar <1 ml/kg/saat Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon | Gastrointestinal: Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon |
| Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi, sklerem | Non-spesifik: İrritabilite, letarji, hipotonisite |
| Laboratuvar Bulguları | |
| Lökosit sayısı: <4000/ mm ³ veya >20.000/mm ³ | |
| İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0,2 | |
| Trombosit sayısı: <100000/mm ³ | |
| CRP: 15mg/L (1,5 mg/dL) veya prokalsitonin ≥2 ng/mL | |
| Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dL veya 2,5 mMol/L) | |
| Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mMol/L | |

Sepsis şüphesi olan bir bebekte tedaviye başlamadan önce fizik muayene bulgularını destekleyecek özgül olmayan sepsis tarama testleri istenmeli, sorumlu mikroorganizmayı izole etmek ve sepsisi kanıtlamak için de tanıda altın standart olan kan kültürü ve gerekli görülen diğer kültürler (örneğin idrar, abse, eklem sıvısı kültürü, BOS) alınmalıdır (10).

2.1.7.3. Laboratuvar incelemeleri

2.1.7.3.1. Spesifik tanısal tetkikler

Kan kültürü: Sepsis, enfeksiyona sistemik enflamatuvar bir cevap olduğundan, bakterilerin kandan izolasyonu, sepsisin tanısında altın standart olarak kabul edilir. Yenidoğan sepsisinde kan kültürünün sensitivitesi %50-80'dir. Teorik olarak, en uygun sonuçları alabilmek için 6 ml kan gerekli olmaktadır ancak bu yenidoğan bebeklerde mümkün değildir. Sadece 0,5-1,0 ml kan alınması, bebeklerin yaklaşık %60-70'inin düşük bakteriyemi seviyesine sahip olması nedeniyle kan kültürü testinin hassasiyetini azaltır. Aerobik kültür şişesinin yanı sıra bir anaerobik kültür şişesi için bu hacmi iki bölüme ayırmak, hassasiyeti azaltması muhtemel olduğu için önerilmez. Anaerobik kültürler genellikle gerekli değildir ve in vitro veriler, örnek hacimlerinin az olmasının düşük bakteriyemi seviyelerini güvenilir bir şekilde saptamadığını göstermektedir. Annenin antibiyotik kullanması, bebeğe kültür örnekleri alınmadan antibiyotik başlanması, kültür için alınan kan miktarının az olması ve kandaki bakteri yoğunluğunun düşük olması gibi nedenler yenidoğan sepsisinde etkenin kan kültürü ile saptanmasını engelleyebilmektedir ve sepsisin her hastada kültürle kanıtlanmasını olanaksız hale getirmektedir. Buna karşılık, kan kültüründe bakteri izolasyonu, asemptomatik bakteriyemi veya kontaminasyonu yansıtabilmektedir (9,33,41)

Kültür sonucunun tedavi başlanması açısından değerlendirilmesi için birçok yazar 48 saatlik inkübasyon süresinin genellikle uygun ve akılcı olduğunu düşünmektedir. Yenidoğan sepsisi tanısı için kan kültürü, klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Klinik bulgularla sepsis düşünülen ancak kan kültüründe üreme olmayan bir bebekte, tedavi klinik sepsis tanısıyla tamamlanmalıdır (6,26).

Santral venöz kateter varlığı, eş zamanlı olarak hem santral hem de periferik vasküler örnek alma imkanı tanır; bu da aradaki farkı değerlendirme olanağı sağlar. Bu, kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarına karşı periferik bakteriyeminin tanımlanmasını kolaylaştırır. Ayrıca klinik yönetimi de etkilemektedir. Bazı organizmalar sepsis değerlendirmesi sırasında sadece kanda değil BOS'ta da tespit edilebildiğinden, semptomatik yenidoğanlarda sepsis değerlendirmesinde lomber ponksiyon da bulunmalıdır (11).

Beyin-omurilik sıvısı kültürü ve BOS incelemeleri: Bakteriyel sepsisli yenidoğan bebeklerin %20-25'inde sepsise menenjit eşlik eder ancak bu vakaların yaklaşık olarak 1/3'ünde kan kültüründe bakteri izole edilemez. Emmeme, letarji, apne, nöbet, fontanel bombeliği, kusma, solunum sıkıntısı, hipoaktivite ve vücut sıcaklığı değişiklikleri gibi nonspesifik bulgular varlığında, yüksek mortalite ve sekel oranları nedeniyle menenjit dışlanmalıdır. Çalışmalar, kan ve BOS kültürlerinin sonuçları arasında zayıf bir ilişki olduğunu göstermiştir; bu nedenle, tek başına kan kültürü sonuçları, hangi hastalara lomber ponksiyon yapılması gerektiğini belirlemek için kullanılmamalıdır (1,9). Sepsis belirtileri nedeniyle antibiyotik başlanan her bebekte tedavi öncesinde beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültürü alınması önerilmektedir. Daha önce lomber ponksiyon yapılmamış kan kültüründe üreme olan bebekler ile antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan bebeklerde de lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır (1).

Aseptomatik olup erken başlangıçlı olası sepsis nedeniyle tetkikleri yapılan bebeklerde lomber ponksiyon yapılması gerekliliği tartışmalıdır. Geç başlangıçlı sepsiste ise rutin değerlendirmenin bir parçası olmalıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sepsis olmaksızın menenjit oluşabileceğinden bu hastalarda LP yapılması kuvvetle düşünülmelidir (12).

Risk faktörü nedeniyle doğumdan sonra antibiyotik tedavisi başlanan ancak sepsis belirtisi olmayan bebeklere LP yapılması önerilmemektedir. Ayrıca genel durumu LP yapılmasına uygun olmayan bebekler, trombositopenisi olan, ponksiyon yapılacak bölgede cilt bütünlüğü bozulmuş ve meningomyelose kesesi bulunan bebeklere LP yapılması önerilmez (1).

Lomber ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısı örneğinde kültür ile mikroorganizma üretilmesinin yanında, hücre sayımı, hücre tipi tayini ve biyokimyasal incelemeler yapılabilir. Ayrıca gram boyama ile etkenin gram pozitif veya negatif olduğu saptanabilir. Yenidoğan döneminde BOS'ta çalışılan tetkiklerin referans değerleri bebek ve çocuklardan farklıdır ve yenidoğanda normal aralıklarının geniş olması nedeniyle yorumlaması zor olabilmektedir. Enfekte olmayan bir yenidoğan için BOS protein düzeyi 84 ± 45 mg/dL, glukoz düzeyi 46 ± 10 mg/dL ve lökosit sayısı preterm için 25 hücre/mm³, term için 22 hücre/mm³ bulunmuştur (1,19).

Yenidoğanda, 20 ila 30 hücre/ μ L'nin üstünde olan bir BOS lökosit sayısı %80 duyarlılık ve özgüllük ile neonatal menenjit açısından anlamlıdır, gram negatif menenjitlerde gram pozitiflere oranla artış daha belirgindir.

Beyin omurilik sıvısı protein derişiminin pretermelerde >150 mg/dL, termelerde >100 mg/dL olması menenjit ile uyumlu iken parameningeal enfeksiyonlar, konjenital enfeksiyonlar ve intrakranial kanama da yüksek değerler saptanmasına neden olabilmektedir.

Glukoz derişiminin pretermelerde <20 mg/dL, termelerde <30 mg/dL olacak şekilde azalması ya da eş zamanlı kan şekeri değerinin %70-80'ninden az olması neonatal menenjit ile uyumludur.

Travmatik lomber ponksiyonun sıklığı %13,8-39,5 arasında değişmektedir. Tedavi başladıktan sonra Gram pozitif menenjitlerde 48, Gram negatiflerde ise 72 saat sonra kültürün negatifleşmesi beklenmektedir (1,43).

Lomber ponksiyon işlemi travmatize olursa, bakteriyemi nedeniyle düşük de olsa BOS'un kontaminasyonu riski vardır. Menenjitli hastalarda LP öncesi antibiyotik başlanmış olması, beyin apsesi varlığı ya da Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Bacteroides fragilis, enterovirüs veya HSV ile enfeksiyon, kültürün negatif saptanmasına neden olabilir (19).

İdrar kültürü: İdrar yolu enfeksiyonunun, preterm bebeklerde term bebeklere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Her iki grupta da, postnatal yaşla birlikte idrar yolu enfeksiyonu (İYE) insidansı artar, doğumdan sonraki ilk 72 saatte %1-%2 arasında değişir. Bu nedenle, rutin erken başlangıçlı sepsis taramasının bir parçası olarak idrar kültürü alınması önerilmemektedir (44).

Geç başlangıçlı neonatal sepsisin primer odağı üriner sistem olabileceğinden ve idrar kültürünün pozitif bulunma olasılığı daha yüksek olduğundan bu bebeklerde kateterizasyon veya suprapubik mesane aspirasyonu gibi steril koşullarla idrar elde edilmeli, kimyasal ve mikroskopik analizlere gönderilmeli ve antibiyotik tedavisine başlanmadan önce kültürü yapılmalıdır. Torba ile alınan idrar kontaminasyona açık olduğu için sonuçlarına fazla güvenilmemelidir. Torba ile alınan idrar örneğinde 100 bin cfu/ml bakteri anlamlı iken suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneğinde ise tek mikroorganizmanın bulunması bile anlamlı kabul edilmektedir (45,46).

Trakeal aspirat kültürü: Her ne kadar kronik olarak ventile edilen hastalarda endotrakeal tüp kültürleri değerlendirilirken kolonizasyonun enfeksiyondan ayırt edilmesi zor olsa da, trakeal aspirat kültürlerinin yaşamın ilk 12 saati içinde alındığında yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Pnömoni kliniği olup negatif kan kültürü olan bebeklerin %44'ünde trakeal aspirat kültürü pozitif bulunabilmektedir. Trakeal aspirat kültürleri ve gram boyamanın, varsayılan pnömoni veya solunum yetmezliği için entübasyon ve ventilasyon gerektiren sepsis şüphesi olan yenidoğanlardan elde edildiğinde tanısal doğruluğu artıracığı bildirilmektedir (47).

Diğer kültürler: Hastanın klinik bulguları ve fizik muayenesine göre deri, akıntı, apse, eklem aralığı, dışkı veya mide aspiratından örnek alınabilir (48). Aksilla, inguinal bölge ve dış kulak yolundan alınan vücut yüzey kültürlerinin pozitif prediktif değeri düşüktür. Pahalı tetkiklerdir ve sepsis şüpheli bebeklerde değerlendirmeye çok fazla katkı sağlamazlar.

Fetus her gün 500-1000 ml amniyotik sıvıyı yutmaktadır. Bu nedenle eğer amniyotik sıvıda lökosit mevcutsa doğumda alınan gastrik aspiratlarda da olacaktır. Diğer yandan bu hücreler inflamasyona maternal cevabı temsil etmektedir ve neonatal sepsis ile korelasyonu kötüdür. Bakterileri tanımlamak için gastrik aspiratların gram boyamasının da değeri kısıtlıdır ve rutin olarak önerilmemektedir (49).

Bakteriye özgü antijen taranması: Escherichia coli, GBS, S. pneumoniae, Neisseria meningitidis, H. influenzae için bakteri hücre duvarı veya kapsüler karbonhidrat antijenlerini gösteren immünoelektroforez ve lateks aglütinasyon testleri geliştirilmiştir. Erken başlangıçlı sepsiste bakteriyel antijen testi, özellikle GBS için idrar lateks partikül aglütinasyon (LPA) testi umut verici görünmektedir. Ancak, testin %67 gibi düşük duyarlılığa ve sadece %56 gibi bir pozitif prediktif değere sahip olması, kesin tanı için beklenen kriterlerin altında kaldığını göstermiştir. Bu test bir tarama testi olarak düşünülse de, daha kolay ve daha ucuz tarama testleri mevcuttur. Bu nedenle potansiyel septik bebeklerin rutin değerlendirmesinde idrar bakteriyel antijen testlerinin yeri olmadığı görülmektedir. Bununla birlikte, GBS için LPA testi, kısmen tedavi edilmiş menenjitli hastaların BOS'unda faydalı olabilir (47,48).

2.1.7.3.2 Spesifik olmayan tanısal testler

Bu testlerin hiçbiri %100 sensitivite ve spesifiteye sahip olmamakla birlikte amacı, sepsis tanısı koymanın yanı sıra tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedaviyi kesme kararının verilmesi için yardımcı olmaktır. Yenidoğan sepsisinin birçok akut faz reaktanı ve sitokin artışı ile paralellik gösterdiği ispatlanmıştır. Bu testlerin pek çoğunda yüksek duyarlılık varken pek azında yüksek özgüllük vardır. Bunların çok azının pozitif tahmin değeri %40'ın üzerindedir. Belirteçlerin güvenilirliği temel olarak yenidoğanın klinik durumuna dayanmaktadır. Öncelikle sepsisin klinik bulgularının net olmadığı yenidoğanlarda kullanımı yararlıdır (46,48,50).

Tam kan sayımı: Lökosit göstergelerinden, total lökosit sayısı, periferik yayma incelemesinde mutlak nötrofil sayısı (MNS), immatür nötrofillerin total nötrofillere oranı (I/T) ve immatür nötrofil sayısı en sık kullanılan testlerdir (9).

Total lökosit sayısı doğumdan sonra ilk 24 saat için 6.000-30.000/mm³ arasındayken daha sonra 5.000-20.000/mm³ arasındadır. Lökosit sayısının sepsis için pozitif belirleyici değeri çok azdır. Yapılan çalışmalarda neonatal sepsis başlangıcında hastaların ancak 2/3'ünde anormal lökosit sayıları gözlenmiş, bazı serilerde ise bu oranın %80-90'a çıktığı görülmüştür. Lökosit sayısı kanın alınma zamanı, kan örneğinin alınma yeri (venöz, kapiller veya arteriyel), bebeğin aktivitesi ve enfeksiyon dışı durumlara göre değişebildiğinden diğer lökosit göstergeleri ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (1,9,51).

Mutlak nötrofil sayısı, immatür nötrofillerin mutlak bant sayısı ve I/T oranı, neonatal sepsis tanısında total lökosit sayısından daha faydalı olarak kabul edilir. Toplam nötrofil sayısını etkileyen çok sayıda klinik durum vardır. Uzun süreli ağlama, mekonyum aspirasyon sendromu, maternal ateş ve asfiksi toplam nötrofil sayısındaki artış ile ilişkilidir. Maternal hipertansiyon ise total nötrofillerde azalmaya sebep olabilir. Sepsisli bebeklerin yaklaşık üçte ikisinde, toplam nötrofil sayısı anormaldir. Nötropeni, sepsisin en iyi belirleyicisi olmasına rağmen nötrofil sepsisle iyi bir korelasyon göstermez. Mutlak bant nötrofil sayısı, sepsisin hassas bir belirteci değildir ancak nispeten iyi bir prediktif değeri ve spesifitesi vardır. İmmatür/total nötrofil oranı, tüm nötrofil endeksleri içinde en iyi duyarlılığa sahip olandır ve negatif prediktif değeri yüksektir. Normal değeri doğumda 0,16 iken 60. saatte 0,12'ye düşer, I/T oranı >0,2 olması sepsis için anlamlıdır (1,21).

Periferik yayma incelemesi ile mutlak nötrofil sayısı ve I/T nötrofil oranı belirlenmektedir. Ancak periferik yaymanın yapılma tekniği ile incelemeyi yapan kişinin bilgi ve deneyimi sonuçları etkilemektedir. Periferik yayma incelemesinde lökositlerde görülen toksik granülasyon, vakuolizasyon ve Döhle cisimcikleri sepsisi düşündürmektedir (48).

Doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinde tam kan sayımı komponentlerinin enfekte bebeğin belirlenmesi açısından sensitivitesi düşüktür. Bu nedenle lökosit ile ilişkili göstergelerin değerlendirilmesi amacı ile ilk örneklerin doğumdan birkaç saat sonra alınması, doğumdan hemen sonra kan alınması gereken bebeklerde ise yaşamın 12-24. saatinde ikinci kez kan alınarak testlerin tekrarlanması önerilmektedir (9). Gebelik haftası ve postnatal yaşa göre nötrofil sayısı Tablo 6'da gösterilmiştir (1).

Tablo 7: Gebelik haftası ve postnatal yaşa göre nötrofil sayısı

| | Doğumda | 6-8 saat sonra |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| >36 hafta | 3500/mm ³ | 7500/ mm ³ |
| 28 – 36 hafta | 1000/ mm ³ | 1500/ mm ³ |
| < 28 hafta | 500/ mm ³ | 1000/ mm ³ |

Trombosit sayısı: Trombosit sayısının düşük olması yenidoğan sepsisinin özgün olmayan ve geç bir bulgusudur (12). Bebeklerin yaklaşık %25 ila %30'unda sepsis tanısı sırasında trombositopeni mevcuttur ve bu sıklık enfeksiyon sırasında artar. Kemik iliğinde bakteriyel ürünlerden kaynaklanan hızlanmış trombosit yıkımı ve muhtemelen baskılanmış üretim, enfekte olmuş bebeklerde trombositopeni gelişmesi için temel mekanizmalardır. Dissemine intravasküler koagülasyon bazı ağır sepsisli bebeklerde görülebilir (21).

Mekanik ventilasyon, umbilikal kateterler, asfiksi, kan değişimi, mekonyum aspirasyonu ve NEK gibi sepsise yol açabilen durumlarda kültürler negatif olsa bile tek başına trombositopeni görülebilir. Maternal trombositopeni ve hipertansiyonda da trombositopeni gelişebilir. Bu nedenlerden dolayı, trombosit sayımı yenidoğan sepsisi tanısında çok güvenilir değildir (51).

Rodwell ve arkadaşlarının yenidoğan sepsisinin erken tanısı için geliştirmiş olduğu yedi parametrelilik hematolojik skorlama sisteminde 3 ve 3'ün üstündeki skorlarda sensitivite %96, spesifite %78 iken negatif prediktivite değeri de %99 bulunmuştur (52). Rodwell hematolojik skorlama sistemi Tablo 7 de gösterilmiştir (52).

Tablo 8: Rodwell hematolojik skorlama sistemi

| PARAMETRE | Anormal değeri | Skor |
|---|---|------|
| I/T nötrofil oranı | >0,2 | 1 |
| Total PMN sayısı | Düşük veya yüksek | 1 |
| I/M nötrofil sayısı | >0,3 | 1 |
| İmmatür lökosit sayısı | Yüksek | 1 |
| Lökosit sayısı $\leq 5000/ \text{mm}^3$ veya Doğumda $\geq 25.000/ \text{mm}^3$ (12-24 saatte $\geq 30.000/ \text{mm}^3$) (2. günden sonra $\geq 21.000/ \text{mm}^3$) | $<5000 \text{ mm}^3$ veya 25.000 mm^3 | 1 |
| Nötrofillerde dejeneratif değişiklikler | Vakuolizasyon, toksik granülasyon ve döhle cisimcikleri | 1 |
| Trombosit sayısı | $<150.000/ \text{mm}^3$ | 1 |

I/T: İmmatür/total; I/M: İmmatür/matür.

Akut faz reaktanları: Enfeksiyon veya doku hasarına karşı hızlı cevabın bir parçası olarak esasen karaciğerde yapılan endojen peptidlerdir. Bu proteinler hepatositlerin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden serum düzeylerinin yükselmesi en az birkaç saat almaktadır. Bebeklerde CRP, fibrinojen, seruloplazmin, fibronektin, prealbumin, haptoglobin, serum amiloid A, prokalsitonin, orosomukoid, lipopolisakkarid bağlayıcı protein, $\alpha 1$ -antitripsin, laktoferrin, neopterin, inter- α inhibitör proteinler, G-CSF, antitrombinin de aralarında olduğu çok sayıda akut faz reaktanı ile çalışmalar yapılmıştır. Bir enflamatuvar uyarıdan sonra serum düzeyleri en önce artan (birkaç saat sonra) akut faz reaktanları CRP, PCT (prokalsitonin) ve SAA (serum amiloid A)'dır. Eritrosit sedimentasyon hızındaki (ESH) artış, fibrinojen düzeyinin artması ile ilişkili olarak daha geç dönemde görülür ve ESH'nin sensitivitesi düşüktür. Coombs pozitif hemolitik anemisi olan bebeklerde ESH'de belirgin artış olacağı gözönünde bulundurulmalıdır (9).

C-reaktif protein: İlk olarak 1930'larda tanımlanmış olup o zamandan bu yana çok sayıda çalışma, ortak bir enflamasyon veya doku yaralanması geçmişini paylaşan birçok bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan etiolojide CRP'nin yükseldiğini göstermiştir (31). En yüksek CRP değerleri bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda saptanırken, orta derecede yükselmeler tipik olarak kronik inflamatuvar durumlarda gözlenir. Akut faz proteinlerinin hepatositler tarafından sentezlenmesini sitokinler kontrol eder. CRP sentezinin en önemli düzenleyicileri IL-1 β , IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörüdür (12).

Enfeksiyon başlangıcından 4-18 saat sonra ölçülebilir düzeye erişir. Pikini 8-60 saatte yapar ve serum yarılanma ömrü 24-48 saattir. 12-24 saat aralıklı ölçümlerde CRP artışının görülmesi, enfeksiyon tanısında yardımcıdır. Yenidoğan sepsisinin erken tanısı için hassasiyetinin düşük olması nedeniyle güvenilir değildir. Tedaviye yanıt olarak 5-10 günde normale döner ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılır (1,53).

Yenidoğanda normal konsantrasyonu 1 mg/dl'nin altındadır. Laboratuvara bağlı olarak, 1-8 mg/dL'lik bir CRP değeri normalin üst sınırı olarak kabul edilir; yenidoğan ünitelerinin çalıştığı laboratuvara göre üst limit değerlerinin farklı olduğunu bilmek önemlidir (21). Mekonyum aspirasyon sendromu, maternal yüksek ateş, EMR, zor doğum, perinatal asfiksi, geçirilmiş cerrahi, steroid kullanımı, hemoliz gibi durumlardan etkilenebilir. Bu durum CRP'yi neonatal sepsis tanısı için spesifik olmayan bir biyobelirteç haline getirir (53).

Seri olarak ölçülen CRP değerlerinin normal saptanması, yenidoğan sepsisinin bulunmadığının %99 negatif prediktif değer ile güçlü bir göstergesidir (53). CRP düzeyleri yüksek olup antibiyotik tedavisinin başlamasından 24 ila 48 saat sonra <1 mg/dL (10 mg/L) 'ye kadar azalmış olan bebekler, tipik olarak enfekte değildir ve kültürler negatifse genel olarak başka antibiyotik tedavisi gerektirmezler. Sonuç olarak CRP tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve tedavi süresinin belirlenmesinde önemli bir yardımcıdır (1).

Seçici tedavi stratejileriyle bile, tedavi edilen bebeklerin çoğu bakteriyel enfeksiyona sahip değildir. Tedavi edilen bebeklerde, kan sayımı veya C-reaktif protein seviyeleri gibi seri tanısal testlerin normal olması, enfeksiyonun bulunmadığını büyük ölçüde öngörür. Antibiyotik maruziyeti süresini en aza indirmek için (kültür sonuçlarına ek olarak) test sonuçlarına güvenilmesi gerektiği bildirilmektedir. Bununla birlikte, izole anormal hematolojik parametreler veya akut faz reaktan ölçümleri, kültür sonucu negatif

olan, iyi görünen bebeklerde ampirik antibiyotik tedavisinin 48 saatten daha fazla devam etmesini haklı çıkarmamalıdır (54).

Prokalsitonin: Prokalsitonin, tiroid C hücreleri tarafından fizyolojik olarak üretilen kalsitoninin öncüsü bir moleküldür, bunun yanı sıra kan monositleri üzerinde bir kemoatraktan faktör olarak görev yapar. Sitokinler ve lipopolisakkarit gibi çeşitli endojen ve eksojen uyaranlara cevap olarak hepatositler, nefronlar ve monositler gibi hücreler tarafından salgılanan bir akut faz proteini olan 116 aminoasitli bir prohormondur (21,55). Sağlıklı yenidoğan bebeklerde doğumdan sonra yavaş yavaş plazma PCT konsantrasyonları artar, yaklaşık 24 saatte maksimum seviyelerine (en fazla 0,1 ila 20 ng/mL) ulaşır ve daha sonra 48 ila 72 saat ile 0,5 ng/mL'den daha düşük olan normal değerlere düşer. Bakteriyel enfeksiyonlarda, plazma PCT konsantrasyonları 0,001-0,01 ng/mL'den 1-1000 ng/mL arasında değişen değerlere yükselir. Prokalsitonin konsantrasyonları CRP'den çok daha hızlı olarak 6 ila 8 saatte artar, maksimum seviyelere 48 saatlik bir sürede ulaşır (21). Prokalsitoninin doğumdan sonra fizyolojik olarak yükselmesi, kafa içi kanama, doğum asfiksisi ve hipokside de artabilmesi, erken sepsis için tanısal kullanımını sınırlamaktadır (10).

Yapılan çalışmalar ilk 72 saatten sonra çocuklarda ve yenidoğanlarda, PCT değerlerinin normal değer olan 0.5 ng/ml'den düşük olduğunu göstermiştir ve 0.5-2 ng/ml'ye kadar olan artışlar, enfeksiyöz olmayan inflamasyon, viral veya fokal bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili görünmektedir; PCT değerinin 2-2.5 ng/ml'nin üzerine yükselmesi, bakteriyel veya fungal sistemik enfeksiyonlarla ilişkili görünmektedir (55). Devamlı yüksek kalan veya yükselmeye devam eden PCT düzeyi hastalığın aktivitesinin devam ettiğini ve prognozun kötü olacağını, PCT düzeyinde azalma ise tedavinin etkili olduğunu, prognozun da genellikle iyi olabileceğini göstermektedir (56).

Bazı çalışmalarda GBNS'i tanımak için PCT'in daha iyi duyarlılık ve özgüllük oranları ile daha üstün olabileceği gösterilse de, genel olarak sepsis tanısında yararlılık derecesinin diğer akut faz reaktanlarına benzediği öne sürülmüştür (7).

PCT'nin yarı ömrü 24-30 saattir. Bakteriyel sepsisin başlaması ile PCT'nin hızlı yükselmesi nedeniyle CRP ile karşılaştırıldığında neonatal sepsisin erken teşhisi için iyi bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Diğer bir avantajı, bakteriyel sepsisteki PCT seviyesindeki artışın yenidoğanın gebelik yaşından etkilenmemesidir, ancak son zamanlarda yayınlanan bir çalışma, gebelik haftası <32 hafta olan bebeklerin referans PCT seviyelerinin doğum

sonrası yaştan etkilendiğini ve bu nedenle bu gebelik çağındaki yenidoğanlarda temkinli yoruma ihtiyaç duyduğunu göstermiştir. PCT'nin diğer bir avantajı, TNF- α ve IL-6 gibi diğer sepsis biyobelirteçlerine kıyasla serum konsantrasyonlarının daha uzun süre yüksek kalmasıdır (53).

Eritrosit sedimentasyon hızı: Eritrosit sedimentasyon hızı, akut faz yanıtını değerlendirmek için kullanılan en yaygın laboratuvar testlerindedir. Anemide artarken, hiperviskozite, polisitemi ve aşırı lökositoz durumunda düşer. Bakteriyel enfeksiyonlarda artmasına rağmen, bu artış geç dönemde meydana gelebileceğinden, erken tanı için kullanılamaz. Öte yandan, iyileşen hastalarda bile sedimentasyon uzun süre yüksek kalabildiğinden tedavinin değerlendirilmesi için de uygun değildir. Mikro-ESH bebeklerde kullanılmak üzere geliştirilmiştir ve yenidoğan sepsisinde kullanılan ucuz ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir (27,57).

Serum amiloid A: Hepatositler, düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve monositler gibi çeşitli kaynaklardan yaralanma ve enfeksiyona cevap olarak salınan bir akut faz reaktanıdır. Salınımı IL-1, IL-6 ve TNF- α tarafından kontrol edilir. Serum amiloid A %95 özgüllüğe ve %82 duyarlılığa sahiptir. Dolaşan SAA konsantrasyonlarının yaşla birlikte arttığı, umbilikal kord kanında en düşük seviyelerde ve yaşlı hastaların serumunda en yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle düzeylerinin hastanın yaşına göre yorumlanması önerilmektedir. Serum amiloid A seviyesinde sepsisin başlamasından 8-24 saat sonra belirgin bir artış görülür. Enfeksiyonun başlamasından sonraki ilk 24 saatte CRP ve IL-6'dan daha duyarlıdır. Vajinal doğumun SAA düzeyinde geçici bir artışa neden olması nedeniyle erken sepsis taramasında elde edilen SAA değerinin yorumlanmasını güçleştirebileceği ancak geç sepsis için SAA'nın CRP'den daha güçlü bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (9,58,59). Yazarlar SAA'nın en erken prognostik belirteç olduğunu CRP ve lökosit sayımına ek olarak erken doğmuş bebeklerde GBNS'de prognostik belirteç olarak da kullanılabileceğini bildirmişlerdir (53).

Fibrinojen: Fibrinojen konsantrasyonu tayini enfeksiyonun erken döneminde yararlı değildir. Yaşamın ilk üç gününde de yüksek düzeylerde olduğu saptanmış, duyarlılığı ve özgüllüğü düşük bulunmuştur. Eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen yüksekliğinden etkilenmektedir. Kan değişimi, RDS ve dissemine intravasküler koagülasyon gibi durumlarda enfeksiyon olsa bile fibrinojen konsantrasyonunun düşük bulunabileceği belirtilmiştir (60).

Fibronektin: Fibronektin; hücrenin ekstraselüler matriksinde çözünmeyen şekilde, plazma ve interstisyel sıvıda çözünebilir şekilde olmak üzere iki farklı formda bulunan yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Plazma fibronektin nötrofil ve makrofaj fagositozunu artırır ve retiküloendotelyal sistem için spesifik olmayan bir opsonin görevi görür. Fibronektin ayrıca makrofaj partikül endositozu ve eritrositlerle bakterilerin polimorfonükleer lökosit fagositozuna aracılık da dahil olmak üzere enfeksiyona karşı konak savunması ile ilgili bir dizi önemli özellik gösterir. Hiyalüronik asit varlığında monositler ve nötrofiller için güçlü bir kemoatraktan görevi görür. Fibronektin, fagositler ve antikör opsonize bakteriler arasındaki etkileşimi artırarak makrofajlardaki bakterisidal aktiviteyi güçlendirir (61,62).

Fibronektin konsantrasyonlarının yenidoğan bebeklerde, çocuklarda ve yetişkinlerde olduğundan daha düşük olduğu gösterilmiştir ve erken doğmuş bebeklerde konsantrasyonların daha düşük olabileceği öne sürülmüştür. Bu durum yenidoğan retiküloendotelyal sisteminin hipofonksiyonuna katkıda bulunabilir ve bebekleri sepsis gelişimine yatkın hale getirebilir. Yapılan bir çalışmada yenidoğan sepsisinde serum fibronektin düzeylerinin düşük olduğu ancak yenidoğan sepsisi tanısında düşük serum fibronektin düzeylerinin tek başına kullanılamayacağı belirtilmiştir. Yetişkin hastalarda fibronektin konsantrasyonlarının yanıklar ve sepsis dahil akut ciddi hastalıklarda azaldığı gösterilmiştir (61,62).

Haptoglobin: Haptoglobin, alfa 2-glikoprotein yapısına sahip bir akut faz proteindir. Akut ve kronik enfeksiyonlara ek olarak hemolitik olayların teşhisinde plazma haptoglobin seviyeleri kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda yenidoğan sepsisinde serum haptoglobin düzeylerinin daha yüksek olduğuna dair bilgiler olmasına rağmen, bu artıştaki düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle tanıda kullanılması önerilmemektedir (62).

Orosomukoid: Orosomukoid olarak bilinen alfa-1 asid glikoprotein, pozitif bir akut faz proteindir. Orosomukoid, çeşitli taşıma ve immünomodülatör fonksiyona sahip, 41-43 kDa ağırlığında glikosile edilmiş bir proteindir. Lenfosit, monosit, nötrofiller ve hepatositler tarafından sentezlenir ve lökositlerin membran proteinlerinin önemli bir kısmını oluşturur. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Aşırı inflamatuvar yanıtı karşı spesifik olmayan savunma sisteminin bir parçası olarak tanımlanmıştır. Anti-nötrofil ve anti-kompleman aktivitesine sahiptir, apoptozu, makrofaj aktivasyonunu, lenfosit proliferasyonunu, süperoksit oluşumunu ve trombosit agregasyonunu da inhibe edebildiği

belirtilmiştir. Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların fazla olmasından dolayı sepsis tanısındaki değeri sınırlıdır ancak tedavinin etkinliğinin izlenmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (63).

Lipopolisakkarit bağlayıcı protein: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP), Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar sırasında salınan endotoksin ile etkileşimde önemli bir rol oynayan çözünen bir örüntü tanıma molekülüdür. Enfeksiyona yanıt olarak endotoksini CD14 immün efektör hücrelerine taşımak için mikrobiyal ilişkili moleküler paternleri tanır. Gram-negatif bakterilerin lipopolisakkarit bileşeni ile bağlanır, böylece lökositlerin akut enfeksiyon yanıtını başlatan bir kompleks oluşturur (53). Seviyeleri, enfeksiyondan sonraki 6-8 saat içinde yükselir. Lipopolisakkarit bağlayıcı protein, %77,8 özgüllük ve %94,1 duyarlılığa sahiptir. Araştırmacılar, LBP'nin bu etki mekanizması göz önüne alındığında, IL-6'nın yararlı olduğu enfeksiyonun erken fazı ile CRP'nin arttığı geç faz arasındaki tanısal boşluğu doldurmasının mümkün olabileceğini savunmaktadırlar (58,59).

Lipopolisakkarit bağlayıcı proteinin diğer ek avantajları, doğum sonrası yaşamın ilk iki gününde daha az fizyolojik dalgalanma ile stabil seviyeye sahip olması ve diğer obstetrik olaylardan daha az etkilenmesidir (53).

Sitokinler ve Kemokinler: Enflamatuvar cevabı regüle eden protein, glikoprotein ve lipid yapısındaki maddelerdir. Sepsisli bebeklerin kanında TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, çözünebilir IL-2 reseptör, çözünebilir intersellüler adezyon molekülü 1, çözünebilir TNF- α reseptörü, E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti, GM-CSF ve G-CSF'in de aralarında bulunduğu çok sayıdaki sitokin artmış olduğu gösterilmiştir (9).

İnterlökin-6: Enflamatuvar uyarıya yanıt olarak mononükleer fagositler, endotel hücreleri, fibroblastlar ile desidua, koryon, amniyon ve trofoblast hücreleri tarafından sentezlenip salınır. IL-6, T hücrelerinin aktivasyonunda bir sinyal olarak hareket eder ve B hücrelerinin antikör salgılamasını ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasını uyarır. Diğer sitokinlerin, özellikle TNF- α ve IL-1 β 'nin salınımını uyarır. IL-6, CRP'deki artıştan birkaç saat önce artan, yenidoğan sepsisi tanısında erken bir belirteçdir (64).

IL-6'nın eşik değeri 10-500 pg/ml aralığında bildirilmiştir (1). Biyobelirteç olarak IL-6, %93-100 negatif prediktif değer ile %87-100 sensitivite gösterir. Çok kısa bir yarı ömre sahiptir ve bu nedenle 24-48 saat içinde hızlı bir düşüş göstermektedir. Tanıların

doğruluğunu artırmak için IL-6 düzeylerinin CRP ile birlikte kullanılmasının spesifiteyi artırdığı düşünülmektedir (9,58).

İnterlökin-8: Yenidoğan enfeksiyonunda en kapsamlı araştırılan kemokinden biridir. Monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinden enfeksiyona cevap olarak salınır. Serum düzeyi gebelik süresi ve postnatal yaştan bağımsızdır. IL-8, lökosit göçünü ve aktivasyonunu düzenleyen bir kemoatraktan sitokin grubu olan kemokin ailesine ait tek interlökindir. IL-6'ya benzer şekilde, IL-8 enfeksiyon durumunda ilk 1-3 saat içerisinde hızla yükselir ve 4 saatten daha kısa bir yarı ömre sahiptir. Yenidoğan enfeksiyonunun hem tespiti hem de ciddiyeti için önemli bir gösterge niteliğindedir ve %80-91 duyarlılık, %76-100 özgüllük gösterir. IL-8 ve CRP'nin kombinasyonunun, duyarlılığı %91'e ve özgüllüğü % 73'e yükselttiği gösterilmiştir (48,58,59).

Tümör nekroz faktör- α : Makrofajlar ve monositler, TNF- α 'nın ana hücrel kaynakıdır. Lipopolisakkasit (LPS) enjeksiyonundan yaklaşık 30 dakika sonra salınmaya başlar. Dolaşımdaki seviyeleri 1-1,5 saat içinde zirveye ulaşır ve yaklaşık 70 dakikalık bir yarı ömrü vardır. Ek olarak, TNF- α ve IL-1 ateş gelişiminde kritik sitokinler olarak tanımlanmıştır ve pirojenik sitokin grubuna aittir. TNF- α nötrofillerin ve integrinlerin endotel dokulara yapışmasını artırır ve prokoagülan proteinlerin endotel ekspresyonunu yükseltir. Sinerjik olarak, TNF- α ve IL-1, sepsis kaynaklı organ fonksiyon bozukluğuna yol açan lipid mediatörleri ve reaktif oksijen türlerinin yanı sıra IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler üretmek için makrofajları aktive ederek enflamatuvar sinyalleri güçlendirir (7).

Tümör nekroz faktör- α 'nın yenidoğan enfeksiyonları için tanısallık potansiyelini değerlendiren çok sayıda çalışmanın analizi, ortalama eşik değerinin 18,94 pg/ml olduğunu göstermiştir. Bu analizde ortalama duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %79 ve %81 saptanmıştır (65). Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinin öngörülmesinde bir belirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür. Ek olarak, IL-6 ile birlikte kullanıldığında, duyarlılığın %98,5'e kadar ulaşabileceği belirtilmiştir. Ayrıca sepsisin ciddiyeti ve enfeksiyon riski altındaki yenidoğanlarda sepsis gelişimi sırasında ölüm oranı ile doğrudan bir ilişkiye sahip olabileceğine inanılmaktadır (7).

Hücre yüzey antijenleri: Flow sitometrik (akan hücre ölçer) analiz ile belirli hücre tiplerindeki özgün hücre yüzeyi belirteçlerini minimum kan hacmi ile belirlemek ve ölçmek mümkün hale gelmiştir. Birçok farklı hücre tipinin analizi için değerli bir araçtır ve

düşük sayılarda mevcut olsa bile spesifik hücre popülasyonlarını tanımlamak için kullanılabilir. Dolaşımdaki kemokin ve sitokin konsantrasyonları biyolojik aktivitelerini hücresel düzeyde yansıtmadıklarından, farklı hücre yüzeyi antijen ekspresyonu paternleri, enflamatuvar hücrelerin fonksiyonel durumu hakkında faydalı bilgiler sağlayabilir ve buna bağlı olarak konakçı enflamatuvar aktiviteyi daha yakından gösterebilir (66,67)

İnflamatuvar yanıtta erken olaylardan biri, sitokinlerin neden olduğu lökosit aktivasyonudur. Lökositler üzerinde eksprese olan adezyon molekülleri, inflamatuvar ve immün reaksiyonlarda rol alır. Akan hücre ölçer teknolojisindeki gelişmeler minimum hücre hacmiyle birkaç saat içinde nötrofiller, lenfositler, monositler ve NK hücreler de dahil olmak üzere, dolaşımdaki enflamatuvar hücrelerde, hücre yüzeyi antijenlerinin kolay tespit edilmesine olanak sağlamıştır (7).

CD64: CD64, hem konak savunmasında hem de otoimmün hastalıklarda önemli bir rol oynayan, IgG (Fc γ RI) için yüksek afiniteli Fc gama reseptörüdür. Normal koşullar altında, esas olarak monositler/makrofajlar tarafından eksprese edilir (68,69). Buna ilaveten istirahat halindeki nötrofillerin yüzeyinde çok düşük bir seviyede eksprese edilir (70). CD64, nötrofillerdeki aktivasyon antijenleri gibi davranarak lökosit aktivasyonundan sonra hücre yüzeyinde ekspresyonunu artırır. Bu nedenle, yenidoğan sepsisi sırasında, bakteri ürünlerinin IL-6 ve TNF- α salımını uyarması, nötrofillerin aktivasyonunu indüklemesi ve lökosit farklılaşma antijenlerinin ekspresyonunda değişikliklere neden olması sonucunda CD64 seviyelerinde bir artış beklenir (69). Preterm ve term bebeklerde bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak ekspresyonu 5-10 kat artar, bu da yenidoğanlarda enfeksiyonun yararlı bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Akan hücre ölçer teknolojisindeki gelişmeler, minimum kan hacmi kullanılarak <4 saat hızlı geri dönüşü olan bir şekilde CD64'ü tanımlamayı ve ölçmeyi mümkün kılmıştır (71).

Nötrofil CD64'ün (nCD64) ekspresyonu, konağın bakteri enfeksiyonuna karşı immün cevabının çok erken bir evresi olarak kabul edilir ve invazyondan yaklaşık bir saat sonra artar. Nötrofil CD64 ekspresyonu 24 saatten daha uzun süre stabil kalır (72). Düzeylerinin gebelik yaşı ve antibiyotik uygulamasından bağımsız olduğu gösterilmiştir (70). Nötrofil stimülasyonunun kesilmesinden sonra, CD64 ekspresyonu 48 saat içinde azalır ve 7 gün içinde bazal seviyelere ulaşır (73). Yapılan bir çalışmada, ÇDDA preterm bebeklerde hem geç başlangıçlı bakteriyel sepsiste hem de NEK'te nötrofil CD64'ün

başlangıçta ve başlangıçtan 1 gün sonrasına kadar hassas ve spesifik bir enfeksiyon belirteci olduğu bildirilmiştir (59).

CD11b: CD11b, β 2-integrin adezyon molekülünün α -alt birimidir. Nötrofil adezyonu, diyapedez ve fagositozda rol oynar (33). Aktif durumda olmadığında lökosit hücre yüzeylerinde düşük seviyelerde bulunur. Endotoksinler ve bakterilerle temastan birkaç dakika sonra önemli ölçüde ekspresyonunun arttığı görülmüştür ve bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak 5 dakika içinde saptanabilir. Bu durum, salgı granüllerinde hücre içi depolanmış komplekslerin ekzositozuyla açıklanabilir. Bu nedenle, CD11b, EBNS tanısı için potansiyel bir biyobelirteç olarak önerilmiştir. Yapılan çalışmalarda CD11b ile sistemik inflamasyonun ciddiyeti arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (33,59)

Nötrofil CD11b'nin erken başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonunun hassas bir biyolojik belirteci olarak ileri sürüldüğü bir çalışma, nötrofil ve monosit CD11b'nin klinik belirtilerden 3 gün öncesine kadar enfeksiyon varlığını gösterebileceğini ortaya koymuştur. CD64'ten farklı olarak, CD11b'deki sonuçlar daha değişkendir ve bulgular merkezler arasında tutarlılık göstermemektedir (7).

Enfeksiyona hızlı yanıt göz önüne alındığında CD11b'nin, PCT ve CRP gibi diğer tanı araçlarının yeterli olmayabileceği, enfeksiyonun çok erken evrelerinde yararlı olduğu düşünülmektedir. Bir grup araştırmacı, CD11b'nin bu özelliğini bir enfeksiyon gözetleme aracı olarak kullanmıştır. Bununla birlikte CD11b'nin dezavantajları arasında merkezler arası değişkenlik, solunum sıkıntısı sendromu gibi enfektif olmayan nedenlere ikincil yüksek düzeyleri ve geç başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonunda ve nekrotizan enterokolitte tatmin edici olmayan tanısal kullanımı bulunmaktadır (59).

HLA-DR: Monositler bağışıklık regülasyonunda ve yabancı organizmalara karşı konakçı savunmasında kritik bir rol oynar. Bu hücrelerin önemli fonksiyonları arasında, fagositoz, sitokin üretimi ve antijenin hem hücresel hem de humoral bağışıklık tepkilerini başlatmak için lenfositlere sunumu bulunmaktadır (74).

HLA-DR, T yardımcı hücrelerinin T-hücresi reseptörü için bir ligand oluşturan majör doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf II hücre yüzeyi reseptörüdür. Görevi immün yanıtın başlangıcında antijenik peptit fragmanlarını işlemek ve CD4 T lenfositlerine sunmaktır. HLA-DR'nin hücre yüzeyinde ekspresyonu, antijen sunumundaki önemli rolü nedeniyle bağışıklık tepkisinin önemli bir göstergesidir. Birçok araştırmacı, HLA-DR ekspresyonunun azalması ile monositlerin fonksiyonel inaktivasyonu arasında bir ilişki

olduğunu bildirmiştir. Ek olarak HLA-DR ekspresyonunun azalmasının ciddi bir immünoşüpresyon işareti olabileceği belirtilmektedir (75,76).

Düşük HLA-DR ekspresyonu olan monositlerin sitokin salgılama ve antijen sunma kabiliyeti azalmıştır; bu nedenle, HLA-DR ekspresyonunun sürdürülmesi uygun bir antibakteriyel yanıt ve enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesi için gereklidir. Septik hastalarda monosit oranı azalır ve bu nedenle septik hastalarda HLA-DR ekspresyonu da daha düşüktür (76).

Enfeksiyon sırasında enflamatuvar kaskadın başlatılmasından sorumludur (66). Monositlerde azalan HLA-DR ekspresyonu, aynı zamanda bir enfeksiyon belirteci olduğuna inanılan immün sistemde anerjinin bir ölçüsüdür. Yani antijen sunum kapasitesi ve proinflamatuvar sitokin salınımının azalması ile ilişkilidir (74).

Paradoksal olarak, komplike olmayan hastalara kıyasla majör cerrahi operasyon geçiren ya da travma sonrası sepsis gelişen erişkin hastalarda monositlerde HLA-DR ekspresyonunun anlamlı olarak azaldığı rapor edilmiştir. Bu benzersiz özelliğin, enfeksiyon geliştiren yenidoğan bebeklerin, sadece doğum sırasında fiziksel travma yaşayanlardan ayırt edilmesine teorik olarak yardımcı olabileceği düşünülmektedir (66).

CD56: Natural killer hücreleri doğal immün sistemin bir parçası olarak görev yaparlar ve uyarıldıkları zaman sitokin salgılayarak veya sitolitik etki göstererek çok hızlı yanıt verirler. İmmün sistem için oldukça önemli olan bu görev viral, bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlar için doğal immün sistemin ilk savunma basamağını oluşturur.

İnsanlarda periferik kanda bulunan NK hücreleri yüzeylelerinde taşıdıkları CD56 ve CD16 varlığına göre 2 işlevsel alt gruba ayrılırlar (77). Bakteriyel enfeksiyonlara sahip çocuklarda NK hücreleri hakkında bilgi azdır. Grup B Streptococcus, Staphylococcus aureus, Serratia veya Escherichia coli nedeniyle yaşamın ilk yılında bakteriyel enfeksiyon yaşayan bebeklerin NK hücreleri aktif bir fenotip gösterirken, erken neonatal sepsisli yenidoğanlarda sağlıklı yenidoğanlara kıyasla NK hücresi sitotoksitesinin güçlü bir şekilde azaldığı, ancak NK hücrelerinin sayısının gerçekte etkilenmediği bildirilmiştir. (78,79).

CD16: CD16, antikora bağlı hücre aracılı sitotoksitede rol oynar ve hem NK hem de T hücre tiplerinin büyük granüler lenfositlerinde eksprese edilir. Periferik kan lenfositlerinin yaklaşık %15-20'si ve çok daha küçük kemik iliği lenfositleri (%5) dim CD16 eksprese eder. CD16 ayrıca granüositler, doku makrofajları ve monositler,

eoziyofiller ve dendritik hücrelerin alt kümeleri üzerinde orta seviyelerde eksprese edilmektedir (79).

CD62L (L-selektin): Bir adezyon molekülü olan L-selektinin, Bordetella pertussis enfeksiyonu olan bebeklerde monositlerin, nötrofillerin ve lenfositlerin yüzeyinde downregüle olduğu gösterilmiştir. Ancak mevcut veriler, preterm bebeklerde geç başlangıçlı enfeksiyonların teşhisinde dolaşımdaki L-selektinin anlamlı bir değeri olmadığını göstermektedir (66).

CD63: Aktivasyon üzerine nötrofillerin yüzeyinde güçlü bir şekilde ifade edilen tetraspanin ailesinin üyesi olan bir glikoproteindir (80). Bununla birlikte, orijinal olarak, CD63, trombosit glikoprotein 40 olarak bilinen aktif kan trombositlerinin hücre yüzeyinde bulunan ve melanom antijeni 49 olarak bilinen erken aşamada insan melanom hücrelerinde bulunan bir protein olarak keşfedilmiştir (81). Hücreyel yayılda ve melanom patogenezindeki rolü için çalışılmıştır. Ayrıca CD63, granüositler ve trombositler de dahil olmak üzere birçok hücre tipinin aktivasyonunun bir belirteci olarak bilinir (82).

CD63 geç endozomlarda, lizozomlarda, salgı keseciklerinde ve plazma zarında bulunur. Plazma zarında, CD63 dahil olmak üzere tetraspanin familyasının üyelerinin integrinler gibi hücre adezyon molekülleri ile etkileşim yoluyla; hücre adezyonu, motilitesi ve hayatta kalmayı içeren hücre içi sinyal iletim yollarını düzenlediği bilinmektedir. Hücre aktivasyonunun bir belirteci olma ve granül salımına aracılık etmenin yanı sıra, CD63'ün membran füzyon olaylarına aracılık etmede de rolü olduğu bildirilmiştir (80,83).

Moleküler teknikler: Yenidoğan enfeksiyonlarının tanısı için yapılan yeni araştırmalar arasında konakçı yanıt biyobelirteçlerinin tanımlanması için genomiklerin ve proteomiklerin kullanılması bulunmaktadır. Genomik, enfeksiyonla upregüle edilen genleri hedefler. Proteomik ise belirli bir gen tarafından üretilen proteinlerin yapısını, fonksiyonunu ve etkileşimlerini analiz eder. Yenidoğanlarda yapılan erken çalışmalar sepsiste ve nekrotizan enterokolitin tanımlanmasında bu tekniklerin faydalı olduğunu göstermiştir (31)

Polimeraz zincir yöntemi (PCR) kullanılarak bakteriyel 16S ribozomal ribonükleik asit gen tayini ile etken belirlenerek saatler içerisinde sonuç elde edilebilmektedir. Kültür yönteminden daha iyi duyarlılığa sahip değildir ve ek inceleme

olarak kullanılması önerilmektedir. İleri teknoloji gereksinimi kullanımını kısıtlamaktadır (48)

Erken ve geç yenidoğan sepsisi tanısında heyecan verici yeni bir araştırma alanı, floresans in situ hibridizasyon (FISH), geniş aralıklı PCR ve mRNA tespiti gibi moleküler tekniklerin kullanılmasıdır. Kan kültürüne göre PCR'nin avantajları hızlı (birkaç saat içerisinde) sonuç elde edilebilmesi ve 0,2-0,3 ml kadar az kan volümü ile tanı konulabilmesidir (9,59). Floresans in situ hibridizasyon yöntemiyle bakteriler için 18 saatte, maya mantarları için 42 saatte enfeksiyon etkenin belirlenebildiği gösterilmiştir (84).

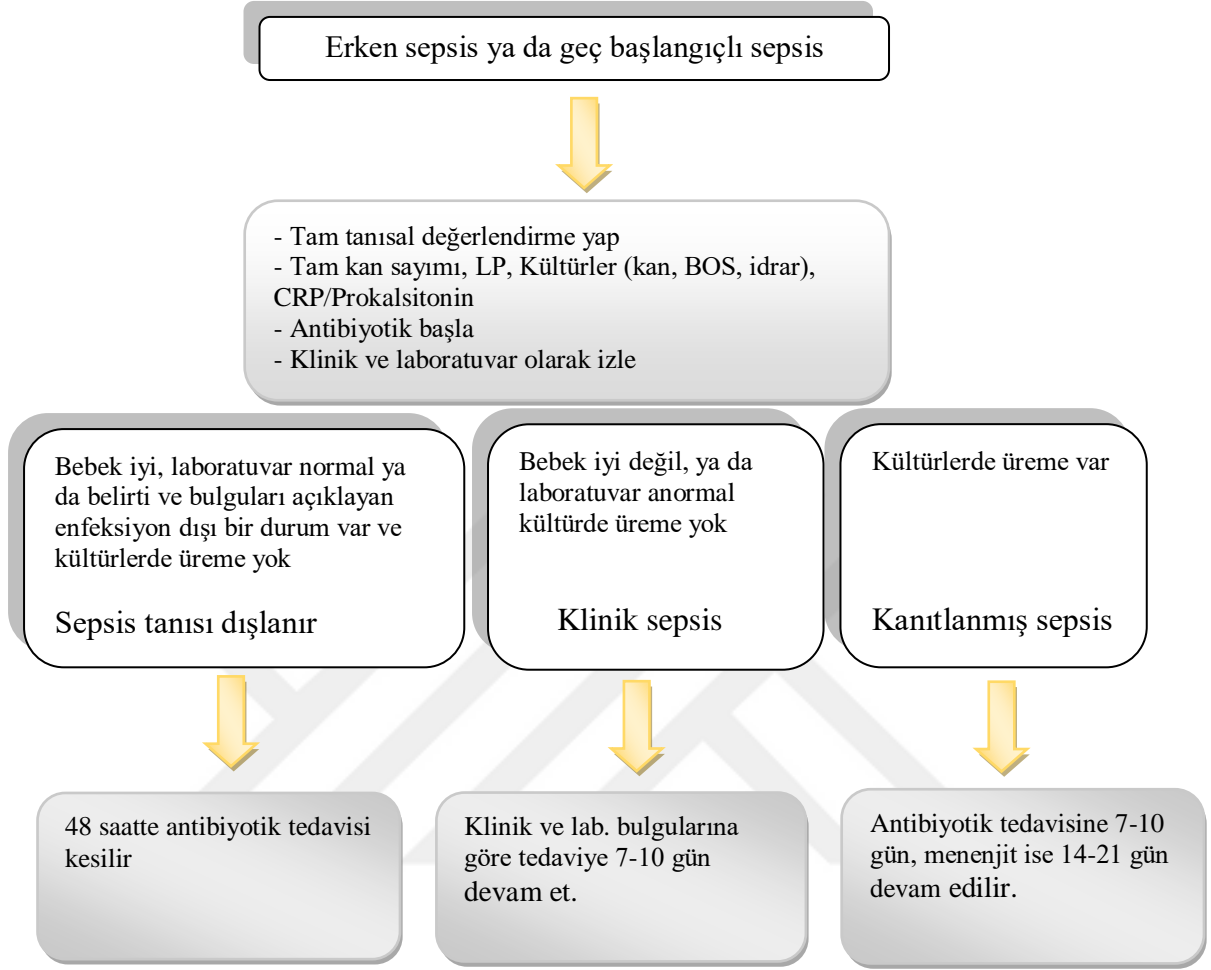
Radyolojik incelemeler: Akciğer grafisi solunum semptomu olan vakalarda çekilmelidir, ancak GBS ve Listeria pnömonisini komplike olmamış RDS'den ayırmak genellikle mümkün değildir. Ayırıcı bir özellik, pnömoni vakalarının %67'sinde görülen plevral effüzyon varlığıdır.

2.1.8. Sepsise Klinik Yaklaşım

Belirti ve bulguları nedeniyle erken veya geç sepsis şüphesi ile değerlendirilen bir yenidoğanda tam kan sayımı, CRP, kan kültürü istenmelidir. Bu yenidoğanlara LP yapılmalı, solunum sorunu varsa akciğer filmi çekilmeli ve tedavisi başlanmalıdır.

Bebekte sepsis için yapılan lökosit, nötrofil, I/T oranı, LP ve CRP değerlendirmelerinin normal olması ile 24 saatlik izlemde sepsis düşündüren belirti ve bulguların gerilemesi sepsis olasılığını azaltan faktörler arasındadır. Bunlara ek olarak, tekrarlanan akut faz reaktanları negatif saptanın ya da izlemde belirti ve bulguları açıklayacak enfeksiyon dışı bir durum tespit edilir ve kültürlerde üreme olmazsa sepsis olasılığı düşüktür. Bu bebekte başlanmış antibiyotik tedavisi 48 saatin bitiminde sonlandırılır. Diğer taraftan, laboratuvar ve klinik seyri sepsisle uyumlu ya da kültürde üreme olan yenidoğanlarda antibiyotik tedavisinin 7-10 güne, menenjit varlığında 14-21 güne tamamlanması önerilmektedir (1).

Şekil 1: Sepsiste klinik belirtisi olan hastaya yaklaşım



Maternal öykü veya klinik bulguları yenidoğan sepsisi olasılığını düşündüren bir bebekte tanıya yönelik incelemeler yapıldıktan ve kan kültürü ile diğer kültürler alındıktan sonra hemen intravenöz yolla ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Septik şok gibi ağır hastalığı olan yenidoğanlarda örnek toplanması için antimikrobiyal tedavi uygulaması gereksiz yere geciktirilmemelidir. Sepsisin klinik belirtileri sinsi olabileceğinden, hastalığın ilerlemesi hızlı olabilir ve mortalite oranı, ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan daha büyük infantlarla karşılaştırıldığında yüksektir; bu nedenle ampirik tedavi derhal başlatılmalıdır (3,25).

Genel olarak, ampirik tedavi, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde veya toplumda yaygın olarak tespit edilen bakteriyel izolatların antimikrobiyal direnç paternleri göz önüne alınarak, sepsis bulgu ve belirtilerinin başlangıç zamanına göre düzenlenmelidir (3,25).

Erken başlangıçlı sepsis için ampirik tedavi genellikle gram pozitif patojenlere (örn. GBS, *L. monocytogenes*) ve gram negatif patojenlere (örn. *E. coli*) karşı etkili antibiyotik kombinasyonlarından oluşmalıdır. En yaygın kullanılan iki kombinasyon ampisilin eşliğinde genellikle gentamisin olan bir aminoglikozit veya genellikle sefotaksim olan üçüncü kuşak bir sefalosporindir (20). Ancak, GBS ve gram negatif etkenlere karşı etkinlik gösteren sefalosporinler, *L. monocytogenes* ve enterokoklara etkili değildir bu nedenle ampirik tedavide kullanılmamalıdır (1,85). *Listeria monocytogenes* genellikle kan kültürü sonucu negatif olana ve bebeğin klinik durumu düzeline kadar ampisilin ve bir aminoglikozit ile tedavi edilir. GBS'nin neden olduğu bakteriyemi ve sepsisli bebeklerde gentamisin sıklıkla ampisilin veya penisilin ile kombine edilir ancak aminoglikozit ilavesinin sonucu olumlu etkilediğini gösteren veri yoktur. Bununla birlikte, tedavinin ilk birkaç gününde bu iki ilacın kombinasyonunu kullanmak ve daha sonra tek başına ampisilin veya penisilin ile tam tedaviye devam etmek yaygın bir uygulamadır (21).

Klinik sepsis tedavisi 7-10 günken kanıtlanmış sepsis tedavisi 10 gündür. Tedaviye yanıt bebeğin klinik durumu ve laboratuvar incelemeleriyle izlenir. Tedaviye başlanmasını izleyen 24-48 saatte belirti ve bulguların düzelmeye göstermesi, 48-72 saatte lökosit sayısı, I/T nötrofil oranı ve CRP düzeyinin normale dönmeye başlaması tedaviye uygun yanıt alındığını göstermektedir (1).

2.1.9. Tedavi

2.1.9.1. Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi tedavisi

Toplum kökenli geç başlangıçlı sepsis tedavisinde ampisilin ve gentamisin veya 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim vs.) kullanımı uygundur ve bu bebekler için de önerilen tedavi süresi 7-10 gündür (1). Hastane kaynaklı geç başlangıçlı sepsisin ampirik tedavisi üniteye hastane florası, daha sık görülen patojenler ve antibiyotik duyarlılıklarına göre düzenlenmelidir. Önde gelen etkenler metisiline duyarlı ya da dirençli koagülaz negatif stafilokoklar ve *S. aureus*, enterik gram negatif çomaklar, enterokoklar, *P. aeruginosa* ve başta *Candida albicans* olmak üzere kandida türleridir. Bu nedenle tedavide vankomisin eşliğinde amikasin (ya da gentamisin) ya da vankomisin eşliğinde seftazidim kullanılması önerilmektedir ve tedavi süresi 10-14 gündür (15).

Son yıllarda daha sık görülen vankomisin dirençli gram pozitif mikroorganizmaların tedavisinde linezolid; karbapenem direnci olan enterobakter, *Acinetobacter baumannii* gibi gram negatiflerin tedavisinde ise kolistin kullanılabilirliği önerilmektedir (86). Gram negatif enterik bakteriler ile menenjit varlığı veya şüphesi durumunda, üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporin, *Pseudomonas* kapsamı gerekiyorsa sefepim veya karbapenem (örn. Meropenem) kullanılmalıdır (25).

Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üreten *Enterobacteriaceae* türlerine bağlı invaziv enfeksiyonlar için, sefepim kullanımı düşünülebilse de, en iyi karbapenem tedavisi ile tedavi edilir. Karbapenem üreten *Enterobacteriaceae* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar kolistin veya yüksek dozda tigesiklin veya bir aminoglikosid ve karbapenem kombinasyonu ile tedavi edilebilmektedir (25).

Çoğul dirençli gram negatif sepsis tedavisinde antibiyograma göre bir aminoglikosid (genellikle amikasin) eşliğinde seftazidim, piperasilin-tazobaktam ya da bir karbapenem kullanılmalıdır (1).

Erken doğum, çok düşük doğum ağırlığı, deri ve mukoza bütünlüğünü bozan girişimler, geniş yelpazeli antibiyotik kullanımı ve parenteral beslenme yenidoğanda sistemik mantar enfeksiyonu için önde gelen risk etmenleridir. Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde amfoterisin B ilk seçenektir (1,85). Optimal tedavi süresi için fikir birliği olmamakla beraber çoğu ünite de tedavi kültür negatif olduktan sonra en az 14 gün olacak şekilde yapılmaktadır. Santral sinir sistemi tutulumunda tedavi, kültür negatifleşmesi dışında BOS incelemeleri normalleşene kadar, endokardit var ise en az 6 hafta olmalıdır (1).

Erken ve geç yenidoğan menenjitinde ya ampisilin eşliğinde sefotaksim ya da vankomisin eşliğinde sefotaksim kullanılabilir. Bu tedaviye bir aminoglikosid de eklenebilir. Etkin ve antibiyotik duyarlılığına göre gerekirse tedavi değişikliği yapılabilir. Etkin GBS ya da *L. monocytogenes* ise tek olarak ya da gentamisin eşliğinde ampisilin; *E. coli* ve diğer enterik çomaklardan biriyse tek olarak ya da bir aminoglikosid eşliğinde sefotaksim; *P. aeruginosa* ise seftazidim ve bir aminoglikosid; enterokoksa ampisilin ve gentamisin, ampisiline direnç varsa vankomisin ve gentamisin kullanılmalıdır (15).

Yenidoğan menenjitinde tedavi süresi, etkin gram pozitif bakteriyse en az 14 gündür. Gram negatif enterik basillerin neden olduğu menenjitli bebekler için normal

tedavi süresi 21 gündür. Bununla birlikte, gram negatif enterik basiller, GBS veya diğer patojenlerin neden olduğu karmaşık menenjit vakalarında, tedavi süresi değişkendir (3,15).

Yenidoğanda pnömoni yaşamın ilk 7 gününde geliştiğinde ampisilin eşliğinde bir aminoglikozit ya da sefotaksim; nozokomiyal pnömoni geliştiğinde vankomisin eşliğinde sefotaksim ya da seftazidim tedavisi verilmelidir. Tedavi 10-14 gün sürmelidir. Kemik ya da eklem enfeksiyonunda vankomisin ile birlikte gentamisin ya da sefotaksim 3-6 hafta süreyle uygulanmalıdır. Çoğul dirençli gram negatif çomak enfeksiyonlarında piperasilin-tazobaktam, meropenem, imipenem kullanımı gerekebilir (15).

Tablo 9: Enfeksiyon tiplerine göre antibiyotik kullanma süreleri

| Enfeksiyon tipi | Tedavi süresi (gün) |
|-------------------------------|--|
| Pnömoni | 10-14 |
| Septisemi | 7-10 |
| İdrar yolu enfeksiyonu | 7-10 |
| Menenjit | 14-21 (izole edilen organizmaya bağlı) |
| Deri enfeksiyonu | 5 |
| Konjonktivit | 5-7 |

2.1.9.3. Destek tedavi

Sepsiste destekleyici tedavi oldukça önemlidir. Hastanın yaşamsal bulguları yakından izlenmeli, enteral veya parenteral yolla beslenmesi sürdürülmelidir. Aldığı-çıkardığı sıvı miktarı yakın takip edilmeli, uygun sıvı-elektrolit tedavisi uygulanmalıdır. Glukoz ve elektrolit düzeyleri normal sınırlarda tutulmalı, asidoz ve hipovolemi önlenmelidir (1,9).

Hipoksi düzeltilmeli, yeterli oksijenizasyon ve perfüzyonun sağlanması için gerekirse mekanik ventilasyon ve inotrop desteği verilmelidir. Dissemine intravasküler koagülasyon gelişirse taze donmuş plazma, trombosit veya eritrosit süspansiyonu desteği sağlanmalıdır. Konvülsiyon varsa antikonvülsif tedavi uygulanmalı ve konvülsiyonun nedeni bulunmalıdır. Hiperbilirubinemi açısından yakın izlenmeli, gerekirse fototerapi veya kan değişimi yapılmalıdır. Adrenal yetmezlik gelişirse kortikosteroid tedavisi uygulanması düşünülmelidir (1,3,9).

Kanıtlanmış veya klinik sepsis tedavisinde, intravenöz immunglobulin (IVIG) ve immünoglobulin M'den zengin IVIG kullanımının mortalite, 2 yaşında ölüm veya major

engellilik oranlarını azaltmadığının gösterilmesi nedeniyle IVIG kullanımını yeni çalışmalara gerek duyulmayacak şekilde önerilmemektedir (1).

Hemopoietik koloni stimüle edici faktörler ve granülosit transfüzyon tedavisi, sepsisli nötropenik bebeklerde, G-CSF ve GM-CSF uygulamasının sonuç üzerinde değişken etkileri olmuştur. Seçilen çalışmaların sonuçları, bu tekniklerin bazılarının hayatta kalmayı artırdığını gösterse de, potansiyel olumsuz etkiler (örn. Graft-versus-host reaksiyonu, pulmoner lökosit sekestrasyonu) deney protokollerinde daha fazla çalışma yapılmasını gerektirdiği vurgulanmaktadır (3).

Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin, mikro dolaşımı iyileştiren ve sepsis ile ilişkili TNF- α konsantrasyonlarını azaltan bir ajandır. Yüzkırk yenidoğanda yapılan randomize kontrollü iki çalışma, kültür ile doğrulanmış sepsis geçiren ve pentoksifilin alan bebeklerde hayatta kalma oranlarında iyileşme olduğunu göstermiştir (25). Pentoksifilin immunomodülatör olarak kullanıldığı az sayıdaki çalışmanın metaanalizi prematüre bebeklerde kanıtlanmış sepsis ve gram negatif sepsiste mortaliteyi azaltmada kullanılabileceğini göstermiştir. Ancak daha fazla sayıda hastayla yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (1).

2.1.9.4. Korunma

Yenidoğan döneminde enfeksiyondan korunma, prenatal dönemde başlamalıdır. Anne perinatal riskler açısından değerlendirilmeli, riskli gebeler yoğun bakım ünitesi olan merkezlerde izlenmelidir. Annenin doğum öncesi gerekli aşılama ve enfeksiyonlardan korunma stratejileri belirlenmeli, riskli durumlarda antibiyotik profilaksisine erken başlanmalıdır (19).

GBS kolonizasyonu için evrensel antenatal tarama ve intrapartum antibiyotik profilaksisi erken başlangıçlı GBS hastalığının önlenmesi için oldukça başarılı olmasına rağmen, geç başlangıçlı GBS insidansı üzerinde bir etkisi gösterilememiştir. Geç başlangıçlı sepsis riskini azaltmaya yönelik önleyici çabalar, doğum sonrası ortamda enfeksiyon kontrolüne odaklanmıştır. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonları azaltmanın anahtarı dikkatli el yıkamadır. Yenidoğan ünitesine giriş sırasında, tüm çalışanlar ve ziyaretçiler ellerini dikkatlice yıkamalıdır. Başarılı önlemler arasında, santral venöz

kateterlerin uygun yönetimi, uygun antibiyotik kullanımı ve histamin-2 blokerlerinin ve proton pompası inhibitörlerinin sınırlı kullanımı yer alır (4,15).

Ayrıca erken anne sütü beslemesi, titiz cilt bakımı, invaziv cihazların sınırlı kullanımı ve cihazların gerekli olduğunda nadiren manipülasyonu da sepsisin önlenmesinde önemlidir. Hijyen ve kişisel koruyucu ekipmanlara erişimi arttırmanın yanı sıra personel sayısının artmasını sağlayan çevresel tasarım hastane ilişkili enfeksiyon olasılığını azaltır (87).

Preterm bebeklerde oral laktoferrin profilaksisi üzerine bir Cochrane incelemesi, 1500 gramdan küçük bebeklerde geç başlangıçlı sepsis insidansında azalma olduğunu göstermiştir. Sadece anne sütü ile beslemenin ve probiyotik profilaksinin geç başlangıçlı sepsisin önlenmesindeki rollerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (4).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Mart 2019 – Şubat 2020 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya hasta grubu olarak YYBÜ’nde izlenen geç sepsis tanısı alan yenidoğan bebekler alındı. Kontrol grubu olarak yenidoğan servisinde yatarak izlenen fakat enfeksiyon bulgusu olmayan bebekler alındı. Klinik ve laboratuvar bulguları ile sepsis bulgusu olan 22 bebek ve kontrol grubu olarak da 22 bebek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılacak ailelere çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler anlatılarak sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Klinik ve laboratuvar olarak geç yenidoğan sepsisi tanısı düşünülen bebekler
- Hastanın geç yenidoğan sepsisi döneminde olması (>72 saat)

Kontrol grubunda araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatıp gebelik haftası ve doğum ağırlığı hasta grubu ile uyumlu sepsis bulgusu olmayan yenidoğanlar
- Postpartum problem yaşamayan yenidoğanlar

Hastaların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Ağır konjenital malformasyon
- Perinatal asfiksi
- Bebekte anormal karyotip
- Doğuştan metabolik hastalık
- Siyanotik konjenital kalp hastalığı
- Herhangi bir cerrahi müdahale geçiren veya müdahale gereken bebekler

3.1. Çalışma programı

Sepsis grubunda; yaşamın ilk 72 saatinden sonra sepsis tanısı düşünülen her hastadan sepsis incelemeleri için gereken rutin tetkikler yapıldı ve lökosit yüzey belirteçlerinin çalışılması amacıyla kan örnekleri alındı. Yenidoğan sepsisi düşünülen bebekler EMA sepsis skorlama sistemine (Tablo 5) göre değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi. Antibiyotik tedavisi verilmeden önce tüm hastalardan kan kültürleri alındı. Sepsis düşünülen hasta bebeklerin tetkikleri alındıktan sonra aynı gün intravenöz geniş spektrumlu ampirik kombine antibiyotik tedavisi başlandı. Bu çalışma kliniğimizde sepsis değerlendirme protokolümüze uygun şekilde eş zamanlı olarak yürütüldü.

Kontrol grubu olarak yenidoğan servisinde izlenen sepsis bulgusu olmayan, gebelik haftası ve doğum ağırlığı hasta grubu ile uyumlu olan yenidoğanlar seçildi. Kliniğimiz hasta takip protokolüne uygun şekilde rutin kan alımı ile elde edilen sonuçlara ek olarak alınan lökosit yüzey belirteçleri kullanıldı.

Ateş, toksik görünüm, emmede azalma, kusma, batın distansiyonu, siyanoz, apne, taşikardi, vücuttaki lokal enfeksiyonlar, dispne, deride solukluk, konvülziyon, letarji, iritabilite ve hipotoni gibi bulgular enfeksiyon lehine değerlendirildi. Hem sepsis grubu, hem de kontrol grubundaki yenidoğanların son adet tarihine göre gebelik haftaları belirlendi ve hassas dijital tartı aleti ile tartılarak ağırlıkları belirlendi.

Çalışmamızdaki biyokimyasal tetkikler Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarlarında, kültürler Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarında ve lökosit yüzey belirteçleri Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İmmünooloji Laboratuvarında yapıldı.

3.2. Laboratuvar tetkikleri

Kan kültürü alınacak cildin iyot ve alkol ile temizlenmesinden sonra steril enjektörle yaklaşık 1 ml kan alındı. Hasta başında BacT/Alert kültür şişesine ekildi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında BacT/ALERT (BioMérieux, Durham, NC) cihazının etüvüne konuldu. Örnekler her gün üreme yönünden kontrol edildi. Kan kültüründe üreme olanlardan ekim yapılarak bakteri türü tespit edilip,

tam otomatize sistem (Beckman Coulter Micro scan) göre antibiyogram yapıldı ve EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ile değerlendirildi. Kültür negatif diyebilmek için en az 5 gün etüvde bekletildi. Hasta kliniği gerektiriyorsa idrar, BOS ve diğer (göbek kültürü, rektal, trakeal aspirat kültürü) kültürler gönderildi.

Sepsis düşünülen hastalardan lomber ponksiyon ile BOS örneği alındı ve kültür için ekimi yapıldı. Üreme olanlarda mikroorganizma saptanarak antibiyogramı yapıldı. Ayrıca BOS'ta glukoz ve protein düzeyleri değerlendirildi. Sepsis düşünülen ve solunum sistemi semptomları olan hastalara akciğer grafisi çekildi.

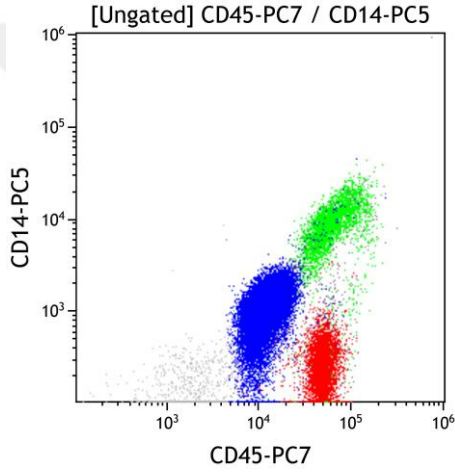
Lökosit sayısı, hemoglobin ve trombosit gibi hematolojik parametrelerin tespiti için yaklaşık 1 cc kan EDTA içeren hemogram tüpüne konuldu. Hematolojik parametreleri tespit ederken alınan kan bekletilmeden merkez laboratuvarında otomatik bir hematoloji analizörü kullanılarak (UniCel DxH 800, Beckman Coulter) çalışıldı. Lökosit sayısı; $>20000/\text{mm}^3$ lökositoz, $<5000/\text{mm}^3$ lökopeni, trombosit sayısı $<100000/\text{mm}^3$ trombositopeni olarak kabul edildi.

Periferik yayma, hemogram için alınan kan örneğinden UNICEL DXH SMS (Beckman Coulter, Inc) otomatize olarak kurutuldu. Otomatize olarak metanol ile sabitlenip Wright-Giemsa ile boyandıktan sonra periferik yaymalar mikroskop ile x100 büyütmede incelendi. Lökosit sayısı, total nötrofil sayısı, immatür nötrofil sayısı, I/T nötrofil oranı hesaplandı ve lökositlerin morfolojik yapısı değerlendirildi. Yüz tane lökosit sayılıp I/T nötrofil oranı hesaplandı ve $\geq 0,2$ olması patolojik kabul edildi.

CRP ve PCT düzeyi için 2-3 cc kan sarı kapaklı düz biyokimya tüpüne alındı. İnsan serumundaki CRP'nin kantitatif tayini, üreticinin talimatlarına göre otomatik bir analizör (Beckman Coulter) üzerinde uygulanan yüksek duyarlı immüno nefelometrik yöntemle yapıldı. Prokalsitonin seviyelerinin ölçümü ECLIA (elektrokemilüminesans immünoassay) yöntemi (Cobas e 411, Elecsys BRAHMS PCT testi, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak yapıldı. Ölçüm aralığı 0.02-100 ng/mL'dir. Ölçüm aralığındaki örnekler negatif insan serumu ile 1:4 oranında seyreltildi. Fonksiyonel duyarlılık 0,05 ng/mL, analitik duyarlılık $<0,02$ ng/mL ve saptama sınırı $<0,02$ ng/mL idi.

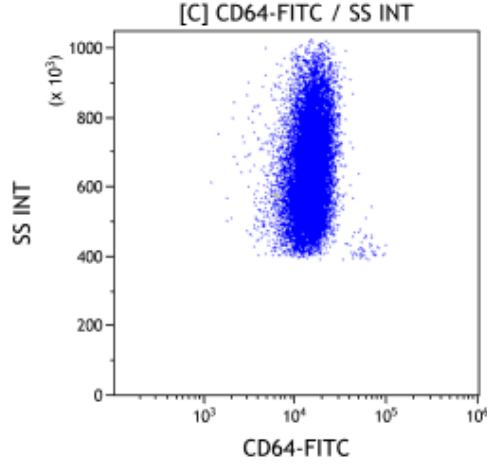
Lökosit yüzey belirteçleri (CD64, CD63, CD16, CD62L, CD11b, HLA-DR) açısından 1 cc kan hemogram tüpüne alındı. İmmünoloji laboratuvarında akan hücre ölçer (Flow Cytometry) ile çalışıldı.

Akan hücre ölçer çalışmaları için EDTA'lı tüplere alınmış kan örnekleri 6 saat içinde Beckman Coulter Navios (Amerika Birleşik Devletleri) akan hücre ölçer cihazında çalışıldı. Kullanılan tüm antikorlar Beckman Coulter firmasından alındı. Akan hücre ölçerde çalışılacak olan belirteçler aşağıdaki florokromlarla konjuge olmuş şekilde kullanıldı: CD14-PC5, CD45- PC7, CD16- ECD, CD56- ECD, CD63- FITC, CD64- FITC, CD11b -PE, CD62L-PE ve HLA-DR -FITC. Hücre oranlarının hesaplanması için büyüklük ve granülarite (FSC-forward scatter, önden saçılım; SSC-side scatter, yandan saçılım) ve CD14/CD45 görüntüleri kullanıldı (Şekil 2).



Şekil 2: Flow CD14/CD45 görüntüsü

Yüzey molekülleri ilişkili olduğu hücrelerde oransal olarak ifade edildi. Şekil 3 de nötrofil saçılım görüntüsü görünmektedir. CD64 düzeyleri hem oransal hemde ortalama floresan yoğunluğu (MFI) olarak hesaplandı.



Şekil 3: Flow sitometri nötrofil CD64 görüntüsü

3.3.İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 18,0 (Statistical, Packages for the Social Sciences 18) paket programında yapıldı. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle; kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler bağımsız örneklem T testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada kullanılan belirteçlerin tanı koymada etkinliğini araştırmak için tanı testleri ve ROC analizi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.4. Maddi destek ve Onay

Çalışma Mart 2019 – Şubat 2020 tarihleri arasında yapıldı. Araştırma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından Mayıs 2018'de onaylandı (Etik kurul protokol no: 2018-143-23/5, Ek-1) ve Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklendi. (Proje no: 2018-98790617-03).

4. BULGULAR

Çalışma Mart 2019–Şubat 2020 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yürütülmüştür. Sepsis grubu 22 olgu ve kontrol grubu 22 olgu olmak üzere yaşları 4 ile 45 gün arasında değişen 44 bebek çalışmaya alınmıştır. Elde edilen klinik ve laboratuvar bulguları ile bunların istatistiksel sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Bu 2 grup demografik özelliklerine göre değerlendirildi. Doğum ağırlıkları sepsis grubunda 1535 ± 713 gram ve kontrol grubunda 1562 ± 667 gramdı. Gebelik haftaları 24-38 gebelik haftası arasında olup ortalama gebelik haftası sepsis grubu için $30,1 \pm 3,7$ ve kontrol grubu için $30,5 \pm 3,5$ 'di. Sepsis grubunun postnatal yaş ortalaması $13,7 \pm 8,6$ gün ve kontrol grubunun ise $14,2 \pm 8,5$ gündü. Klinik olarak sepsis tanısı alan 22 hastanın 14'ü (%63,6) erkek, 8'i (%36,4) kız ve 22 kontrol grubunun 10'u (%45,5) erkek, 12'si 12 (%54,5) kız idi (Tablo 9).

Tablo 10: Demografik özelliklerine (cinsiyet, gebelik haftası, ağırlık ve yaşa) göre grupların karşılaştırılması

| | Sepsis | Kontrol | p |
|-----------------------------------|---------------|----------------|----------|
| Ağırlık (gram) (ort ± SD) | 1535±713 | 1562± 667 | 0,664 |
| Gebelik Haftası (ort ± SD) | 30,1±3,7 | 30,5±3,5 | 0,795 |
| Yaş (gün) (ort ± SD) | 13,7±8,6 | 14,2±8,5 | 0,352 |
| Cinsiyet | | | |
| Erkek [n (%)] | 14 (% 63,6) | 10 (%45,5) | 0,364 |
| Kız [n (%)] | 8 (%36,4) | 12 (%54,5) | |

Gruplardaki olguların ağırlık, gebelik haftaları, yaş ve cinsiyet ortalamalarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0,05$).

Çalışmadaki olguların tümü hastanede doğmuştu. Spontan vajinal yolla doğan kontrol grubundaki 2 hasta hariç geri kalan hastalar sezaryen ile doğmuştu.

Sepsis grubunda karşılaşılan klinik bulgular arasında %63,6 oranı ile apne ilk sıradaydı. Sıklık sırasına göre bakıldığında %59,1 oranı ile cilt renginde değişiklik, %40,9 oranı ile beslenme problemleri (emme azalma, beslenme sonrası rezidü kalması) ve sarılık, %36,4 oranı ile ateş ve hipotonisite başlıca görülen bulgular arasındaydı (Tablo 10).

Tablo 11: Sepsis grubunun klinik bulgularının dağılımı

| Klinik Bulgular | n | % |
|--|----------|----------|
| Apne | 14 | %63,6 |
| Cilt renginde değişiklik | 13 | %59,1 |
| Beslenme problemleri (emme azalma, beslenme sonrası rezidü kalması) | 9 | %40,9 |
| Sarılık | 9 | %40,9 |
| Dolaşım bozukluğu | 8 | %36,4 |
| Ateş | 8 | %36,4 |
| Hipotonisite | 8 | %36,4 |
| Takipne | 7 | %31,8 |
| Kusma | 6 | %27,2 |
| Huzursuzluk | 5 | %22,7 |
| Batında distansiyon | 5 | %22,7 |
| Hipotansiyon | 4 | %18,1 |
| Taşikardi | 3 | %13,6 |
| Bradikardi | 1 | %4,54 |

İntrapartum risk faktörleri açısından sepsis grubunda prematüre doğum 19 (%86,4), EMR (>18 saat) 3 (%13,6), fetal distress–hipoksi maruziyeti 2 (%9,1) hastada saptandı. Kontrol grubunda ise prematüre doğum 19 (%86,4), EMR (>18 saat) 3 (%13,6), fetal distress–hipoksi maruziyeti 3 (%13,6) hastada görüldü. Koryoamniyonit durumuna hiçbir hastada rastlanmadı. İntrapartum risk faktörleri açısından sepsis ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Obstetrik risk faktörleri açısından oligohidroamniyoz 4 (%18,2), polihidroamniyoz 1 (%4,5), preklampsi 5 (%22,7), annede İYE 3 (%13,6), annede kanama 4 (%18,2) hastada görüldü. Kontrol grubunda ise oligohidroamniyoz 1 (%4,5), preklampsi 4 (%18,2), annede İYE 1 (%4,5), annede kanama 2 (%9,1) hastada gözlemlendi. Obstetrik risk faktörleri açısından sepsis ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Postnatal risk faktörleri açısından sepsis grubunda doğumda canlandırma 6 (%27,3), uzun süreli mekanik ventilasyon uygulaması 10 (%45,5), entübasyon 7 (%31,8), nazal CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı) 20 (%90,9), antibiyotik kullanımı 18 (%81,8), kateter varlığı 7 (%31,8), sonda ile beslenme 18 (%81,8), uzun süreli total parenteral nütrisyon (TPN) verilmesi 17 (%77,3) hastada saptandı. Kontrol grubunda doğumda canlandırma 3 (%13,6), uzun süreli mekanik ventilasyon uygulaması 6 (%27,3), entübasyon 4 (%18,2), nazal CPAP 11 (%50), antibiyotik kullanımı 10 (%45,5), kateter varlığı 4 (%18,2), sonda ile beslenme 17 (%77,3), uzun süreli TPN verilmesi 17 (%77,3) hastada saptandı. Postnatal risk faktörlerinden canlandırma uygulanması, mekanik ventilasyon ihtiyacı, entübasyon uygulanması ve beslenme komplikasyonları açısından sepsis ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Nazal CPAP uygulanması ve antibiyotik kullanımında sepsis grubunda fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 11).

Tablo 12: Yenidoğan sepsisi risk faktörleri

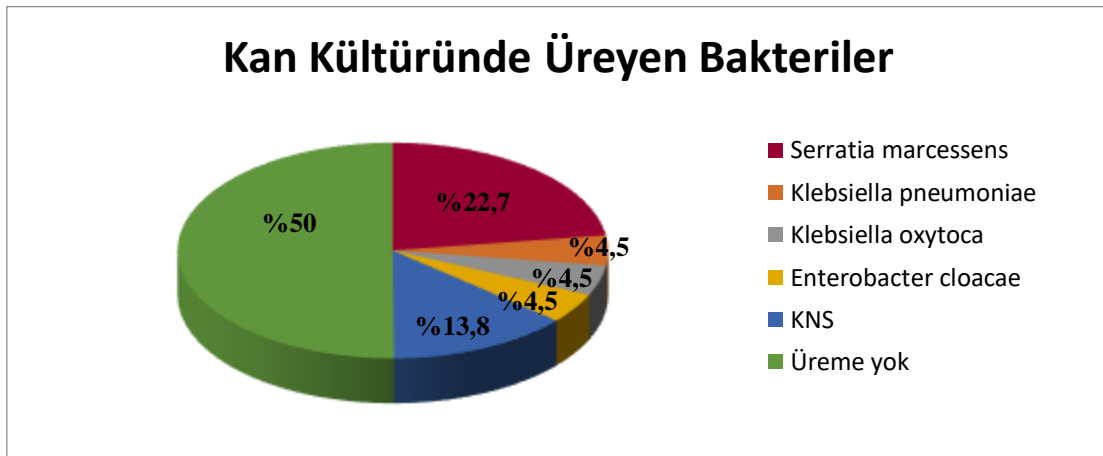
| | Sepsis (n=22) | Kontrol (n=22) | p |
|------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|
| Prematürite | 19 (%86,4) | 19 (%86,4) | 1 |
| Fetal distres-hipoksi | 2 (%9,1) | 3 (%13,6) | 0,635 |
| EMR (18 saat) | 3 (%13,6) | 3 (%13,6) | 1 |
| Çoğul gebelik | 5 (%22,7) | 1 (%4,5) | 0,079 |
| Polihidroamniyoz | 1 (%4,5) | 0 | 0,312 |
| Oligohidroamniyoz | 4 (%18,2) | 1 (%4,5) | 0,154 |
| Preeklampsi | 5 (%22,7) | 4 (%18,2) | 0,709 |
| Annede İYE | 3 (%13,6) | 1 (%4,5) | 0,550 |
| Annede kanama | 4 (%18,2) | 2 (%9,1) | 0,380 |
| Doğumda canlandırma | 6 (%27,3) | 3 (%13,6) | 0,262 |
| Mekanik ventilasyon | 10 (%45,5) | 6 (%27,3) | 0,210 |
| Entübasyon | 7 (%31,8) | 4 (%18,2) | 0,296 |
| Nazal CPAP | 20 (%90,9) | 11 (%50) | 0,03 |
| Antibiyotik kullanımı | 18 (%81,8) | 10 (%45,5) | 0,012 |
| Kateter varlığı | 7 (%31,8) | 4 (%18,2) | 0,296 |
| Sonda ile beslenme | 18 (%81,8) | 17 (77,3) | 0,709 |
| Uzun süreli TPN | 17 (77,3) | 17 (77,3) | 1 |

Sepsis grubunun ortalama lökosit sayısı $14400\pm 5200/\text{mm}^3$ trombosit sayısı $250500\pm 108500/\text{mm}^3$, total nötrofil sayısı $7900\pm 4700/\text{mm}^3$, CRP $41,3\pm 36,6$ mg/L ve PCT $11,4\pm 12,5$ ng/ml idi. Kontrol grubunda ise lökosit sayısı $11300\pm 4300/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $347100\pm 152500/\text{mm}^3$, total nötrofil sayısı $3700\pm 2600/\text{mm}^3$, CRP $0,6\pm 0,5$ mg/L ve PCT $0,5\pm 0,4$ ng/ml idi. Sepsis ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında lökosit sayısı, total nötrofil sayısı, CRP ve PCT değerleri arasında sepsis grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$). Ancak gruplar arasında trombosit sayısı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 12). Çalışmamızda sepsis grubunda I/T nötrofil oranı bütün olgularda $\geq 0,20$ 'nin üzerinde idi.

Tablo 13: Sepsis ve kontrol gruplarındaki ortalama laboratuvar bulguları

| | Sepsis (Ort.±SS) | Kontrol (Ort.±SS) | p |
|--|-------------------------|--------------------------|------------------|
| Lökosit sayısı (/mm³) (ort ± SD) | 14400±5200 | 11300±4300 | 0,038 |
| Trombosit sayısı (/mm³) (ort ± SD) | 250500±108500 | 347100±152500 | 0,200 |
| Total nötrofil sayısı(/mm³) (ort ± SD) | 7900±4700 | 3700±2600 | 0,001 |
| CRP (mg/L) | 41,3±36,6 | 0,6±0,5 | <0,001 |
| PCT (ng/ml) | 11,4±12,5 | 0,5±0,4 | <0,001 |

Sepsis grubundaki 22 hastanın 11'inde kan kültüründe üreme oldu (%50), 11 hastanın kan kültüründe ise üreme gözlenmedi (%50). Hastaların BOS kültürlerinin 2 tanesinde *Serratia marcescens*, idrar kültürlerinin ise 2 tanesinde *Serratia marcescens*, 2 tanesinde *Enterococcus faecalis* üremesi olduğu görüldü. Kan kültüründe en fazla üreyen mikroorganizma 5 olgu (% 22,7) ile *Serratia marcescens* olarak belirlenmiştir. İkinci sıklıktaki etken 3 hasta (%13,8) ile KNS olmuştur. Diğer üreyen mikroorganizmalar *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *Enterobacter cloacae* idi (Şekil-4).



Şekil 4: Kan kültüründe izole edilen bakterilerin dağılımı

Sepsis grubunda lenfosit yüzeyinde bulunan HLA-DR 12,9±4,9, CD11b 14,3±5,9, CD16-56 4,9±3,2, CD62L 74,8±15,7 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise HLA-DR 14,5±7,3, CD11b 17,1±8,1, CD16-56 7,3±4,4, CD62L 72±19,5 olarak saptandı. Lenfositler üzerinde bulunan HLA-DR, CD11b, CD16-56, CD62L düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 13)

Tablo 14: Hasta ve kontrol gruplarında lenfositler üzerinde bulunan hücre yüzey antijen oranlarının değerleri

| | Sepsis (Ort.±SS) | Kontrol (Ort.±SS) | p |
|--------------------|-------------------------|--------------------------|----------|
| HLA-DR (%) | 12,9±4,9 | 14,5±7,3 | 0,473 |
| CD11b (%) | 14,3±5,9 | 17,1±8,1 | 0,425 |
| CD16-56 (%) | 4,9±3,2 | 7,3±4,4 | 0,39 |
| CD62L (%) | 74,8±15,7 | 72±19,5 | 1 |

Sepsis grubunda monosit HLA-DR (mHLA-DR) 58,7±24,9, monosit CD11b (mCD11b) 84,5±16,4, monosit CD16 (mCD16) 42±25 monosit CD62L (mCD62L) 69,7±22,1, monosit CD63 (mCD63) 60,4±22,1, CD64 (mCD64) 79,3±19,2 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise mHLA-DR 54,8±25, mCD11b 77,7±17, mCD16 24,6±8,6, mCD62L 67,0±22,4, mCD63 44,3±29, mCD64 57,3±27,7 olarak saptandı. Monositler üzerinde bulunan HLA-DR, CD11b, CD62L, CD63 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), CD16 ve CD64 arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 14).

Tablo 15: Hasta ve kontrol gruplarında monositler üzerinde bulunan hücre yüzey antijen oranlarının değerleri

| | Sepsis (Ort.±SS) | Kontrol (Ort.±SS) | p |
|-------------------|-------------------------|--------------------------|--------------|
| HLA-DR (%) | 58,7±24,9 | 54,8±25 | 0,614 |
| CD11b (%) | 84,5±16,4 | 77,7±17 | 0,093 |
| CD16 (%) | 42±25 | 24,6±8,6 | 0,021 |
| CD62L (%) | 69,7±22,1 | 67±22,4 | 0,630 |
| CD63 (%) | 60,4±22,1 | 44,3±29 | 0,091 |
| CD64 (%) | 79,3±19,2 | 57,3±27,7 | 0,003 |

Sepsis grubunda nötrofiller üzerinde bulunan CD11b (nCD11b) 96,4±7,5, nötrofil CD16 (nCD16) 89,6±11,5, nötrofil CD62L (nCD62L) 86,9±14,5, nötrofil CD63 (nCD63) 23,8±30,6, CD64 (nCD64) 70,7±30,7 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise nCD11b 96,9±3,4, nCD16 83±15,6, nCD62L 91,6±4,5, nCD63 17,6±21,7, nCD64 21,5±23 olarak saptandı. Nötrofiller üzerinde bulunan CD11b, CD62L, CD63 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), CD16 ve CD64 arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

CD64MFI sepsis grubunda 11693,18±5262,5, kontrol grubunda 11278±5284,7 olarak saptanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0,05$) (Tablo 15).

Tablo 16: Hasta ve kontrol gruplarında granülositler üzerinde bulunan hücre yüzey antijen oranlarının değerleri

| | Sepsis (Ort.±SS) | Kontrol (Ort.±SS) | p |
|--------------------|-------------------------|--------------------------|------------------|
| CD11b (%) | 96,4±7,5 | 96,9±3,4 | 0,274 |
| CD16 (%) | 89,6±11,5 | 83,±15,6 | 0,016 |
| CD62L (%) | 86,9±14,5 | 91,6±4,5 | 0,916 |
| CD63(%) | 23,8±30,6 | 17,6±21,7 | 0,503 |
| CD64 (%) | 70,7±30,7 | 21,5±23 | <0,001 |
| CD64MFI (%) | 11693,1±5262,5 | 11278±5284,7 | 0,496 |

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında CRP ve PCT ile mCD16, mCD64 ve nCD64 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur ($p<0.05$). Nötrofil CD16 ile CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, PCT ile arasında ise orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$). Nötrofil CD64 ile CRP arasında yüksek düzeyde, PCT ile arasında orta düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur ($p<0,001$) (Tablo 16).

Tablo 17: Hasta ve kontrol gruplarında CRP ve PCT değerlerinin adezyon molekülleri ile korelasyonu

| | | mCD16 | mCD64 | nCD16 | nCD64 |
|------------|----------|----------------|----------------|---------------|----------------|
| CRP | r | 0,457** | 0,451** | 0,291 | 0,723** |
| | p | 0,002 | 0,002 | 0,055 | 0,000 |
| PCT | r | 0,493** | 0,472** | 0,376* | 0,660** |
| | p | 0,001 | 0,001 | 0,012 | 0,000 |

* p<0,05

**p<0,001

Nötrofil CD64, mCD64, nCD16, mCD16 düzeylerinin ROC analizi değerlendirilmesinde;

Nötrofil CD64 için AUC 0,901, p değeri <0,001, cut-off 53,9, sensitivite %72, spesifite %91, PPV pozitif prediktif değer (PPV) %75 ve negatif prediktif değer (NPV) %55 olarak değerlendirilmiştir.

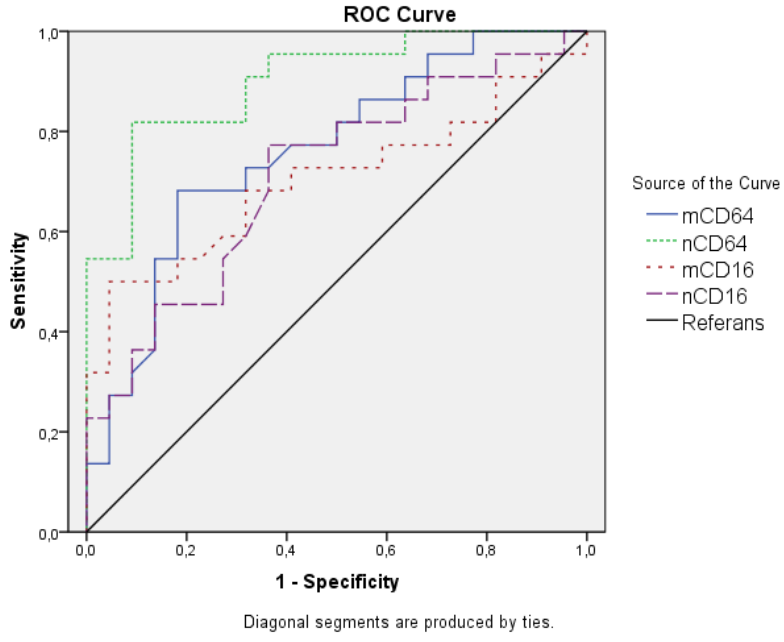
Monosit CD64 için AUC 0,760, p değeri 0,003, cut-off 73,2, sensitivite %68 spesifite %73, PPV %71, NPV %69 olarak değerlendirilmiştir.

Nötrofil CD16 için AUC 0,712, p değeri <0,016, cut-off 88,1, sensitivite %77, spesifite % 64, PPV % 68, NPV %73 olarak değerlendirilmiştir.

Monosit CD16 için AUC 0,712, p değeri <0,021, cut-off 26,2, sensitivite %68, spesifite %68, PPV %69, NPV %67 olarak değerlendirilmiştir (Tablo 17).

Tablo 18: Sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında nCD64, mCD64, nCD16, mCD16 düzeylerinin ROC analizi ile AUC, p değeri, minimum ve maksimum düzeyleri, cut-off, sensitivite, spesifite, PPV ve NPV

| | AUC | P | min | max | Cut-off | Sensitivite % | Spesifite % | PPV | NPV |
|--------------|------------|----------|------------|------------|----------------|----------------------|--------------------|------------|------------|
| nCD64 | 0,901 | <0,001 | 1,6 | 99,9 | 53,9 | 72 | 91 | 75 | 55 |
| mCD64 | 0,760 | 0,003 | 9,6 | 99,4 | 73,2 | 68 | 73 | 71 | 69 |
| nCD16 | 0,712 | 0,016 | 20,1 | 99,3 | 88,1 | 77 | 64 | 68 | 73 |
| mCD16 | 0,704 | 0,021 | 9,8 | 90,2 | 26,2 | 68 | 68 | 69 | 67 |



Şekil 5: ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi, hayatın ilk ayında ortaya çıkan, sistemik enfeksiyon bulguları ve beraberinde bakteriyel bir patojenin kan dolaşımından izole edilmesi ile kendini gösteren klinik bir sendromdur (8). İnsidansı, gelişmiş ülkelerde daha düşük olmakla birlikte tüm dünyada 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmektedir ve yılda 1,4 milyondan daha fazla neonatal ölüm invaziv enfeksiyonlara bağlı olarak gerçekleşmektedir (3,16). Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (1,4). Neonatal sepsisin en güvenilir tanı aracı altın standart olarak kabul edilen, kan kültürü testidir ve test sonuçlarını elde etmek için 48-72 saat geçmesi gerekir (5). Sepsis tanısında kullanılan testlerin duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinisyen antibiyotiklere başlayıp başlamama kararında zorlanmakta, aynı sorun antibiyotiklerin kesilme zamanı geldiğinde de yaşanmaktadır. Bu nedenle en hızlı şekilde doğru tanı koymak, antibiyotik tedavisi ile hastanede yatış sürelerini kısaltmak için sepsiste yeni tanı yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır (88). Son yıllarda akan hücre ölçer teknolojisindeki gelişmeler küçük kan hacimleri ile lökosit yüzey belirteçlerinin tanınmasına olanak sağlamıştır. Biz de çalışmamızda bulgularının nonspesifik olması nedeniyle tanıda zorlanılan geç yenidoğan sepsisinin erken tanısı için lökosit yüzey belirteçlerinin kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Hem erken, hem geç sepsis için en önemli risk faktörü düşük doğum ağırlığı ve prematüredir (1). Antibiyotiklerin sık kullanılması sepsis ve dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon riskini artırır. Bu nedenle özellikle hastanede takip ve tedavi edilen ÇDDA ve DDA prematüre bebeklerde GBNS olasılığı da fazladır (10). Prematüre bebeklerde, term bebeklere göre sepsis insidansı 3-10 kat daha fazla görülmektedir (1). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<1500 gram) morbidite ve mortalite, invaziv ve nozokomiyal risklere ya da bakteriyel enfeksiyonun tedavisi ile ilişkili faktörlere bağlıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %16'sında septisemi görülür ve bu ortalama 17. günde gelişir (3).

Türkmen ve arkadaşlarının (89) yapmış oldukları çalışmada, sepsis tanısı alan 87 olgu incelenmiş kesin sepsis tanısı almış olan 45 olgunun %82'sinin prematüre olduğu ve bu hastaların %57,8'inin 1000-1500 gram ve %20'sinin de 1000 gram altındaki bebeklerden oluştuğu bildirilmiştir.

Stoll ve arkadaşlarının (90) 6215 düşük doğum ağırlıklı yenidoğan bebeği kapsayan çalışmalarında gebelik yaşı ve doğum ağırlığının geç başlangıçlı sepsis riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Doğum ağırlıkları 401 ile 750 gram arasında olan olgularda %43 kan kültürü ile kanıtlanmış geç başlangıçlı sepsis tespit edilmişken, doğum ağırlığı arttıkça enfeksiyon oranı azalmıştır. Aynı şekilde, gebelik haftası arttıkça enfeksiyon oranı azalmış, 25-28 hafta için %29, gebelik haftası 29-32 hafta için %10 ve 32 hafta sonrası doğan bebekler için sadece %2 oranına düşmüştür. Bu çalışmada ırk ve cinsiyet ile geç başlangıçlı sepsis arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmalarında geç başlangıçlı sepsis ortalama 17 günde görülmüştür.

Çalışmamızdaki sepsis grubunun ortalama gebelik haftası $30,1 \pm 3,7$ hafta, ağırlık ortalaması 1535 ± 713 gram idi. Çalışmamızdaki sepsis ve kontrol grubu arasında gebelik haftası ve ağırlık ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Çalışmamız geç başlangıçlı sepsis grubunu kapsamaktaydı. Bu nedenle sepsis ve kontrol grubumuzdaki yenidoğanların postnatal yaşı 4 gün ve üstündeydi. Sepsis grubunun postnatal yaş ortalaması $13,7 \pm 8,6$ gündü. Gruplardaki olguların postnatal yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı.

Yenidoğan sepsisi, erkeklerde kızlara oranla daha fazla görülmektedir (12). Roy ve arkadaşları (91) neonatal dönemde kan kültürü pozitif olan erken doğmuş ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin erkek olma olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Erkek cinsiyet üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ortamında erken doğmuş bebeklerde fungemi gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Türkmen ve arkadaşlarının (89) çalışmasında sepsisli bebeklerde erkek/kız oranı 1,15 Yalaz ve arkadaşlarının (92) çalışmasında 1,4 idi. Bizim de, çalışmamıza dahil ettiğimiz 22 tane sepsisli yenidoğanın 14 (%63,6) tanesi erkek, 8 (%36,4) tanesi kız olarak tespit edildi. Literatürle uyumlu olan bu erkek cinsiyet baskınlığının, cinsiyete bağlı genetik faktörlerden kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Yenidoğanlarda kan kültürünün sepsiste pozitifliği en uygun koşullarda dahi %50-80'dir (1). Erken neonatal sepsise en sık neden olan patojenler GBS ve E. Coli'dir. Geç başlangıçlı sepsiste başta S. epidermidis olmak üzere KNS'ler en sık görülen etken iken S.aureus, E. coli, klebsiella, Enterokoklar, pseudomonas, serratia ve kandida türleri diğer sık görülen etkenlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da geç sepsis etkeni olarak en sık KNS'nin görüldüğü bildirilmiştir (1,10).

Stoll ve arkadaşlarının (90) 6215 DDA yenidoğan bebeği kapsayan çalışmalarında, kan kültüründe %21 (1313 olgu) olguda kanıtlanmış geç başlangıçlı sepsis tespit edilmiştir. Bu çalışmada en sık gram pozitif bakteri (%70,2) üremesi gözlenmiş olup, en sık görülen patojen KNS (%47,9) olmuştur. Bunu *S.aureus* (%7,8), *Candida albicans* (%5,8) ve *E. coli* (%4,9) izlemiştir. Bizzaro ve arkadaşlarının (93) Yale Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada; etkenler sıklık sırasına göre KNS, *E. coli*, GBS, *S. aureus* olarak rapor edilmiştir. Kayange ve arkadaşlarının (94) çalışmasında, gelişmiş ülkelerdeki en sık etken gram negatif bakteriler olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen gram negatif bakteriler arasında ise en sık etken *Klebsiella* olarak saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda etken mikroorganizmalar Bulut ve ark. (51)'nin çalışmasında *Klebsiella oxytoca*, KNS, *Klebsiella pneumonia* olarak belirtilirken; Yalaz ve ark. (92)'nin çalışmasında KNS, *kandida*, *S. aureus* olarak rapor edilmiştir. Özkan ve ark (95) KNS'nin neden olduğu GBNS'yi, en yaygın sepsis tipi olarak saptamış ve Gram-pozitif enfeksiyonun tüm sepsis tiplerinde Gram-negatif enfeksiyon ve mantar sepsisinden daha yaygın olduğunu belirtmiştir. Neonatoloji Derneği'nin çalışmasında 16 merkezin 7'sinde *Klebsiella* türleri, 3 merkezde KNS, 3 merkezde *Serratia*, 1 merkezde *E. coli*'nin en sık üreyen etken olduğu rapor edilmiştir (96). Bizim çalışmamızda 22 hastanın 11'inde kan kültüründe üreme olmuştur. Kültür pozitiflik oranı literatürle benzer şekilde %50 dir. Sepsisli yenidoğanların kültürlerinde en sık izole edilen ajan 5 olguda (%22,7) *Serratia marcescens* olmuştur. Koagülaz negatif stafilokok 3 (%13,8) olguda saptanmış olup, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *Enterobacter cloacae* diğer saptadığımız mikroorganizmalardır. Çalışmamızda saptanan en sık etkenin *Serratia marcescens* olmasının o dönemde yenidoğan yoğun bakım ünitemizde olan epidemiyeye bağlı olduğu düşünüldü. Etkenler arasında *kandida* üremesi gözlenmedi. Bu durumun çalışmamızdaki hasta sayısının az oluşuna ve kliniğimizde flukonazol profilaksisi uygulanıyor olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Yenidoğan sepsisin klinik belirtileri nonspesifik olmasına rağmen yaygın olarak solunum sıkıntısı, apne, beslenme intoleransı, karın şişliği, ısı değişiklikleri, dolaşım bozukluğu, sarılık, letarji veya irritabilite görülmektedir. Yorulmaz ve arkadaşlarının (97) 138 yenidoğan bebeği dâhil ettikleri çalışmalarında hastaların %69,6'sında en sık bulgu emmede azalma iken bunu sırasıyla ateş yüksekliği, sarılık ve kusma izlemiştir. Bizim çalışmamızda %63,6 oranı ile apne ilk sıradaydı. Sıklık sırasına göre bakıldığında %59,1

oranı ile cilt renginde değişiklik, %40,9 oranları ile beslenme problemleri (emmede azalma, beslenme sonrası rezidü kalması) ve sarılık, %36,4 oranları ile ateş ve hipotonisite başlıca görülen bulgular arasındaydı.

Lökosit sayımı sepsis için rutin olarak yapılan tanı testlerinden biridir ve birçok yönüyle sepsis tanısında öngörücü değeri açısından incelenmiştir. Sırasıyla 20000/mm³'ten yüksek veya 5000/mm³'ten düşük lökosit sayısı olarak tanımlanan lökositoz veya lökopeninin, daha önceki çalışmalarda güvenilir enfeksiyon göstergeleri olduğuna inanılırken, son çalışmalarda duyarsız ve nonspesifik olduğu belirtilmektedir (98). Sepsis tanısının konmasında, total lökosit sayısının değeri olduğuna dair literatürde çok az kanıt mevcuttur. Yapılan çalışmalarda ilk 24 saat içerisinde seri total lökosit sayısı monitörizasyonunun sepsisin erken tanısında daha yararlı olduğu belirtilmektedir (89). Sepsisli hastalarda %70'e varan oranlarda lökosit sayısında anormallik olduğu bildirilmekte olup ülkemizdeki çalışmalarda lökopeni için %1,6-31, lökositoz için %9-29 arasında değişen veriler bildirilmiştir (51,89). Çalışmamızda sepsis grubunun ortalama lökosit sayısı 14400±5200/ mm³, total nötrofil sayısı 7900±4700/mm³ idi. Gruplar arasında laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında lökosit sayısı ve total nötrofil sayısı arasında da literatürle uyumlu olarak istatistiksel anlamlı bir fark saptandı (p<0,05).

Yenidoğan döneminde trombositopeni prevalansı %1-5 arasında değişmektedir ve yoğun bakım ünitelerindeki yenidoğanlarda %22-%35 arasında çok daha yüksek olduğu bildirilmektedir (99). Trombosit sayısının düşmesi yenidoğan sepsisinde geç ortaya çıkan özgün olmayan bir bulgudur (89). Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sepsis ilişkili mortalite için en öngörücü, bağımsız risk faktörlerinden biri olarak vurgulanmaktadır (100). Trombosit sayısındaki düşüklük, bakteri veya bakteriyel ürünlerin trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adezyonu artırması ile immun mekanizmalar yoluyla olan trombosit yıkımına bağlı olarak görülmektedir (89). Karne ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında sepsis pozitif olguların %57,5'inde şiddetli trombositopeni, %22,5'inde hafif ve orta şiddette trombositopeni saptamıştır. Enfekte olmamış yenidoğanların ise %74,5'inde hafif trombositopeni, 14,9'unda ciddi trombositopeni olduğu gösterilmiştir. Sepsis kanıtlanmış vakalarda şiddetli trombositopeni, enfekte olmayan yenidoğanlardan daha yaygın olarak bulunmuştur (101). Manzoni ve arkadaşları mantar, gram negatif ve gram pozitif sepsis vakalarında trombositopeni insidansında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (102). Çalışmamızda sepsis grubundaki ortalama trombosit

sayısı $250500 \pm 108500/\text{mm}^3$ olup normal sınırlardaydı. Sepsis ve kontrol grubunun trombosit sayıları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Çalışmamızın sonucunda; Rodwell ve Töllner skorlama sistemlerinde birer parametre olarak kullanılan trombosit sayısının tek başına değil de, total lökosit, total nötrofil sayısı ve I/T nötrofil oranı gibi diğer hematolojik parametrelerle birlikte kombine olarak kullanılmasının sepsis tanısında daha yararlı olabileceği düşünüldü.

Yenidoğan sepsisi tanısı, spesifik olmayan klinik tablo, gecikmiş tanı ve ilişkili yüksek mortalite riski nedeniyle neonatologların veya çocuk doktorlarının YYBÜ'de karşılaştığı en büyük zorluklardan biridir. CRP, yaygın olarak incelenen ve çoğu merkezde bulunan neonatal sepsis tanısında ve izleminde akut faz reaktanı olarak kullanılan bir belirteçtir. Literatürde farklı çalışmalarda, sırasıyla %50-90 ve %85-95 gibi çok çeşitli duyarlılık ve özgüllük bildirilmektedir (98).

Hakeem ve arkadaşları (103) çalışmalarında CRP'nin duyarlılığı %73 özgüllüğü %100, PPV'si %93 ve NPV'si %69 bulunmuştur. Hisamuddin ve arkadaşları (104) neonatal sepsis tanısında CRP'nin duyarlılığını ve özgüllüğünü sırasıyla %76 ve %53 PPV %80 ve NPV %48 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada seri CRP ölçümlerinin neonatal enfeksiyon tanısı için ilk değerlendirme sırasında tek bir ölçümden daha yararlı olduğunu belirtmişlerdir. Özdemir ve ark. (105) sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmalarında %75, Bulut ve ark. (51) %79, Türkmen ve ark. (89) %75 oranında CRP yüksekliği olduğunu bulmuşlardır. Aydın ve arkadaşları (73) çalışmalarında CRP için %82 duyarlılık ve %98 özgüllük bildirmişlerdir. Yapılan bir çalışmada travma, cerrahi, perinatal asfiksi, aspirasyon sendromu ve yanık durumlarında yalancı pozitiflik oranının arttığı bu nedenle sepsis şüphesi olan hastalarda tanı için diğer parametrelerden de yararlanılması gerektiği belirtilmiştir (89). Kliniğimizde yapılan CRP ve PCT'nin cut-off değerlerinin neonatal sepsis için değerlendirildiği çalışmada; GBNS'de CRP için optimum cut-off değeri 3,6 mg/L olarak bulunmuş olup CRP'nin sensitivite, spesifite, PPV ve NPV değerleri sırasıyla %78, 87, 74 ve 89 olarak saptanmıştır (106).

Prokalsitonin, son yıllarda neonatal sepsis tanısı için sıklıkla kullanılan akut faz reaktanıdır. Bakteriyel endotoksinler PCT üretimi için en güçlü uyaranlardır. Asfiksi, intrakraniyal kanama ve hipoksemi gibi diğer enfektif olmayan durumlar da dolaşımdaki PCT konsantrasyonunda bir artışa neden olabilir (107). Aydın ve arkadaşlarının (73) çalışmalarında PCT duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %52 ve %98, Simon ve arkadaşları

(108) %88 ve %81, Enguix ve arkadaşları (109) %98 ve %88 olarak bildirmişlerdir. Hakeem ve arkadaşları (103) yaptıkları çalışmada yenidoğan sepsisi tanısında PCT'nin duyarlılığının %80, özgüllüğünün %85, PPV'sinin %84 ve NPV'sinin %81 olduğunu göstermiştir. Kliniğimizde yürütülmüş olan çalışmada; kültürle kanıtlanmış sepsiste PCT için cut-off değeri 1,4 ng/dl olarak bulunmuştur. PCT'nin sensitivite, spesifite, PPV ve NPV değerleri sırasıyla %90,8, 83,4, 70,6 ve 94,4 olarak saptanmıştır (106). Elde ettiğimiz verilere göre CRP ve PCT 'nin duyarlılığı %86, özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur. Bunun çalışmamıza dahil edilen hastaların EMA sepsis skorlama sistemine göre değerlendirilmiş olup CRP >15 mg/l veya PCT >2 ng/dl olan hastalar çalışmaya alınmış oluşuna bağlı olabileceğini düşündük.

Yapılan çalışmalarda CD64 ve CD16'nın yüzey reseptör ekspresyonu sepsis ile ilişkilendirilmiştir. Dinlenme halindeki nötrofiller CD16'yı yapısal olarak ifade ederken, CD64 düşük seviyelerde ifade edilir ve sadece klinik belirtilerin başlamasından sonraki birkaç saat içinde mikrobiyal bileşenlere yanıt olarak artış gösterir. Bu ekspresyon IgG ile opsonize partiküller, sitokinler ve lipopolisakkarit (LPS) gibi bakteriyel membran bileşenlerinin monosit patern tanıma reseptörü CD14'e bağlanmasıyla indüklenir. Monositlerde, LPS reseptörü CD14 ve FcγRI (CD64), enfekte edici mikroorganizmayı tanımak ve bir immün yanıtı tetiklemek için çok önemlidir (110).

Hanna ve arkadaşlarının 2019 yılında 64 yetişkin üzerinde yaptıkları çalışmalarında nötrofiller üzerinde CD16 ve CD64 ile monositler üzerinde CD14 ve CD64 düzeyleri değerlendirilmiş, sadece nCD64 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Nötrofil CD16 ve mCD64 ve CD14, kritik hastalarda sepsisin öngörülmesi için önemli bir ayırıcı değere sahip bulunmamıştır (110).

CD16 olgun nötrofillerin yüzeyinde eksprese edilir ve bu ekspresyon ciddi sistemik inflamatuvar koşullarda azalır (111). Nötrofiller 48 saat LPS ile kültürlendiğinde, CD16 ekspresyonu, apoptoz ile hücre ölümü ile bağlantılı olarak ciddi şekilde azalır (112). CD16'nın sepsisle ilişkisinin değerlendirildiği bir yetişkin çalışmasında mCD16 sepsis ile ilişkili olarak artış göstermiştir. Ancak literatürde yenidoğanlarda CD16 ile sepsis ilişkisini gösteren yeterli veriye ulaşamamıştır. Bizim çalışmamızda nCD16 duyarlılığı %77, özgüllüğü %64, PPV'si %68 ve NPV' si %73 idi. Monosit CD16 duyarlılığı %68, özgüllüğü %68, PPV' si %69 ve NPV' si %67 idi. CD16'nın bakteriyel enfeksiyon için

spesifitesinin ve duyarlılığının düşük olduğu ve bu nedenle daha hassas bir biyolojik belirteç ile kombinasyon halinde faydalı olabileceği düşünülmüştür.

CD64, istirahatteki nötrofiller üzerinde düşük ekspresyonu olan ve monositler ile eozinofiller üzerinde yapısal olarak eksprese edilen yüksek afiniteli bir Fcγ reseptörüdür. Preterm ve term bebeklerde bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak 5-10 kat artar, bu da yenidoğanlarda enfeksiyonun yararlı bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir (71). Bununla birlikte, enfeksiyonlar sırasında, nötrofiller üzerinde de güçlü bir şekilde artış gösterir (69). Bu durum, özellikle yenidoğanlarda, CD64 ekspresyonunu sepsisin belirteci olarak kullanan çeşitli çalışmaların temelini oluşturmuştur.

Streimish ve arkadaşlarının (113) 684 yenidoğan üzerinde klinik sepsis için tanısal bir belirteç olarak nCD64'ü değerlendirdikleri çalışmada, nCD64'ün duyarlılığı %78 ve negatif prediktif değeri %81 olarak bulunmuştur. Du ve arkadaşları (70) 158 yenidoğan üzerinde yürüttükleri nCD64 ve CD11b yi değerlendirdikleri çalışmalarında nCD64'ün en yüksek EAA'ya sahip olduğunu, duyarlılık ve negatif prediktif değerinin sırasıyla %81, 82 ve %75,4 olduğunu belirtmişlerdir. Ng ve arkadaşları (114) 359 yenidoğanı dâhil ettikleri çalışmalarında sepsis değerlendirmesi sırasında ve 24 saat sonra nCD64'ü ölçmüş olup sepsis değerlendirmesi sırasında nCD64'ün duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV'sini sırasıyla %95, %88, %80 ve %97 24. saatte sırasıyla %97, %90, %80 ve %99 olarak bulmuşlardır.

Genel ve arkadaşları (6) çalışmalarında; sepsiste nötrofil ve monosit üzerinde CD64, CD11b ve CD62L sunumunda artış olduğunu göstermişlerdir. Nötrofil ve monosit üzerinde CD64 sunumu karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hasta grubundaki nötrofil CD64 sunumu kontrol grubundan üç kat fazla olarak saptanmıştır. Laila ve arkadaşları 2016 yılında 40 sepsisli ve 40 sağlıklı yenidoğan üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında CD64 ortalama değerlerinin sepsis grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (115).

Çalışmamızda mCD64'ün sensitivitesi %68 spesifitesi %73, PPV'si %71, NPV'si %69 olarak bulunmuştur. Ancak literatürde mCD64 ile ilgili yeterli çalışmaya ulaşılamamıştır. Elde ettiğimiz çalışma sonuçlarına göre septik yenidoğanlarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek CD64 seviyeleri saptanmıştır. Nötrofil CD64'ün sensitivitesi %72, spesifitesi %91, PPV'si %75, NPV'si %55 olarak bulunmuştur. Sepsis grubunda anlamlı derecede yüksek saptanması hastalığı öngören bir

tanı belirteci olarak kullanılması için anlamlı olabilir ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Enfeksiyon sırasında CD11b yüzey antijenlerinin aktif lökositler üzerindeki ekspresyonu artar. Nötrofillerin mikrobiyal ürünlerle temasından sonraki birkaç dakika içinde CD11b artabileceğinden, CD11b'nin erken uyarı işareti olarak kullanılması düşünülmektedir. Du ve arkadaşları (70) çalışmalarında duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %81 ve %70, Aydın ve ark. (73) %72 ve %68 ile yenidoğan sepsisinde anlamlı olarak daha yüksek nCD11b ekspresyonu bulmuşlardır. Nupponen ve ark. (116) başka bir çalışmada CD11b ekspresyonunun sepsiste ciddi şekilde arttığını ve CD11b'nin yenidoğan sepsisinin saptanması için %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu belirtmişlerdir. Adib ve ark. (117) yenidoğan sepsisinin erken tespiti için nötrofil CD11b'yi değerlendirdikleri çalışmalarında duyarlılığı %75, özgüllüğü %100, PPV %100 ve NPV %86 olarak bildirmişlerdir. Genel ve ark. (6) CD64 ve CD11b ekspresyonlarında sepsis ve kontrol grupları arasında, hem monosit hem de nötrofil yüzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hem monositler hem de nötrofiller üzerindeki CD11b ekspresyonunda sepsis ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Sepsiste immünsüpresyon biyobelirteci olarak büyük ilgi gören bir molekül, monositler tarafından yapısal olarak ifade edilen HLA-DR'dir. HLA-DR'nin kan monositleri üzerindeki azalmış ifadesinin travma, cerrahi ve yanıklardaki septik komplikasyonları doğru bir şekilde tahmin ettiği gösterilmiştir. Monositler, enfeksiyona erken yanıtın anahtar kısmıdır ve dolaşımdan patojen tarafından istila edilmiş dokulara kolayca göç ederler (68). Septik hastalarda monosit oranı azalır ve bu nedenle HLA-DR ekspresyonu da daha düşüktür (76).

Genel ve ark.'nın (118) geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi olan hastalarda yaptığı çalışmada, monosit üzerinde HLA-DR sunumu değerlerine bakılmış ve geç başlangıçlı yenidoğan sepsis prognozu için erken belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır. Kanakoidi-Tsakalidou ve ark. (119) iki grup arasında monositler üzerindeki HLA-DR ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuşlardır.

Ng ve ark. (120) erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinde monosit HLA-DR ekspresyonunun kantitatif ölçümünün tanısal etkinliğini değerlendirmiş; enfekte, enfekte olmayan ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bu çalışmaya

benzer şekilde elde ettiğimiz sonuçlarımızda; sepsis ile ilişkili hem nötrofil hem de monosit yüzeylerinde HLA-DR ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

CD62L (L-selektin) granüositler, lenfositler, monositler, hematopoetik progenitörler ve timositlerin hücre yüzeyinde eksprese edilen bir glikoproteindir. Timus türevi “naif” T lenfositlerin periferik lenf nodlarına göçünü ve nötrofillerin enflamatuvar bölgelere ekstravazasyonunu düzenlediğine inanılmaktadır (121). Genel ve ark. (6) 2012 yılında yapmış oldukları çalışmada sepsis ve kontrol grubunda çalışılan CD62L sonuçlarını benzer olarak bulmuşlardı. Bizim çalışmamızda da sepsis ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı.

CD63, aktivasyon üzerine nötrofillerin yüzeyinde güçlü bir şekilde ifade edilen tetraspanin ailesinin üyesi olan bir glikoproteindir (80). Septik şoklu erişkinlerde yapılan bir çalışmada CD63’ün trombositler üzerindeki değişiklikleri değerlendirilmiştir (122). Ancak literatürde monosit ve nötrofiller üzerinde CD63’ün yenidoğan sepsisli hastalarda çalışıldığına dair veriye ulaşılamadı. Bizim çalışmamızda da monosit ve nötrofil CD63 açısından sepsis ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı. Daha geniş hasta popülasyonu üzerinde daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Tüm hastaların kültür ile kanıtlanmış sepsis olmaması ve hasta sayısının az olması çalışmamızın olumsuz taraflarıydı.

Yenidoğan sepsisi tanısında sık kullanılan CRP ve PCT ile monosit ve nötrofiller üzerinde bulunan hücre yüzey antijenlerinden CD16 ve CD64 düzeylerinin korele olduğu saptanmıştır. Monosit ve nötrofiller üzerinde bulunan CD64 düzeyi daha ön planda olmak üzere anlamlı bulunan CD16 yüzey belirteçlerinin yenidoğan sepsisi tanısında CRP, PCT ile birlikte gelecekte alternatif bir tanı yöntemi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak, lökosit yüzey belirteçlerinin yenidoğan sepsisinin tanısındaki değerinin ve erken tanıdaki cut-off değerlerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha çok sayıda vakayı içeren çalışmaların yapılması gereklidir.

6. SONUÇLAR

Geç sepsis tanısı alan 22 bebek ve kontrol grubu olarak 22 bebek çalışmaya alındı. Hastalardan sepsis için rutin tetkiklerinin yanı sıra, ampirik antibiyoterapi başlamadan hemen önce lökosit yüzey belirteçlerinin düzeyleri ölçüldü. Sepsis ve kontrol grupları arasında demografik olarak (ağırlık, gebelik haftası, yaş, cinsiyet) istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Sepsis ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında lökosit sayısı, total nötrofil sayısı, CRP ve PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$). Gruplar arasında trombosit sayısı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 12). Sepsis grubundaki 22 hastanın 11'inde (%50) kan kültüründe üreme olurken 11 hastanın kan kültüründe üreme olmadı. Kan kültüründe 5 olgu (%22,7) ile en fazla üreyen mikroorganizma *Serratia marcescens* idi. İkinci sıklıkta KNS'ler görülürken, diğer etken mikroorganizmalar *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *Enterobacter cloacae* idi. Hasta ve kontrol grubunun CRP ve PCT düzeyi arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,001$). Bizim çalışmamızda nCD16 duyarlılığı %77, özgüllüğü %64, PPV'si %68 ve NPV' si %73 idi. mCD16 duyarlılığı %68, özgüllüğü %68, PPV'si %69 ve NPV'si %67 idi. Hasta ve kontrol grupları arasında monosit ve nötrofiller üzerinde CD16 sunumu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Elde ettiğimiz çalışma verilerine göre mCD64'ün ROC eğrisi altında kalan alanı 0,760, sensitivite %68 spesifite %73, PPV %71, NPV %69 olarak, nCD64'ün ROC eğrisi altında kalan alanı 0,901, sensitivitesi %72, spesifitesi %91, PPV %75, NPV %55 olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında monosit ve nötrofil üzerinde CD64 sunumu değerlendirildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grupları arasında monosit ve nötrofil üzerinde HLA-DR, CD11b, CD62L, CD63 değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızın sonuçları CD16 ve daha ön planda olmak üzere CD64'ün biyobelirteç olarak kullanılabilmesini düşündürmesine karşın belirteçlerin rutine girebilmesi ve cut-off değerlerinin belirlenebilmesi için konunun daha çok hasta sayısı ile yapılan çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Satar M, Engin Arisoy A, Celik IH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections - diagnosis and treatment. *Türk Pediatri Arşivi*. 2019;53:88–100.
2. Aksoy H, Orbay E, Ak Y, Vitrinel A. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif İncelenmesi. 2002;6(1):18–23.
3. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th ed, Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2017;217–71.
4. Esper F. Postnatal bacterial infections. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:789-805
5. Wang K, Bhandari V, Chepustanova S, Huber G, O'Hara S, O'Hern CS, et al. Which Biomarkers Reveal Neonatal Sepsis? Kaderali L, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Dec 18 [cited 2019 May 26];8(12):e82700.
6. Genel F, Atlıhan F, Gulez N, Kazancı E, Vergin C, Terek DT, et al. Evaluation of adhesion molecules CD64, CD11b and CD62L in neutrophils and monocytes of peripheral blood for early diagnosis of neonatal infection. 2012;8(1):62–5.
7. Ng PC, Lam HS. Biomarkers for Late-Onset Neonatal Sepsis: Cytokines and Beyond. *Clin Perinatol* [Internet]. 2010;37(3):599–610.
8. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children* (11th ed) Philadelphia: Mosby, 2004: 545-561
9. Cengiz AB. Yenidoğan sepsisi. *Cocuk Enfeksiyon Derg*. 2009;3(4):174–81.
10. Arısoy ES. Yenidoğan Sepsisi: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *ANKEM Dergi* 2010;24
11. Golden J, Zagory JA, Gayer CP, Grikscheit TC, Ford HR. Neonatal sepsis. *Newborn Surgery*, Fourth Ed. 2017;6736(17):217–32.
12. Gomella TL, Cunningham MD EF. New York: Lange Medical Books/ Mc Graw-Hill. 7th ed. 2013.

13. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No.1, Neonatal sepsis. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2002; 6: 5-11.
14. Uslu S, Can E, Bolat F, Cömert S, Nuho A. Yenidoğan döneminde nozokomiyal sepsis ve kontrol stratejileri. 2010;2(2):44.
15. Satar M, Arısoy AE. Türk Neonatoloji Derneği, Tanı ve Tedavi Protokolleri, Yenidoğan Enfeksiyonları Tedavi ve İzlem Rehberi 2014.
16. Silveira R de C, Giacomini C, Procianoy RS. Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. Rev Bras Ter intensiva. 2010;
17. Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J KJ eds. No Title. In: Nizet V KJ, editor. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8th ed. 2016.
18. Satar M, Özlü F. Neonatal sepsis : a continuing disease burden. 2012;449–57.
19. Stoll BJ, Shane AL. Infections of the neonatal infant. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics 20th ed. Philadelphia (PA): Elsevier: 2016. p. 909–25.
20. Kimberlin DW, Debra LP, Richard JW. Neonatal sepsis. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister RF, Gershon AA (eds): Rudolph's Pediatrics (22th ed) China: Mc Graw Hill, 2011: 902-912.
21. Polin RA, Paraviccini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). Avery's diseases of the newborn (8th ed) Philadelphia: Elsevier Inc. 551-57
22. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clinics in Perinatology. 2010.
23. Karakuş M, Karaca Derici Y, Günçiner Ş. Gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni. Ege Tıp Dergisi 2007; 46: 151-4.
24. Aldemir EY, Altuncu E, Kavuncuoğlu S, Özbek S ÖE ve ark. Erken Membran Ruptürünün term ve preterm yenidoğanlarda sepsis morbidite ve mortalitesine etkisi. JOPP Derg. 2010;2(2):65–70.
25. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017;390(10104):1770–80.
26. Graham PL. Simple Strategies to Reduce Healthcare Associated Infections in the Neonatal Intensive Care Unit: Line, Tube, and Hand Hygiene. Clinics in Perinatology. 2010.

27. Martin R. J, Fanaroff A. A, Walsh M. Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant (10th ed). St.Louis: Elsevier Mosby Inc, 2015: pp.734-750.(26)
28. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, Apostol M, Alden NB, Harrison LH, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset and Late-Onset Group B Streptococcal Disease in the United States, 2006 to 2015: Multistate Laboratory and Population-Based Surveillance. *JAMA Pediatr.* 2019;173(3):224–33.
29. Fluegge K, Supper S, Siedler A, Berner R. Serotype Distribution of Invasive Group B Streptococcal Isolates in Infants: Results from a Nationwide Active Laboratory Surveillance Study over 2 Years in Germany. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):760–3.
30. Sonerud T. Early detection of neonatal group B streptococcus sepsis and the possible diagnostic utility of IL-6 , IL-8 , and CD11b in a human umbilical cord blood in vitro model. 2016;171–9.
31. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious Diseases. Evaluation of Neonatal Sepsis. *Pediatr Clin North Am [Internet].* 2013;60(2):367–89.
32. Cant AJ, Gennery AR, Russell AB, Isaacs D, Cant AJ, Gennery AR, et al. Neonatal infection. Chapter 39. [Internet]. Fifth Edit. Rennie & Robertson's Textbook of Neonatology. Elsevier Ltd; 2019. 993–1064
33. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis an old problem with new insights. *Virulence.* 2014;5(1):163–71.
34. Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune Responses in Neonates. 2015;10(9):1171–84.
35. Wilson CB. Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr [Internet].* 1986 Jan [cited 2018 Oct 12];108(1):1–12.
36. Jennewein MF, Abu-Raya B, Jiang Y, Alter G, Marchant A. Transfer of maternal immunity and programming of the newborn immune system. *Semin Immunopathol.* 2017;39(6):605–13.
37. Berger M. The Complement System of the Fetus and Newborn [Internet]. Fifth Edit. *Fetal and Neonatal Physiology.* Elsevier Inc.; 2017. 1230-1241.
38. Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. *Br J Haematol.* 2000;110(1):18–28.

39. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Clinical and Laboratory Challenge. *Clin Chem*. 2004;50(2):279–87.
40. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn - Clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr*. 1982;138(4):331–7.
41. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*. 1996;
42. Hacımustafaoğlu M. Yenidoğanda Sepsis Etkenleri Ve Tedavisi. *ANKEM Dergi*. 2012;26(2):357–64.
43. Smith PB, Cotten CM, Garges HP, Tiffany KF, Lenfestey RW, Moody MA, et al. A comparison of neonatal Gram-negative rod and Gram-positive cocci meningitis. *J Perinatol*. 2006;26(2):111–4.
44. Mohseny AB, van Velze V, Steggerda SJ, Smits-Wintjens VEJ, Bekker V, Lopriore E. Late-onset sepsis due to urinary tract infection in very preterm neonates is not uncommon. *Eur J Pediatr*. 2018;
45. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. In: *Indian Journal of Pediatrics*. 2008.
46. Barton M, Bell Y, Thame M, Nicholson A, Trotman H. Urinary tract infection in neonates with serious bacterial infections admitted to the University Hospital of the West Indies. *West Indian Med J*. 2008;
47. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatric Clinics of North America*. 2004.
48. Çelik İ, Erdevre Ö. Neonaatal sepsiste tanısal yaklaşım. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013; 56: 200-207.
49. Polin RA, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Carlo WA, Cummings J, et al. Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2012;
50. Wang H, Yang H, Czura CJ, Sama AE, Tracey KJ. HMBG1 as a late mediator of lethal systemic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001
51. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D ve ark. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27:63-68.

52. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr*. 1988;112(5):761–7.
53. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(12):1646–59.
54. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of Guidelines for Management of Neonates with Suspected Early-Onset Sepsis. *J Pediatr* [Internet]. 2015;166(4):1070–4.
55. Pontrelli G, Crescenzo F De, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Carducci FC, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome : a meta-analysis. 2017;1–12.
56. Fendler WM, Piotrowski AJ. Procalcitonin in the early diagnosis of nosocomial sepsis in preterm neonates. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(3): 114-118.
57. Of E, With P, Of E, To E. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (Esh) 100 Mm / Saat Ve Üzeri Olan Hastaların Değerlendirilmesi. 2017;37–41.
58. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microb Pathog*. 2017;107:234–42.
59. Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology*. 2008; 40: 141-8.
60. Guibourdenche J, Bedu A, Petzold L, Marchand M, Mariani-Kurdjian P, HurtaudRoux MF, et al. Biochemical markers of neonatal sepsis: Value of procalcitonin in the emergency setting. *Ann Clin Biochem*. 2002;39(2):130–5.
61. Dyke MP, Forsyth KD. Decreased plasma fibronectin concentrations in preterm infants with septicaemia. *Arch Dis Child*. 1993;68:557–60.
62. Sci TJM. The Importance of Fibronectin , Haptoglobin , Ceruloplasmin and Transferrin in the Early. 2000;30:151–5.
63. Kustán P, Horváth-szalai Z, Mühl D. Nonconventional markers of sepsis. 28:122–33.
64. Reis Machado J, Soave DF, Da Silva MV, De Menezes LB, Etchebehere RM, Monteiro MLGDR, et al. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm*. 2014;2014.
65. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clinica chimica acta*;451: 46–64.

66. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18(2):125–31.
67. Boumiza R, Debard A, Monneret G. The basophil activation test by flow cytometry : recent developments in clinical studies , standardization and emerging perspectives. 2005;8:1–8.
68. Skirecki T, Mikaszewska-sokolewicz MB, N UZ. The Early Expression of HLA-DR and CD64 Myeloid Markers Is Specifically Compartmentalized in the Blood and Lungs of Patients with Septic Shock. 2016;2016.
69. Morsy AA, Elshall LY, Nassr AE. CD 64 Cell Surface Expression on Neutrophils For Diagnosis of Neonatal Sepsis 1. 2008;15(2):53–61.
70. Du J, Li L, Dou Y, Li P, Chen R, Liu H. Diagnostic Utility of Neutrophil CD64 as a Marker for Early-Onset Sepsis in Preterm Neonates. 2014;9(7).
71. Sami M, Shimi E, Mohamed N, Shady A, Mostafa G, Shedeed NS. Significance of neutrophilic CD64 as an early marker for detection of neonatal sepsis and prediction of disease outcome neonatal sepsis and prediction of disease outcome. 2017;7058.
72. Dai J, Jiang W, Min Z, Yang J, Tan Y, Ma T, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker for neonatal sepsis : 2017;
73. Aydin M, Barut S, Handan Akbulut H, Ucar S, Orman A. Application of flow cytometry in the early diagnosis of neonatal sepsis. *Ann Clin Lab Sci.* 2017;47(2):184–90.
74. Juskewitch JE, Abraham RS, League SC, Jenkins SM, Smith CY, Enders FT, et al. Monocyte hla-dr expression and neutrophil cd64 expression as biomarkers of infection in critically ill neonates and infants. 2015;78(6):683–90.
75. Umlauf VN, Dreschers S, Orlikowsky TW. Flow Cytometry in the Detection of Neonatal Sepsis. 2013;2013.
76. Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther.* 2017;34(11):2393–411.
77. Baştürk B. Enflamasyonda Doğal Öldürücü (Nk) Hücrelerin Etkisi Natural Killer Cells Effect on Inflammation. 2010;24(Ek 2):184–8.
78. Guilmot A, Hermann E, Braud VM, Carlier Y, Truyens C. Natural killer cell responses to infections in early life. *J Innate Immun.* 2011;3(3):280–8.

79. Naeim F. Principles of immunophenotyping. In: Naeim F, Rao N, Grody WW. Hematopathology: Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics and Molecular Approaches. 2008;27–55.
80. Lakschevitz FS, Hassanpour S, Rubin A, Fine N, Sun C, Glogauer M. Identification of neutrophil surface marker changes in health and in inflammation using high-throughput screening flow cytometry. *Exp Cell Res* [Internet]. 2016;342(2):200–9.
81. Pols MS, Klumperman J. Trafficking and function of the tetraspanin CD63. *Exp Cell Res* [Internet]. 2008;315(9):1584–92.
82. Pfistershammer K, Majdic O, Stockl J, Zlabinger G, Kirchberger S, Steinberger P, Knapp W. CD63 as an Activation-linked T cell costimulatory element. *J Immunol*. 2004;173:6000–6008
83. Jung K, Liu X, Chirco R, Fridman R, Kim HC. Identification of CD63 as a tissue inhibitor of metalloproteinase-1 interacting. 2006;25(17):3934–42.
84. Peters RPH, Savelkoul PHM, Simoons-Smit AM, Danner SA, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Van Agtmael MA. Faster identification of pathogens in positive blood cultures by fluorescence in situ hybridization in routine practice. *J Clin Microbiol*. 2006;44(1):119–23.
85. Satar M, Arısoy E. Türkiye Milli Pediatri Derneği Türk Neonotoloji Derneği Ortak Kılavuzu. Çocuk Sağlığı ve Hast Tanı ve Tedavi Kılavuzları. 2014;(4):15–20.
86. Tziialla C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015;451:71–7.
87. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *J Infect*. 2014;68:24–32.
88. Yorulmaz A, Yücel M, sert S. Yenidoğan sepsis olgularında hematolojik parametrelerin tanısal değeri. *Ortadoğu Tıp Derg*. 2019;12(3):252–62.
89. Türkmen M, Telli M, Karaca S, Eyigör M, Şen M. Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. 2010;11(3):15–20.
90. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 I):285–91.

91. Roy P, Kumar A, Kaur IR, Faridi MMA. Gender differences in outcomes of low birth weight and preterm neonates: The male disadvantage. *J Trop Pediatr.* 2014;60(6):480–1.
92. Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir S, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk JPediatr* 2006; 48: 13-18.
93. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics.* 2005;116(3):595–602.
94. Chandel DS, Johnson JA, Chaudhry R, Sharma N, Shinkre N, Parida S, et al. Gram-negative bacteria causing neonatal sepsis in India in rural and urban settings. *J Med Microbiology.* 2011;60:500–7.
95. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Celebi S, Hacimustafaoglu M. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: Coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen. *Pediatr Int.* 2014;56(1):60–6.
96. Society TN, Infections N, Group S. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: Epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr.* 2010;52(1):50–7.
97. Akkeçeci NS, Seğmen B, Yurttutan S, Acıpayam C, Dinçer Z, Öksüz G. Yenidoğan sepsisinde tam kan sayımı parametrelerinin tanısal değeri. *Dicle Tıp Dergisi.* 2019;46:149–58.
98. Hospital AR, East S. Diagnostic Significance of White Blood Cell Count and C-Reactive Protein in Neonatal Sepsis; Asella Referral Hospital, South East. 2018;209–17.
99. Ahmad MS, Waheed A. Platelet Counts, MPV and PDW in Culture Proven and Probable Neonatal Sepsis and Association of Platelet Counts with Mortality Rate. 2014;24(5):340–4.
100. Ree IMC, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, Fijnvandraat KJ, Steggerda SJ, Lopriore E. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoS One.* 2017;12(10):1–10.
101. Karne TK, Joshi DD, Zile U, Patil S. Study of Platelet Count and Platelet Indices in Neonatal Sepsis in Tertiary Care Institute. *MVP J Med Sci.* 2017;4(1):55.

102. Manzoni P, Mostert M, Galletto P, Gastaldo L, Gallo E, Agriesti G, et al. Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis? *Pediatr Int.* 2009;51(2):206–10.
103. Mohsen AH, Kamel BA. Predictive values for procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis. *Electron Physician.* 2015;7:1190–5.
104. Access O. Validity of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis. 2015;31(3):527–31.
105. Avar Özdemir A, Elgörmüş Y. Retrospective evaluation of the cases with neonatal sepsis and antibiotic resistance of the causing microorganisms. 2016;(4):319–24.
106. Aydemir C, Aydemir H, Kokturk F, Kulah C, Mungan AG. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):1–12.
107. Zeitoun AAH, Gad SS, Attia FM, Maziad ASA, Bell EF. Evaluation of neutrophilic CD64 , interleukin 10 and procalcitonin as diagnostic markers of early- and late-onset neonatal sepsis. 2010;5548.
108. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection : A Systematic Review and Meta-analysis. 2004;8064.
109. Enguix A, Medina A. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. 2001;211–5.
110. Hanna MOF, Abdelhameed AM, Abou-Elalla AA, Hassan RM, Kostandi I. Neutrophil and monocyte receptor expression in patients with sepsis: Implications for diagnosis and prognosis of sepsis. *Pathog Dis.* 2019;77(6).
111. Hsu KH, Chan MC, Wang JM, Lin LY, Wu CL. Comparison of Fc g receptor expression on neutrophils with procalcitonin for the diagnosis of sepsis in critically ill patients. *Respirology*, 16 (2011), pp. 152-160.
112. Wagner C, Deppisch R, Deneffle B, Hug F, Andrassy K, Hänsch Gm. Expression patterns of the lipopolysaccharide receptor CD14, and the FCgamma receptors CD16 and CD64 on polymorphonuclear neutrophils: data from patients with severe bacterial infections and lipopolysaccharide-exposed cells. *Cells.* 2003;19(1):5–12.

113. Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, Wang MPH, Renna S, Koval PAN, et al. Neutrophil CD64 with Hematologic Criteria for Diagnosis of Neonatal Sepsis. 2014;1(212).
114. Ng PC, Li G, Chui KM, Li K, Wong RP. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early onset neonatal infection. *Pediatr Res* 2004; 56: 1–9.
115. Laila MY, Abdel Hamead M, Hosny M.A. CD64 and CD11b Versus Conventional Bacteriological Methods in Early Detection of Bacterial Neonatal Sepsis. *Med J Cairo Univ.* 2018;86(December):3579–87.
116. Nupponen I, Andersson S, Ja A. Neutrophil CD11b Expression and Circulating Interleukin-8 as Diagnostic Markers for Early-Onset Neonatal Sepsis. 2018;108(1).
117. Adib M, Navaei F, Oreizi F, Saheb-fosoul F. Evaluation of CD64 Expression on Peripheral Blood Neutrophils for Early Detection of Neonatal Sepsis. 3(1):9–14.
118. Genel F, Atlihan F, Ozsu E, Ozbek E. Monocyte HLA-DR expression as predictor of poor outcome in neonates with late onset neonatal sepsis. *J Infect [Internet]*. 2010;60(3):224–8.
119. Kanakoudi-Tsakalidou F, Debonera F, Drossou-Agakidou V. Flow cytometric measurement of HLA-DR expression on circulating monocytes in healthy and sick neonates using monocyte negative selection. *Clin Exp Immunol.* 2001;123(3):402–7.
120. Pak CN, Li G, Kit MC, Chu WCW, Li K, Wong RPO, et al. Quantitative measurement of monocyte HLA-DR expression in the identification of early-onset neonatal infection. *Biol Neonate.* 2006;89(2):75–81.
121. Hegge I, Niepel F, Lange A, Vogelgesang A, Heckmann M, Ruhnau J. Functional analysis of granulocyte and monocyte subpopulations in neonates. *Mol Cell Pediatr.* 2019;6(1).
122. Laursen MA, Larsen JB, Larsen KM, Hvas A. Platelet function in patients with septic shock. *Thromb Res [Internet]*. 2020;185(October 2019):33–42.

8. EKLER

Ek 1: Etik kurulu onay



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 23/05/2018
TOPLANTI NO : 2018/11

KARARLAR :

- 10- Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-143-23/05 Protokol no'lu "Geç Neonatal Sepsisin Erken Tanısında Lökosit Yüzev Belirteç Değişikliklerinin Akan Hücre Ölçer (Flow Cytometry) ile Değerlendirilmesi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı