



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞANDA SEPSİS VE KOLESTAZ İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zübeyde DİNÇER

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN

KAHRAMANMARAŞ

2020



T.C.

KAHRAMANMARAS SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TİP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞANDA SEPSİS VE KOLESTAZ İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zübeyde DİNÇER

DANIMAN

Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN

KAHRAMANMARAS

2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen hayata bakış açımı geliştiren başta tez danışmanım Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cengiz DİLBER olmak üzere hocalarım, Prof. Dr. Fatih TEMİZ, Doç. Dr. Can ACIPAYAM, Doç. Dr. Mehmet Yaşar ÖZKARS, Dr. Öğr. Üyesi Hatice GÜNEŞ, Dr Öğr. Üyesi Sevcan İPEK, Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Utku GÜLLÜ, Dr. Öğr. Üyesi Serpil DİNÇER, Dr Öğr. Üyesi Ahmet Gökhan GÜLER, Dr. Öğr. Üyesi Ali Erdal KARAKAYA'ya,

Bu süreçte bir şekilde yollarımızın kesiştiği her durum ve koşulda sıkılmadan kırmadan bana destek olan Uzm. Dr. Tuğba KANDEMİR GÜLMEZ, Uzm. Dr. Fuat BAŞTÜRK, Uzm. Dr. Ömer DUYURAN, Dr. Ferhat KILIÇASLAN'a ,

Hayatıma anlam katan beni her konuda rahatlatan güldüren Dr. Merve Nur YENMİŞ İNAN, Dr. Nurcan Şeyma KEÇE DEMİR, Dr. Seda ÇOLAK DİNÇER'e

Geç bulduğum ancak hiçbir zaman kaybetmeyeceğim kardeşlerim Dr. M. Gökberk BAL, Dr. Ahmet ŞAHİN, Dr. Sami KELEŞ'e

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan bana benden daha çok inanan aileme,

Ayrıca KSU SUAH'da geçirdiğim zaman diliminde beraber çalışma fırsatı yakaladığım doktor, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma da çok teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Zübeyde DİNÇER

YENİDOĞANDA SEPSİS VE KOLESTAZ İLİŞKİSİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Zübeyde DİNÇER

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

MAYIS- 2020

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen infantlarda kolestaz sıklığı, süresi ve risk faktörlerinin ortaya konulması, neonatal sepsis tanısı alan olguların kolestaz sıklığı yönüyle sepsis tanısı almayan olgular ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bunun yanında kolestaz gelişen infantların izleminde saptanan prematüre komorbiditelerinin sıklığının (nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP) gibi) kolestaz gelişmeyen infantlar ile karşılaştırılması da hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2014- Haziran 2017 tarihleri arasında yatarak tedavi gören yenidoğanlar dahil edilmiştir. Hastaların retrospektif olarak dosyaları taranarak, demografik ve klinik özellikleri detaylandırılmıştır. Hastaların doğum haftaları, doğum ağırlıkları, erken neonatal klinik tabloları ile, yoğun bakım yatışları süresince aldığı tanılar ve uygulanan tedaviler kaydedilmiştir. Hastalar neonatal sepsis, kolestaz tanılarına göre gruplandırılmıştır. Bu vakaların ayırıcı tanı yaklaşımları, uygulanan tedaviler detaylandırılmıştır. Sepsis, kolestaz tanıları temelli gruplandırılan hastalar prematüre komorbiditeleri (nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi) ve mortaliteleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 686 vaka dahil edildi. Hastaların 271'inde (%39,5) klinik ya da kültür pozitif sepsis mevcuttu. Sepsisli olguların 112'sinin (%41,3) kültür pozitifliği olup, etken olan mikroorganizmalara göre dağılımına bakıldığında; 63'ünde (%56,3) gram pozitif bakteriler, 43'ünde (%38,4) gram negatif bakteriler, 6'sında (%5,4) mantar üremesi olduğu tespit edildi. Çalışmamızdaki vakaların 95'inde (%13,8) kolestaz mevcuttu. Klinik sepsisi olan hastaların 75'inde (%27,7) kolestaz görüldü. Kültür pozitif sepsisi olanların

40'ında (%35,7) kolestaz saptandı. Kültür sonuçlarında gram pozitif bakteri üreyen 22 (%34,9), gram negatif bakteri üreyen 16 (%37,2), mantar üreyen 2 (%33,3) hastada kolestaz görüldü. Kolestaz gelişen hastaların total parenteral beslenme alma süreleri, kolestaz gelişmeyen hastalara oranla daha yüksek bulundu (Ort 6,00 gün vs 0,00 gün). Kolestazlı olan hastaların 15'i (%15,8) neonatal hipotiroidi tanısı aldı. Otuziki hafta altında doğan kolestazlı hastalarda; 4'ünde (%9,75) nekrotizan enterokolit, 21'inde (%51,2) bronkopulmoner displazi ve 27'sinde (%65,8) ROP mevcuttu. Kolestazlı hastaların 71'i (%74,7) taburcu olurken, 24'ü (%25,3) hastanede öldü.

Sonuç: Gestasyonel doğum yaşının düşük olması, düşük doğum ağırlığı, NEK, TORCH grubu enfeksiyonları, neonatal hipotiroidi, uzun süreli TPN verilmesi, hastalarda kolestaz görülme sıklığını artırmaktadır. Sepsis, kolestaz açısından önemli bir risk faktörüdür. Hem klinik sepsiste hem de kültür pozitif sepsiste kolestaz görülme sıklığı artmaktadır ($p<0,001$). Ancak sepsise neden olan mikroorganizma türlerinin kolestaza neden olma sıklıkları arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Kolestazlı olan hastalarda BPD görülme sıklığı artmaktadır. Kolestazda ROP ve BPD riski daha yüksek olup etyopatogenez açısından daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, sepsis, kolestaz

Sayfa Adedi: 92

Danışman: Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN

THE RELATIONSHIP BETWEEN SEPSIS AND CHOLESTASIS IN NEWBORN

(Specialization Thesis in Medicine)

Zübeyde DİNÇER M.D.

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

May-2020

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to reveal the frequency, duration and risk factors of cholestasis in infants followed up in the third-level neonatal intensive care unit, and to compare the cases diagnosed with neonatal sepsis with those not diagnosed with sepsis in terms of cholestasis frequency. In addition, it was aimed to compare the frequency of premature comorbidities (necrotizing enterocolitis (NEK), bronchopulmonary dysplasia (BPD), and premature retinopathy (ROP)) in infants who did not develop cholestasis..

Materials and Methods: Newborns who received inpatient treatment in the Neonatal Intensive Care Unit of Pediatric Health and Diseases Department of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Health Practice and Research Hospital between January 2014 and June 2017 were included in our study. The demographic and clinical features of the patients were detailed by scanning the files retrospectively. The weeks of birth, birth weights, early neonatal clinical pictures, and the diagnoses and treatments applied during the intensive care hospitalizations were recorded. The patients were grouped according to the diagnosis of neonatal sepsis and cholestasis. The differential diagnosis approaches and treatments of these cases are detailed. Patients grouped on the basis of sepsis and cholestasis diagnoses were compared with premature comorbidities (necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, premature retinopathy) and mortality.

Results: A total of 686 cases were included in the study. Clinical or culture positive sepsis was present in 271 (39,5%) of the patients. Considering the distribution of 112 (41,3%) of the cases with sepsis according to the microorganisms that are active; It was detected that 63 (56,3%) gram positive bacteria, 43 (38,4%) gram negative bacteria, 6 (5,4%) fungal growth. Cholestasis was present in 95 (13,8%) of the cases in our study. Cholestasis was seen in 75 (27,7%) of patients with clinical sepsis. Cholestasis was detected in 40 (35,7%) of those with culture positive sepsis. In culture results, cholestasis

was observed in 22 (34,9%) gram-positive bacteria, 16 (37,2%) gram-negative bacteria, and 2 (33,3%) fungal growths. Total parenteral feeding times of patients who developed cholestasis were higher than those who did not develop cholestasis (Mean 6.00 days vs 0.00 days). Neonatal hypothyroidism was present in 15 (15,8%) of patients with cholestasis. In patients with cholestasis born under 32 weeks; There were necrotizing enterocolitis in 4 (9,75%), bronchopulmonary dysplasia in 21 (51,2%) and ROP in 27 (65,8%). While 71 (74,7%) of patients with cholestasis were discharged, 24 (25,3%) died in the hospital.

Conclusion: Low gestational delivery age, low birth weight, NEK, TORCH group infections, neonatal hypothyroidism, long-term TPN administration increase the incidence of cholestasis in patients. Sepsis is an important risk factor for cholestasis. The incidence of cholestasis increases both in clinical sepsis and in culture positive sepsis ($p<0,001$). However, there is no significant difference between the frequency of microorganism species causing sepsis and causing cholestasis. The incidence of cholestasis increases in patients with BPD. ROP and BPD risk is higher in cholestasis and further studies are needed in terms of etiopathogenesis. Neonatal sepsis; ROP, BPD and cholestasis are risk factors and early diagnosis and treatment; It will play an important role in reducing the quality of life, complications of sepsis, mortality and economic burden of sepsis.

Key words: Newborn, sepsis, cholestasis

Page Counts : 92

Advisor: Assoc. Prof. Dr Sadık YURTTUTAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Sepsis	3
2.1.1 Terminoloji.....	3
2.1.2 Patogeneze	4
2.1.3 Epidemiyoloji.....	4
2.1.4 Etyoloji.....	5
2.1.5 Maternal risk faktörleri	6
2.1.6 Klinik bulgular	6
2.1.7 Değerlendirme ve hasta yönetimi.....	8
2.1.7.1 Erken başlangıçlı sepsis değerlendirilmesi ve yönetimi	8
2.1.7.1.1 Risk belirteçleri	8
2.1.7.1.2 Semptomatik yenidoğanlar.....	8
2.1.7.1.3 İyi görünümlü yenidoğanlar.....	9
2.1.7.2 Geç başlangıçlı sepsis değerlendirilmesi ve yönetimi	9

2.1.8 Ampirik antibiyoterapi	9
2.1.9 Laboratuvar testleri	10
2.1.9.1 Kan kültürü	10
2.1.9.2 Lomber Ponksiyon	11
2.1.9.3 İdrar kültürü	11
2.1.9.4 Diğer kültürler	11
2.1.9.5 Tam kan sayımı	12
2.1.9.5.1 Erken başlangıçlı sepsiste tam kan sayımı	12
2.1.9.5.2 Geç başlangıçlı sepsiste tam kan sayımı	13
2.1.9.6 Diğer inflamatuvar belirteçler	13
2.1.10 Tanı	14
2.1.10.1 Kültürle kanıtlanmış sepsis	14
2.1.10.2 Şüpheli sepsis	15
2.1.10.3 Enfeksiyonun muhtemel olmaması	15
2.1.11 Ayırıcı tanı	15
2.1.12 Sepsiste morbidite	16
2.2 Neonatal Kolestaz	17
2.2.1 Konjuge hiperbilirubinemi	17
2.2.2 Başlangıç taraması	18
2.2.3 Değerlendirme basamakları	18
2.2.4 Tıbbi hikaye	19
2.2.5 Fizik muayene	19
2.2.6 Laboratuvar testleri	19
2.2.6.1 Başlangıç testleri	19
2.2.6.2 Görüntüleme yöntemleri	20

2.2.6.2.1 Ultrasonografi	20
2.2.6.2.2 Sintigrafi.....	21
2.2.6.3 Ek testler.....	21
2.3 Sepsis Kolestaz İlişkisi.....	22
2.3.1 Patofizyoloji	22
2.3.1.2 Safra asidi normal akışı.....	22
2.3.1.3 Enfeksiyonla ilişkili kolestazın mekanizması ve medyatörleri.....	23
2.3.1.4 Safra asidi oluşumu ve akımındaki anormallikler.....	25
3. MATERYAL VE METOD	27
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	29
5. BULGULAR	30
6. TARTIŞMA.....	55
7. SONUÇLAR.....	60
8. EKLER DİZİNİ.....	61
9. KAYNAKÇA	62
10. EKLER	72
11. ÖZGEÇMİŞ.....	76

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bronkopulmoner displazi sınıflandırması	16
Tablo 2. Sepsis ilişkili kolestazın mekanizması	25
Tablo 3. Klinik ve demografik değişkenlere ilişkin ortalama veri dağılımları (n:686)....	30
Tablo 4. Gebelik haftasına göre hasta dağılımı	31
Tablo 5. Düşük doğum ağırlığı dağılımı.....	31
Tablo 6. Doğum ağırlığına göre gruplandırılmış hasta dağılımı	32
Tablo 7. Doğum şekline göre hastaların dağılımı.....	32
Tablo 8. Hastaların cinsiyete göre dağılımı	33
Tablo 9. RDS dağılımı	33
Tablo 10. Sepsis varlığına göre hasta dağılımı	34
Tablo 11. Kültür sonucuna göre sepsisli hasta dağılımı	35
Tablo 12. Kültür sonucunda üreyen mikroorganizmalara göre hasta dağılımı.....	36
Tablo 13. Kolestaz varlığına göre hasta dağılımı	37
Tablo 14. Nekrotizan enterokolit dağılımı.....	38
Tablo 15. Neonatal hipotroidi dağılımı.....	39
Tablo 16. BPD açısından hastaların dağılımı	40
Tablo 17. ROP açısından hastaların dağılımı	41
Tablo 18. Batın USG sonucuna göre hasta dağılımı.....	42
Tablo 19. TORCH grubu enfeksiyon varlığına göre hasta dağılımı	42
Tablo 20. İdrarda redüktan madde sonucuna göre hasta dağılımı	42
Tablo 21. Hastaların mortalitesine yönelik dağılım.....	43
Tablo 22. Hastaların gebelik haftasına göre kolestaz varlığı dağılımı.....	44
Tablo 23. Hastaların doğum ağırlığına göre kolestaz varlığı dağılımı	45

Tablo 24. Hastaların kolestaz varlığına göre neonatal hipotiroidi varlığının dağılımı	45
Tablo 25. Klinik sepsis varlığına göre kolestaz varlığı dağılımı	46
Tablo 26. Kültür pozitif sepsis durumuna göre kolestaz varlığı dağılımı.....	47
Tablo 27. Kültür sonucunda üreyen mikroorganizmaya göre kolestaz varlığı dağılımı....	48
Tablo 28: Gram pozitif ve Gram negatif bakteri üremesinin Direkt bilirubin değerlerine etkisi	49
Tablo 29. 32 hafta altında doğan kolestazlı hastalarda NEK dağılımı	49
Tablo 30. 32 hafta altında doğan kolestazlı hastalarda BPD dağılımı.....	50
Tablo 31. Sepsis varlığına göre ROP dağılımı	50
Tablo 32. 32 hafta altında doğan kolestazlı hastalarda ROP dağılımı.....	51
Tablo 33. 32 hafta altında doğan kolestazlı hastalarda ROP tedavi dağılımı	51
Tablo 34. Kolestaz varlığına göre TPN alma sürelerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 35. Kolestaz varlığına göre mortalite durumunun dağılımı.....	53
Tablo 37. Kolestazın korele olduğu parametreler.....	54
Tablo 38. Sepsis tanısı alan 32 hafta altı hastaların kolestaz varlığına göre değerlendirilmesi	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gebelik haftasına göre hasta dağılımı	31
Şekil 2. Doğum ağırlığına göre gruplandırılmış hasta dağılımı	32
Şekil 3. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	33
Şekil 4. RDS dağılımı.....	34
Şekil 5. Sepsis varlığına göre hasta dağılımı.....	35
Şekil 6. Kültür sonucuna göre sepsisli hasta dağılımı.....	36
Şekil 7. Kültür sonucunda üreyen mikroorganizmalara göre hasta dağılımı	37
Şekil 8. Kolestaz varlığına göre hasta dağılımı	38
Şekil 9. Neonatal hipotiroidi dağılımı	39
Şekil 10. BPD açısından hastaların dağılımı	40
Şekil 11. ROP açısından hastaların dağılımı	41
Şekil 12. Hasta mortalitesine yönelik dağılım	43
Şekil 13. Kolestaz süresi ve Sepsiste Kolestaz Başlangıç Zamanı Dağılım Grafiği	46
Şekil 14. Gram pozitif ve Gram negatif bakteri üremesinin Direkt bilirubin değerlerine etkisi	48

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALT	: Alaninaminotransferaz
ARC	: Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
BPD	: Bronkopulmoner displazi
BSEP	: Safra tuzu ihraç pompaları
BSP	: Sülfabromofitalein
CRP	: C reaktif protein
EKG	: Elektrokardiyogram
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
GBS	: Grup B streptokok
GGT	: Gama-glutamil transpeptidaz
gr	: gram
hf	: hafta
IL	: İnterlokin
INR	: Uluslararası normal oran
K	: Potasyum
LP	: Lomber ponksiyon
LPS	: Lipopolisakkarid
mm	: Milimetre
Na	: Sodyum
Ncpap	: Nasal continuous positive airway pressure
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NO	: Nitrik oksit
NTCP	: Sodyum bağımlı taurokolat kotransport sağlayıcı
Ort	: Ortalama
PBV	: Pozitif basınçlı ventilasyon
PCT	: Prokalsitonin
PFİK	: Progresif familial intrahepatik kolestaz
PM	: Post menstrüel

PT	: Protrombin zamanı
PTT	: Parsiyel tromboplastin zamanı
RDS	: Respiratuar distres sendrom
ROP	: Prematüre retinopatisi
RR	: Risk ratio
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör-alfa
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Beyaz küre sayısı



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğan sepsisi, hayatın ilk ayında enfeksiyon nedeni ile gelişen, sistemik semptomların olduğu ve kan kültüründe bu duruma neden olan mikroorganizmanın tespit edilebileceği klinik bir sendromdur (1). Günümüzdeki gelişmelere rağmen sepsis yenidoğanlar için önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (1).

Yenidoğan sepsisinde bulgular spesifik olmadığı ve sepsisi taklit eden bir çok klinik durum olduğu için, sepsisin erken tanınması ve seri şekilde tedavisine başlanması zorlaşmaktadır (1). Sepsis, yenidoğanlarda ciddi problemlere neden olabildiği için, tanınması ve tedavisine başlanmasında hızlı davranılmalı, sepsise yönelik şüphe eşiği düşük tutulmalıdır (2).

Erken başlangıçlı sepsis, genellikle amniyotik sıvı veya annenin genital yollarından vertikal yolla bebeğe geçmektedir (3). Geç başlangıçlı sepsiste ise başlangıçta neonatal kolonizasyonu olan vertikal bulaşan mikroorganizmaların daha sonradan enfeksiyona dönüşmesi veya çevresel kaynaklardan temasla bulaşma söz konusudur (2). Neonatal sepsis insidansı her 1000 canlı doğumda 1-5 arasında bildirilmektedir (2). Ülkemizde geç başlangıçlı sepsis sıklığı %6,4 ile %14,1 arasında değişiklik göstermektedir (4,5). Prematüre bebeklerde sepsis riski 3-10 kat daha fazladır (1).

Erken başlangıçlı sepsis için risk faktörleri arasında 18 saatten uzun süre geçen erken membran rüptürü, koryoamniyonit varlığı, maternal grup B streptokok kolonizasyonu, fetal distres, çoğul gebelik durumu, canlandırma uygulanması ve düşük APGAR skoru sayılabilir (1). Geç başlangıçlı sepsis içinse; entübasyon, katater uygulanması, sonda uygulanması, mekanik ventilasyon, mide asitliğinin azalması, yetersiz anne sütü, cerrahi girişimler, sık kan alınması ve uzun süre parenteral beslenme uygulanması gibi faktörler yer almaktadır (1).

Neonatal kolestaz yenidoğan döneminde olan konjuge bilirubin artışı ile karakterize bir durumdur (6). Kolestaz bir takım hastalık veya bozukluk sonucunda safra oluşumunda ve/veya salgılanmasında azalma sonucu oluşur (6). Doğumda veya yaşamın ilk bir kaç ayında gelişen kolestatik karaciğer hastalığı olarak da “*neonatal kolestaz*” terimi kullanılmaktadır (6). Kolestaz sepsisin zaman zaman gelişen komplikasyonlarından. Tüm yaş grupları için sepsis ve bakteriyel enfeksiyonlar, sarılık vakalarının %20’sinden sorumludur (7,8). Sepsiste sarılık görülme olasılığı yenidoğan ve çocuklarda daha yüksektir (7). Sepsiste sarılık pediatrik popülasyonlarda, erkek cinsiyette daha sık

görülmektedir (7). Sistemik enfeksiyonlarda sarılık görülmesi multifaktöriyeldir (7). Sarılık gelişimi bilüribinin hepatositler tarafından işlenmesinde kesinti olması nedeni ile veya bilüribinin vücutta birikimine yol açabilecek karaciğere olan başka etkiler nedeni ile olabilir (7). Bu etkiler arasında hemoliz nedeni ile bilirubin yükünün artması, hepatosellüler hasar, septik durum nedeni ile kolestaz gelişmesi ve sepsis için kullanılan bazı ilaçlar sayılabilir (7).

Biz bu çalışmamızda sepsisi olan hastalarda kolestaz sıklığını sepsis olmayan olgulara göre değerlendirmeyi, kolestazlı olgularda saptanan bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, nekrotizan enterokolit gibi, ilişkili komorbidite durumlarına vurguda bulunmayı, elde ettiğimiz sonuçları literatürle kıyaslamayı, amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sepsis

Yenidoğan sepsisi, hayatın ilk ayında enfeksiyon nedeni ile gelişen, sistemik semptomların olduğu ve kan kültüründe bu duruma neden olan mikroorganizmanın tespit edilebileceği klinik bir sendromdur (1). Sepsis yenidoğanlar için önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir (2). Yenidoğanlarda ciddi problemlere neden olabileceğinden dolayı, değerlendirme esnasında, tanı ve tedavi için şüphe eşiğinin düşük tutulması gerekmektedir (2).

2.1.1 Terminoloji

Yenidoğan sepsisi, 28 günlük veya daha genç bebeklerde görülen bir klinik sendrom olup sistemik enfeksiyon bulguları ve kandan bakteriyel patojenin izolasyonu şeklinde tanımlanır (9).

Term yenidoğanlar 37 haftalık veya üzerinde doğan bebekleri tanımlamaktadır (2). Geç preterm bebekler 34-36 hafta arasında doğan bebekleri tanımlamaktadır (10). Preterm yenidoğanlar ise 34. gebelik haftasından önce doğan bebekleri tanımlamaktadır (10). Düşük doğum ağırlığı, doğumdan sonraki ilk tartı değerlendirmesinde 2500 gr altında olma durumunu tanımlamaktadır (11).

Respiratuvar distres sendromu (RDS) hyalen membran hastalığı olarak da bilinmekle birlikte gelişmemiş bir akciğerde primer olarak sürfaktan eksikliği nedeni ile gelişen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (12).

Erken başlangıçlı sepsis, semptomların doğum sonrası 7. günden önce başlamasını tanımlasa da bazı uzmanlar bu tanımı, enfeksiyonun yaşamın ilk 72 saatinde başlaması şeklinde tanımlamaktadırlar (13).

Geç başlangıçlı sepsis genellikle yaşamın 7. günü veya sonrasında semptomların görülmesi şeklinde tanımlanmaktadır (13). Erken başlangıçlı sepsiste olduğu gibi, geç başlangıçlı sepsis tanımında da varyasyonlar mevcut olup, bunu yaşamın 72. Saatinden sonra görülen sepsis şeklinde tanımlayan uzmanlar da vardır (13,14).

Erken başlangıçlı sepsisli bebekler tipik olarak doğum nedeni ile hastanede bulunulan süre içerisinde semptom vermektedirler (2). Geç başlangıçlı sepsisli term yenidoğanlar ise, genellikle acil servise veya polikliniğe dışardan başvurumaktadırlar (2).

Kanıtlanmış sepsis, klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin gösterildiği durumları tanımlamaktadır (1).

Klinik sepsis, klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği durumları tanımlamaktadır (1).

Şüpheli sepsis, yenidoğan dönemindeki bir bebekte risk etmenlerinin bulunması (klinik bir belirti olsun veya olmasın) ya da izlemde sepsis düşündüren bulguların görülmesi durumunu tanımlamaktadır (1).

2.1.2 Patogenez

Erken başlangıçlı enfeksiyon genellikle, amniyotik sıvı veya annenin genital yollarından vertikal yolla bebeğe geçmektedir (3). Erken başlangıçlı sepsisin iyi tanınan risk faktörlerinden biri de maternal koryoamniyonitdir (15,16). Maternal grup B streptokok (GBS) kolonizasyonu da başka bir önemli risk faktörüdür (2).

Geç başlangıçlı enfeksiyon aşağıdaki yollardan biri ile gerçekleşebilmektedir (2);

- Başlangıçta neonatal kolonizasyon olup daha sonra geç enfeksiyona dönüşen vertikal bulaş
- Çevresel kaynaklardan temasla bulaşan horizontal bulaş

Ayrıca deri veya mukozanın invazif işlemler sonucu bütünlüğünün bozulması (intravasküler kateter uygulanması gibi) geç başlangıçlı enfeksiyon riskini arttırmaktadır (2).

Maternal obstetrik komplikasyonlar genellikle geç başlangıçlı sepsisle ilişkili değildir (2). Doğum esnasında forseps kullanılması veya intrauterin monitorizasyon için elektrot yerleştirilmesi daha çok erken başlangıçlı sepsis patogenezinde rol almaktadır (17). Hipoksi, asidoz, hipotermi ve kalıtsal metabolik bozukluklar (galaktozemi gibi) gibi metabolik faktörler yenidoğan sepsisi riskini ve şiddetini arttıran muhtemel diğer sebeplerdir (2). Bu faktörlerin yenidoğanın defans mekanizlarını bozduğu düşünülmektedir (17).

2.1.3 Epidemiyoloji

Yenidoğan sepsisinin toplamda insidansı 1000 canlı doğumda 1-5 arasında değişmektedir (2). 2013 yılı verilerine göre, global olarak yenidoğan sepsisi ve diğer şiddetli enfeksiyonlar yılda 430.000 yenidoğan ölümlünden sorumlu tutulmakta olup bu da tüm neonatal ölüm sebeplerinin %15'ini oluşturmaktadır (18).

Türkiye’de geç başlangıçlı sepsis insidansı % 6,4- 14,1 arasında değiştiği ve mortalitenin % 0-75 arasında farklılık gösterdiği bildirilmiştir (4,5). Mortalite görülme oranlarına bakıldığında, son yıllarda % 30-40’lardan % 5-10’lara kadar düşüş görüldüğü bildirilmektedir (19). Prematüre bebeklerde mortalite, term bebeklerle kıyaslandığında daha yüksek oranlarda görülmektedir (1).

ABD’nde GBS enfeksiyonlarının intrapartum antibiyotik kullanımı ile azalması neticesinde, erken başlangıçlı sepsis insidansında da azalma sağlanmıştır (20,21).

2.1.4 Etyoloji

Hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı sepsiste en yaygın olarak saptanan patojenler GBS ve Escherichia Coli’dir (22,23). Yenidoğan sepsisi ile ilişkili diğer bazı patojenler aşağıda verilmiştir (2).

- *Listeria monocytogenes*: Erken başlangıçlı sepsisin iyi bilinen sebeplerindendir. Nadir de olsa sporadik vakalara sebep olabilmektedir (24,25).
- *Staphylococcus aureus*: Toplum kaynaklı metisilin dirençli *S.aureus* da dahil olmakla birlikte yenidoğan sepsisine neden olan patojenlerdendir (26). Term yenidoğanlarda bakteriyemik stafilokokal enfeksiyonlar deri, kemik ve eklem gibi dokuları da tutabilir.
- Enterokoklar: Genellikle preterm bebeklerde yenidoğan sepsisine neden olan bu patojenler sağlıklı term yenidoğanlarda nadiren sepsise neden olmaktadır.
- Diğer gram negatif bakteriler (*Klebsiella*, *Enterobakter*, *Sitrobakter* türleri) ve *Psödomonas Aeruginosa*: Yenidoğan yoğun bakımda takip edilen bebeklerde geç yenidoğan sepsisine neden olan patojenlerdendirler (27).
- Koagülaz negatif stafilokoklar: Hasta çocuklarda hastane ilişkili enfeksiyona sebep olurlar (özellikle prematür bebeklerde ve/veya katater uygulaması yapılan bebeklerde). İnvazif girişime maruz kalmamış sağlıklı term yenidoğanlarda izole edildiğinde kontaminasyon olarak düşünülebilirler.
- *Acinetobacter baumannii*: Birçok merkezde çoklu ilaç direncine bağlı nazokomiyal enfeksiyonlarda önemli bir patojendir (28).

Yaygın bakteriyel olmayan yenidoğan sepsisi sebepleri arasında Herpes simplex virüs, enterovirüs ve parekovirüs, kandida türleri sayılabilir (2).

2.1.5 Maternal risk faktörleri

Aşağıda yer alan maternal faktörler artmış yenidoğan sepsis riski ile ilişkili olup, özellikle GBS enfeksiyonu riskini arttırmaktadırlar (29).

- Koryoamniyonit: koryoamniyonit, enfeksiyonun intrauterin başlamış olduğunu gösterebilir (29).
- İntrapartum maternal ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- 37 haftanın altında doğum gerçekleşmesi
- Maternal GBS kolonizasyonu ve yenidoğanda GBS enfeksiyonu riskini arttıran aşağıdaki bulguların olması;
 - a. Mevcut gebeliğin geç sürecinde pozitif GBS vajinal-rektal tarama kültürü pozitifliği
 - b. Daha önce GBS pozitif bebek öyküsü olması
 - c. Mevcut gebelikte gösterilmiş GBS bakteriürisi olması
 - d. İntrapartum GBS için yapılan nükleik asit amplifikasyon testi pozitifliği
- Membran rüptürü üzerinden 18 saat ve daha fazla süre geçmiş olması (30).

GBS taraması ve maternal intrapartum antibiyotik profilaksisi GBS enfeksiyonu riskini düşürse de, eliminasyon söz konusu değildir (2). 2006- 2009 yılları arasında yapılmış prospektif bir çalışmaya göre, erken başlangıçlı GBS enfeksiyonu olan term bebeklerin annelerinin %81 oranında kültür negatif olduğu gösterilmiştir (31). Erken sepsis gelişen bebeklerin yaklaşık olarak yarısının, intrapartum antibiyotik alan annelerden doğan bebekler olduğu bildirilmiştir (2).

2.1.6 Klinik bulgular

Klinik bulgular hemen göze çarpmayan semptomlardan, septik şoka kadar giden şekillerde farklılıklar gösterebilir (2). Semptomlar spesifik olmayıp vücut sıcaklığında instabilite (primer olarak ateş), huzursuzluk, letarji, solunum semptomları (takipne, hipoksi, inleme), beslenmede azalma, taşikardi, perfüzyon bozukluğu ve hipotansiyon bunlar arasında sayılabilir (17).

Semptomların hemen göze çarpmaması ve spesifik olmaması nedeni ile bebeklerin sepsis açısından risk faktörüne sahip olup olmamasının değerlendirilmesi önemlidir (2). Eğer bebeklerin beslenmesinde ve rutin davranışlarında farklılık gözlenirse bu durum sepsis açısından göz önünde bulundurulmalıdır (17).

- Fetal ve neonatal distres: Doğum ve sonrasında gelişebilecek, aşağıda yer alan fetal ve neonatal distres bulguları yenidoğan sepsisine işaret edebilir;
 - a. İntrapartum fetal taşikardi intra-amniyotik enfeksiyona bağlı olabilir (2).
 - b. Mekonyum boyalı amniyotik sıvı varlığında sepsis riski 2 kat artmıştır (15).
 - c. Apgar skoru ≤ 6 olması durumunda sepsis riski 36 kat artmaktadır (32).
- Vücut ısısında instabilite: Enfekte bir yenidoğanın vücut ısısı artabilir, düşebilir veya normal olabilir. Term yenidoğanların vücut ısısı enfeksiyon esnasında hipertermiye, pretermilerin ise hipotermiye daha yatkındır (17).
- Respiratuvar ve kardiyovasküler semptomlar: Erken başlangıçlı sepsiste respiratuvar semptomların (takipne, çekilme, inleme gibi) görülme oranı yaklaşık olarak % 85'tir (31). Apne % 38 oranında görülmektedir ve daha çok pretermelerde görülür (2). Apne geç başlangıçlı GBS sepsisinin klasik bulgusudur (2). Erken başlangıçlı sepsis ayrıca persistan pulmoner hipertansiyonla baş gösterebilmektedir (2). Taşikardi de sık görülen bir sepsis bulgusu olmakla birlikte sepsise spesifik değildir (2). Perfüzyon bozukluğu ve hipotansiyon ise sepsisin daha sensitif belirteçleridir fakat bunlar sepsisin geç bulguları olabilmektedir (2). Prospektif olarak yapılan bir çalışmada bildirildiği üzere sepsisli yenidoğanların %40'nın sıvı yüklemesine ve % 29'unun vazopressör tedaviye gereksinim duyduğu bildirilmiştir (31).
- Nörolojik semptomlar: Yenidoğanın nörolojik semptomları arasında letarji, tonusda azalma, beslenememe, huzursuzluk ve nöbetler sayılabilir (17). Nöbetler neonatal sepsisin nadir başvuru şikayetlerinden olsa da, bu durumlarda enfeksiyon olasılığı hayli yüksektir (2). Prospektif bir çalışmanın sonucunda, nöbetle başvuran yenidoğanların %38'inde sebebin sepsis olduğu bildirilmiştir (33). Neonatal menejitte, nöbetle başvuru oranı % 20-50 arasında değişkenlik göstermektedir (34).
- Diğer bulgular (17,31):
 - a. Hepatomegali %33
 - b. Beslenme azlığı %28
 - c. Kusma %25
 - d. Abdominal distansiyon %17
 - e. İshal %11

2.1.7 Değerlendirme ve hasta yönetimi

Sepsis belirti ve bulgularına sahip yenidoğanlarda acil değerlendirme ve antibiyoterapinin hızlı şekilde başlanması gerekir (3,17). Sepsisin belirti ve bulguları spesifik olmayıp hemen göze çarpmayabilmekle birlikte, bu bebekler sepsis riskleri açısından değerlendirilmeli, risk veya belirtisi olan bebeklere laboratuvar testleri hemen yapılmalıdır (2).

2.1.7.1 Erken başlangıçlı sepsis değerlendirilmesi ve yönetimi

Erken başlangıçlı sepsis değerlendirmesi aşağıda yer alan parametrelerle değerlendirilmelir (2);

- Gebeliğin, doğumun sepsis riskleri açısından gözden geçirilmesi ve maternal intrapartum antibiyotik profilaksisi sorgulanmalıdır.
- Tam fizik muayene yapılmalıdır.
- Laboratuvar testleri yapılmalıdır.

2.1.7.1.1 Risk belirteçleri

Erken başlangıçlı sepsis riski için geliştirilmiş, çok değişkenli prediktif hesaplama modelleri mevcuttur (29,35). Bu araçlar risk faktörlerine (örneğin hastanın klinik durumu, intrapartum maternal vücut ısı yüksekliği, maternal GBS durumu, maternal intrapartum antibiyotik profilaksisi, gestasyon yaşı, membran rüptür zamanı) göre hasta bazlı erken başlangıçlı sepsis riskini tahmin etmek için kullanılmaktadır (2). Tahmin edilen sepsis riskine göre hastanın sepsis açısından değerlendirilmesine ve ampirik antibiyotik tedavisine karar verilebilmektedir (2). Erken başlangıçlı sepsis risk hesaplama yöntemleri preterm için geçerli olmayıp, ayrıca geç başlangıçlı sepsis için de kullanılmazlar (2).

2.1.7.1.2 Semptomatik yenidoğanlar

Sepsis belirti ve bulguları gözlenen bebekler tam bir tanısal değerlendirmeden geçirilmeli ve bu bebeklere ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (2). Tam tanısal değerlendirme aşağıdaki parametrelerden oluşmaktadır (2):

- Kan kültürü
- Eğer hasta klinik olarak stabilse ve prosedürü tolere edebilecek gibiyse lomber ponksiyon (LP)
- Tam kan sayımı
- Eğer respiratuvar semptomlar varsa göğüs radyografisi

- Eğer hasta entübe ise trakeal aspirat kültürü
- C-reaktif protein (CRP) ve/veya prokalsitonin (PCT)/ IL-6

2.1.7.1.3 İyi görünümlü yenidoğanlar

Neonatal sepsis açısından belirlenmiş risk faktörleri olan (özellikle GBS açısından) iyi görünümlü yenidoğanlar en az 48 saat boyunca gözlemlenmelidirler (2). Risk faktörlerinin durumuna göre ve intrapartum maternal antibiyotik kullanımı ve süresine göre bu bebeklerin kısıtlı bir değerlendirmeye (örneğin tam kan sayımı ve kan kültürü) ihtiyaçları olabilir (2).

2.1.7.2 Geç başlangıçlı sepsis değerlendirilmesi ve yönetimi

Sepsis belirti ve bulguları ile başvuran 7 günlük veya daha büyük yenidoğanların acil değerlendirilmesi yapılmalı ve ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (2). Bu bebeklere de tam tanısal değerlendirme yapılmalı, erken başlangıçlı sepsiste uygulanan testlere ek olarak, idrar kültürü ve diğer potansiyel enfeksiyon odaklarına yönelik kültürler (örneğin pürülan göz drenajından veya püstüllerden) de alınabilir (2).

2.1.8 Ampirik antibiyoterapi

Ampirik antibiyotik başlama endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (2);

- Hasta görünüm
- Vücut ısısı instabilitesi, solunumsal, kardiyak veya nörolojik semptomların varlığı
- Serebrospinal sıvıda pleositoz (mikro litrede 20-30'dan fazla beyaz kan hücresi varlığı)
- Şüpheli veya kesin maternal koryoamniyonit varlığı
- Geçerli bir risk hesaplama aracıyla tahmin edilen risk olasılığının yüksek olması

Ampirik antibiyotik rejiminde kullanılacak antibiyotikler GBS ve diğer neonatal sepsise neden olabilen bakterilere karşı etkili olmalıdır (örneğin E.coli ve diğer gram negatif organizmalar) (2). Kültür sonuçları çıkana kadar ampisilin ve gentamisin veya ampisilin ve 3. kuşak bir sefalosporin (örneğin sefotaksim) kullanımı bu mikroorganizmalara karşı etkin tercihlerdir (2). Genellikle ampisilin ve gentamisin kombinasyonu tercih edilmekle birlikte lokal antibiyotik direnci, ampirik rejimi oluştururken göz önünde bulundurulmalıdır (2). GBS intrapartum profilaksisine rağmen gelişen erken başlangıçlı sepsiste etken %30 oranında ampisilin dirençli gram negatif

organizmalardır (36). Tedaviye eklenecek 3. kuşak sefalosporinler erken başlangıçlı sepsiste olası menenjit durumunda da etkindirler (2).

2.1.9 Laboratuvar testleri

Tanısal değerlendirmenin amacı bakteriyel sepsisi olan tüm bebekleri tespit edip tedavi etmek, ayrıca enfeksiyonu olmayan bebeklere tedavi verilmesini minimize etmektir (2). Laboratuvar değerlendirmesi; enfeksiyon olasılığını gösteren tetkikler, bakteriyel patojenin varlığına ve tespitine yönelik olarak vücut sıvılarından alınan kültürlerden oluşur (2).

2.1.9.1 Kan kültürü

Kanıtlanmış yenidoğan sepsisinin kesin tanısı pozitif bir kan kültürü ile netleşir (2,1). Neonatal bakteriyeminin tespitinde tek bir kan kültürünün sensitivitesi %90'dır (2). Kan kültürü alınırken aşağıdaki prosedürlerin göz önünde bulundurulması önemlidir (2);

- Örnek alım yeri: Kan kültürü venden, arterden veya yeni takılmış bir vasküler yol ya da yeni takılmış bir umbilikal kataterden alınabilir. Kalıcı bir kataterden alınan kan örneği kontaminasyon veya katater kolonizasyonu açısından gerçek bir sistemik enfeksiyonu tespit etmede güçlükler oluşturmaktadır. Bu durumlarda periferik yoldan kan örneği alınması sonuçların yorumlanması açısından faydalı olacaktır (17).
- Alınan kültür sayısı: Yüksek sepsis şüphesi durumunda, ampirik tedavi başlanmadan önce tek bir kan kültürü alınması önerilmekle birlikte, 2 kan kültürü alınmasını öneren enstitüler de mevcuttur. Anaerobik kültür alımı genellikle gereksiz görülmektedir.
- Alınacak kan volümü: Alınacak kan volümü yenidoğanın kilosu ile orantılıdır. Tek bir kan kültür şişesi için en az 1 ml kan alımı, bakteriyeminin optimal tespiti için gerekli görülmektedir (3). 3 kilogramın altındaki bebeklerden 2 ml, 3-5 kilogram arasındaki bebekler için 3 ml alım öneren enstitüler de mevcuttur. Az miktarda alınan kan volümleri düşük düzey bakteriyeminin tespitinde güçlük oluşturmaktadır (37).
- Pozitiflik saptama süresi: Çoğu durumda kan kültürlerinin otomatik sürekli monitorizasyonu ile kültür pozitifliği 24-36 saatte saptanabilmektedir (37).
- Enfeksiyonun kontaminasyondan ayrılması: Bilinen bir bakteriyel patojen tespit edildiğinde bu pozitif kan kültürü sepsis için tanısaldır. Deri florasının saptanması (örneğin difteroidler) enfeksiyondan ziyade kontaminasyonu destekler. Eğer

kültürde birden çok üreme varsa, bu durumda kontaminasyon lehinedir. Koagülaz negatif stafilokoklar kalıcı katateri olan bebeklerde patojenik olabilmekle birlikte, kalıcı katateri olmayan sağlıklı term bebeklerde bu üreme kontaminasyon lehine değerlendirilebilir.

2.1.9.2 Lomber Ponksiyon

LP sepsis değerlendirmesi yapılan bebeklere önerilmektedir çünkü bu hastalarda genç infantlarda görülen menenjit bulguları görülmeyebilmektedir (2). Eğer bir bebek kritik derecede hasta ve prosedürden dolayı solunumsal ve kardiyovasküler açıdan riskli görülüyorsa, hasta stabilize edilene kadar prosedür için beklenebilir (2). Sepsis düşündüren klinik varlığında yenidoğanlar için LP endikasyonu vardır (2). Buna ek olarak aşağıdaki durumlarda da LP yapılabilir (2).

- Pozitif kan kültürü
- Sepsisi destekleyen güçlü laboratuvar bulguların varlığı
- Antibiyoterapi altında klinik durumun kötüleşmesi

Alınan serebrospinal sıvıdan gram boyama, rutin kültür, hücre sayımı, protein ve glikoz tetkikleri gönderilmelidir (2). Menenjitli bebeklerde kan kültürü %38 oranında negatif olabilmektedir (38).

2.1.9.3 İdrar kültürü

Bir haftalık veya daha büyük olan yenidoğanlarda idrar kültürü katater veya suprapubik aspirasyon yöntemi ile alınmalıdır (2). Bir haftanın altında olan bir yenidoğanda idrar kültüründe üreme olması, izole üriner enfeksiyonundan ziyade, şiddetli bakteriyeminin bir göstergesi olacağından rutin olarak uygulanmaz (3,39).

2.1.9.4 Diğer kültürler

Geç başlangıçlı enfeksiyonda diğer olası enfeksiyon bölgelerinde kültürler alınmalıdır (örneğin pürülan göz akıntısı veya püstüller) (2). Trakeal aspiratlar entübasyon sonrası hemen alındığında değerlidirler (2). Buna rağmen birkaç gündür entübe bir bebekten alındığında, enfeksiyona neden olan bir patojenden ziyade, alt solunum yolu kolonizasyonuna dair sonuçlar verebilir (2).

2.1.9.5 Tam kan sayımı

Tam kan sayımı risk faktörleri olan veya enfeksiyon belirti ve bulguları olan yenidoğanlarda sepsis olasılığını değerlendirme amaçlı kullanılır (2). Ancak sepsis için tanı koydurucu değildir (2).

2.1.9.5.1 Erken başlangıçlı sepsiste tam kan sayımı

Tam kan sayımı kısıtlı veya tam tanısal değerlendirme gerektiren tüm yenidoğanlarda kullanılır (2). Klinik semptomlar ve risk faktörleri ile beraber değerlendirilerek, sepsis olasılığını ve antibiyoterapi ihtiyacının belirlenmesi açısından, yorumlanması gerekir (2).

Anormal nötrofil indeksleri (artmış veya azalmış mutlak nötrofil sayısı, artmış immatür/total nötrofil sayıları oranı) neonatal sepsisle ilişkilidir (2). Buna rağmen bu test sepsis olasılığını tespit etmeden ziyade, sepsis olasılığını dışlamada daha kullanışlıdır (3,17). Bu testler neonatal sepsisi tahmin etmede yeterli sensitiviteye sahip değildir (2). Sepsis açısından alınan tam kan sayımı, doğumdan 6-12 saat sonra alındığında daha doğru sonuçlar verir, doğumdan sonraki ilk 6 saatte total beyaz küre (WBC) ve mutlak nötrofil sayıları normal olarak artmaktadır (40,41). Aşağıdaki nötrofil indeksleri enfeksiyon olasılığını belirlemede kullanılmaktadır (2);

- İmmatür/total nötrofil oranı: Artmış I/T oranı ($\geq 0,2$) neonatal sepsisi öngörmede kullanılabilen en sensitif nötrofil indeksidir ve risk faktörleri ve/veya diğer testlerle beraber yorumlandığında neonatal sepsisin ilk taramasında faydalı olabilmektedir (15,42). Normal I/T oranı sepsisi dışlamaya yardımcı olmakla birlikte, yüksek olması enfekte olmayan yenidoğanlarda %25-50 oranlarında görülebilmektedir (15,42). I/T oranının normal değer aralığı geniş olduğu için pozitif prediktif değeri özellikle asemptomatik hastalar için düşüktür (43). Ek olarak kemik iliği rezervini düşüren kritik hastalıklarda yanlış düşük değerler saptanabilmektedir (2).
- Mutlak nötrofil sayısı: Hem artmış hem de azalmış nötrofil sayıları neonatal sepsisle ilişkili olabilmesine rağmen, nötropenin spesifitesi daha yüksektir. Fakat sepsis dışında pre-eklampsi gibi bazı durumlar da nötrofil sayısını baskılayabilmektedir. Nötrofil sayısı gestasyonel yaşın azalmasıyla birlikte düşmektedir. Sezaryen doğumlarda da daha düşük nötrofil sayısı görülebilmektedir. Ayrıca arterden kan alımı sonucunda, venöz kana göre daha düşük nötrofil sayısı saptanabilmektedir. Ayrıca rakım (yüksek rakımlarda nötrofil sayısı daha yüksektir) ve doğumdan sonra geçen süre (doğum sonrası ilk 6 saat nötrofil sayısı

yüksektir) de nötrofil sayısını etkileyen faktörlerdendir (40). 36 haftanın üzerinde doğmuş yenidoğanlarda, doğumdan 6-8 saat sonra bakılan nötrofil değerlerinde alt sınır 3500/mikroL 'dir (44). Doğumdan hemen sonra ise alt limit 7500/mikroL olarak belirtilmektedir (44). 28-36 hafta arası doğan yenidoğanlarda ise bu alt sınırlar, doğumdan hemen sonra 1000/mikroL, doğumdan 6-8 saat sonra ise 1500/mikroL'dir.

2.1.9.5.2 Geç başlangıçlı sepsiste tam kan sayımı

Tam kan sayımı geç başlangıçlı sepsiste sıklıkla kullanılan testlerdendir fakat doğumdan sonraki ilk gün kadar değerli değildir (2). 37.826 yenidoğanın dahil edildiği, geç başlangıçlı sepsisin (4-120 günlük vakalar) incelendiği bir çalışmada kan kültürleri ve tam kan sayımları incelenmiş; sonuç olarak anormal WBC değerleri (<1000 veya >50.000), yüksek mutlak nötrofil sayısı ($>17.670/\text{mikroL}$), artmış I/T oranı ($>0,2$) ve düşük platelet sayısı ($<50.000/\text{mikroL}$) kültür pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (45). Buna rağmen tam kan sayımının geç başlangıçlı sepsisi öngörmeye sensitivitesi yeterli değildir (2).

2.1.9.6 Diğer inflamatuvar belirteçler

Enfekte yenidoğanları tespit etme amaçlı kullanılan bazı akut faz reaktanları vardır ve bu testlerin çoğunun sensitivitesi yüksek olmakla beraber spesifiteleri düşüktür; bu da düşük prediktif değerlere neden olmaktadır (46).

- C-reaktif protein: CRP sepsiste ve diğer inflamatuvar süreçlerde yükselir (2). Maternal ateş, fetal distres, stresli doğum, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu ve intraventriküler kanama gibi bir takım enfektif olmayan inflamatuvar süreçlerde de crp yüksekliği görülebilmektedir (47).

Tek bir CRP ölçümünün neonatal sepsis tanısında yeterli yardımı olmayabilir çünkü sensitivite ve spesifitesi düşüktür (48). Buna rağmen aralıklı bakılan CRP değerleri sepsis tanısının konulması için daha yardımcı olacaktır (2). Eğer CRP değerleri sürekli normal geliyorsa ($<1 \text{ mg/dL}$) neonatal bakteriyel sepsis muhtemelen yoktur (3).

Bakteriyel sepsisten şüphelenildiği durumlarda verilen antibiyoterapinin etkisinin değerlendirilmesinde CRP seviyeleri, antibiyoterapinin süresi açısından yardımcı olmaktadır (2). CRP seviyeleri yüksek olan ve antibiyoterapi başlanan bebeklerde, CRP tedavi başlangıcından 24-48 saat sonra normale dönmüşse, bu durum muhtemelen sepsis değildir ve kültür sonucu da negatifse daha fazla antibiyoterapi

verilmesine gerek yoktur (2). Kültür sonuçları negatif olan iyi görünümlü bebeklerde CRP değerinin tedavi başlangıcından sonraki 48 saatte halen yüksek olması durumu, tek başına, antibiyoterapiye devam edilmesini gerektiren bir kriter değildir (49). Bu durumlarda alternatif CRP yüksekliği yapan sebeplere yönelik ek değerlendirme gerekir (2).

- Prokalsitonin: PCT kalsitoninin peptit öncülüdür (2). Bakteriyel toksinlere cevap olarak parankimal hücrelerden salgılanmaktadır (2). Birkaç gözlemsel araştırma yeniden   enfeksiyonlarının tespitinde PCT kullanılabileceğini belirtmektedir (50,51). 2015 yılında yayınlanan 18 çalışmanın dahil edildiği bir derlemenin sonucunda neonatal sepsisin tespitinde PCT'in sensitivitesi %72-79, spesifitesi %72-90 arasında olduğu bildirilmiştir (51). PCT'in neonatal sepsis durumlarında antibiyoterapi süresi belirlemede yol gösterici olduğu bildirilmektedir (2). Ancak antibiyoterapi süresine karar verilirken klinik belirteçlerle birlikte yorumlanmalı, tek başına PCT seviyelerine bakılarak antibiyoterapinin sonlandırılmasına karar verilmemelidir (2).
- Sitokin, kemokin ve diğer biyobelirteçler: Hem interlokin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) gibi proinflamatuvar sitokinler, hem de IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinler enfekte infantlarda, enfekte olmayanlara göre yükselmektedir (52,53). Serum amiloid A ve hücre yüzey antijeni CD64 yüksekliklerinin infantlarda sepsisin tespitinde sensitivitesi yüksektir (51,54). Buna rağmen bu biyobelirteçler, yüksek maliyetlerinden dolayı rutin olarak bakılamamaktadır ve neonatal sepsis tespitinde yeterli sensitiviteye sahip tek bir biyobelirteç yoktur (52).

2.1.10 Tanı

Neonatal sepsisin kesin tanısı ancak pozitif bir kan kültürü ile sağlanabilir (2). Kan kültürü dışında enfekte bebeklerin tespitinde yer alan spesifik bir test veya bulgu yoktur (55).

2.1.10.1 Kültürle kanıtlanmış sepsis

Kan kültüründen patojenik bakterinin izolasyonu neonatal sepsis tanısının konulmasında altın standarttır (2). Kültür sonucunda deri florasının üremesi kontaminasyonu düşündürse de koagülaz negatif stafilokoklar kalıcı katateri olan hastalarda patojenik olabilmektedirler (17).

2.1.10.2 Şüpheli sepsis

Bazı durumlarda kültür sonucunda herhangi bir patojen izole edilememekle birlikte yenidoğanın klinik durumu sepsisi düşündürür (örneğin başka bir nedene bağlanamayan, devam eden vücut ısısı instabilitesi, devam eden respiratuvar, kardiyovasküler, nörolojik semptomlar veya sepsis düşündüren başka laboratuvar sonuçları) (2). Şüpheli sepsis tanısını koyabilmek için gözlemsel değerlendirmeler ve aralıklı alınan laboratuvar testleri kullanılır (56). Ancak yenidoğanlarda şüpheli sepsis tanısının tanımına yönelik kesin bir konsensus oluşmamıştır (57). Kültür negatif bir şüpheli sepsis durumunda alternatif tanılar da araştırılmalıdır (2).

2.1.10.3 Enfeksiyonun muhtemel olmaması

Hafif ve/veya geçici semptomları (örneğin sadece ateş veya çabucak geçen diğer semptomlar) olan, iyi görümlü, normal laboratuvar sonuçlarına sahip ve kültür sonucu negatif gelen yenidoğanlarda muhtemelen sepsis yoktur (2). Bu yenidoğanlarda 48 saatin sonunda ampirik antibiyotik tedavisi kesilmelidir (15).

2.1.11 Ayırıcı tanı

Neonatal sepsis ayırıcı tanısında viral enfeksiyonlar, parazitik enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlar, sifilis, bulunulan çevredeki sıcaklık değişikliği, dehidratasyon, neonatal yoksunluk sendromu, merkezi sinir sistemi patolojileri (kanama, anomali veya anoksi), hipotroidi, konjenital adrenal hiperplazi, yenidoğanın geçici takipnesi, respiratuvar distress sendromu, mekonyum aspirasyonu, pnömotoraks, konjenital anomaliler, kardiyak aritmiler, konjenital kalp hastalıkları, hipoglisemi, hiperkalsemi, hipermagnezemi, metabolik hastalıklar, pridoksin eksikliği gibi sebepler yer alır (2). Uygun mikrobiyolojik testler, neonatal bakteriyel sepsisi bakteriyel olmayan sistemik enfeksiyonlardan ayırır (2). Klinik öykü, hastalık seyri, göğüs radyografisi, elektrokardiyogram (EKG), hiperoksi testi, ilaç düzeyi bakılması, nörolojik görüntüleme, kan şekeri, serum elektrolitleri ve yenidoğan tarama testleri, neonatal sepsisten enfektif olmayan durumların ayırt edilmesinde faydalıdır (2). Yenidoğan sepsisinin diğer durumlardan ayırt edilmesi genellikle güçtür (2). Buna rağmen yenidoğan sepsisinin morbidite ve mortalitesi göz önünde bulundurulduğunda, ampirik antibiyotik tedavisi kültür sonucuna göre tanı konulana kadar sepsisten şüphelenilen yenidoğanlara verilmelidir (2).

2.1.12 Sepsiste morbidite

Neonatal sepsiste kolestaz (7), patent duktus arteriyozus, uzamış ventilasyon, bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit, nörogelişimsel gerilik, serebral palsy ve görme problemleri gibi komplikasyonların riski artmıştır (58,59).

BPD düşük gestasyonel haftalardaki erken doğan bebeklerde alveoler ve pulmoner vasküler gelişimin, erken doğum ve sonrasındaki süreçlerden olumsuz etkilenmesi sonucu gelişen bir hastalıktır (60). Halen geçerli olan tanımına uygun olarak, BPD tanısı postmenstrüel 36. haftada konulmaktadır (60). BPD'nin gebelik yaşına göre tanım ve sınıflandırılması Tablo 1' de verilmiştir (60). Yapılan çalışmalarda neonatal sepsis geçiren çocukların, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda BPD gelişme riski olduğu gösterilmiştir (RR 1.7; CI 1.2–2.4) (61).

Tablo 1. Bronkopulmoner displazi sınıflandırması (60)

	Gebelik Yaşı <32 hf	Gebelik Yaşı >32 hf
Değerlendirme zamanı	PM 36. haftada ya da taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense)	>28. gün- <56. gün ya da taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün $\geq$ 21 O ₂ gereksinimi + PM 36. haftada ya da taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün $\geq$ 21 O ₂ gereksinimi + Doğum sonrası 56. gün ya da taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta ya da taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Doğum sonrası 56. gün ya da taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta ya da taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 ek O ₂ gereksiniminin olması ve/veya pozitif basınç (PBV ya da NCPAP) gereksinimi	Doğum sonrası 56. gün ya da taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense), $\geq$ %30 O ₂ gereksinimi ya da pozitif basınç (PBV ya da nCPAP) gereksinimi
BPD: bronkopulmoner displazi; nCPAP: nasal continuous positive airway pressure; PBV: pozitif basınçlı ventilasyon; PM: postmenstrüel		

Prematüre retinopatisi (ROP) prematür olarak dünyaya gelen bebeklerin gözünde retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı gelişen, patogenezi tam olarak netleşmemiş, fizyopatolojik bir süreçtir (62). ROP gelişiminde yer alan risk faktörleri arasında neonatal sepsisin de yer aldığı bildirilmektedir (62). Yapılan çalışmalarda

neonatal sepsis geçiren çocukların, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda ROP gelişme riski olduğu gösterilmiştir (RR 1,8; CI 0,7–4,2) (61).

2.2 Neonatal Kolestaz

Neonatal kolestaz yenidoğan döneminde olan konjuge bilirubin artışı ile karakterize bir durumdur (6). Kolestaz bir takım hastalık veya bozukluk sonucunda safra oluşumunda ve/veya salgılanmasında azalma sonucu oluşur (6). Doğumda veya yaşamın ilk bir kaç ayında gelişen kolestatik karaciğer hastalığı olarak da “*neonatal kolestaz*” terimi kullanılmaktadır (6). Klinik pratikte neonatal kolestaza sebep olan bozukluklar hayatın ilk 3 ayında görünür hale gelebilmektedir ve bu dönem özellikle biliyer atrezinin tespiti açısından önemlidir (6). Neonatal kolestaz 2500 doğumda 1 oranında görülmektedir fakat bu insidansı tanımına göre değişiklik göstermektedir (63,64). Kolestaz safra salgılanmasındaki bozukluk olarak tanımlanmakla birlikte; intrahepatik safra oluşumunda, safranın transmembran taşınmasında veya safra akışının mekanik bozukluğu neticesinde gerçekleşebilmektedir (6). Biyokimyasal olarak kolestazda safra komponentlerinin serumda kalması söz konusudur (örneğin bilirubin, safra asitleri ve/veya kolesterol) (6). Çoğu neonatal kolestaz durumlarında temel olarak serumda artan komponent konjuge bilüribindir (6).

2.2.1 Konjuge hiperbilirubinemi

Konjuge bilirubin, bir diazo reaktifi (van den Berg reaksiyonu) ile direkt reaksiyon sonucu oluşmaktadır (6). Fakat direkt reaktif olan bilürubin konjuge bilirubinin yanında bir delta fraksiyonu içerir ki, bu fraksiyon kovalent olarak albümine bağlanmada rol oynar (65). Eğer total serum bilirubini 5 mg/dL’den düşükse, direkt bilirubin ölçümünde 1 mg/dL’den büyük değerler yüksek olarak nitelendirilir (6). Eğer total serum bilirubini 5 mg/dL’den büyükse, total serum bilüribinin %20’sinden büyük değerler yüksek olarak nitelendirilir (6). Eğer konjuge bilirubin direkt olarak ölçülüyorsa 0,5 mg/dL üst limit olarak alınır (6). Bu değerlerin üstünde olan ölçümler anormaldir ve ek değerlendirme gerektirir (66).

Bebekler doğumdan sonraki 15. günde ayaktan kontrole çağrıldığında, sarılık olarak değerlendirilenler kolestaz açısından incelenmelidirler (66). Fizyolojik sarılık bebeklerin %85’inde ilk 14 günde geçmektedir (67,68). İlk 15 günde hala sarılığı devam eden bebeklerin büyük çoğunluğunda sebepler benign olsa da (annesütü ile beslenme, anne

sütü veya hemolitik sarılıklar) birkaç bebekte biliyer atrezi veya acil tanı ve tedavi gerektiren diğer bozukluklar görülebilmektedir (68).

2.2.2 Başlangıç taraması

Sarılık olarak değerlendirilen bir bebekte kolestaz ihtimaline karşılık yapılacak ilk testler total ve direkt bilirubin düzeylerini değerlendirmektir (6).

- 2 haftalık bir bebekte indirekt hiperbilirubinemi varsa (iki haftalıkken >2 mg/dL) bu genellikle anne sütü sarılığı nedeniyle fakat eğer total bilirubin belirgin yüksekse diğer sebepler de göz önünde bulundurulmalıdır (6).
- Eğer bebekte kolestatik sarılığa neden olan direkt hiperbilirubinemi varsa derhal araştırma gerekmektedir (6).

2.2.3 Değerlendirme basamakları

Direkt hiperbilirubinemiye sebep olan hastalıkların sayısı bir hayli fazladır ve bunları ayırt etmede kullanılacak testlerin spesifitesi düşük olduğundan dolayı ayrııcı tanı zor olabilir (6). Buna rağmen nispeten birkaç tanı vakaların çoğunu kapsamaktadır (69). Bu olası tanılar arasında ekstra hepatik biliyer atrezi, idiopatik neonatal hepatit, enfeksiyöz hepatit (örneğin sitomegalovirüs), parenteral beslenme, metabolik hastalıklar, alfa-1 antitripsin eksikliği, Alagille sendromu, progresif ailesel intrahepatik kolestaz sayılabilir (6). Term bebeklerde neonatal kolestazın en yaygın sebebi biliyer atrezidir (%25- 40), sonrasında da genetik bozukluklar gelir (%25) (66). Prematür bebeklerde kolestaz çoğunlukla sepsis ve total parenteral beslenme neticesinde gelişmektedir (6). Muhtemel sebepler basamak basamak değerlendirilmelidir (70):

- İlk basamak değerlendirmede hızlı tanı ve tedavi edilebilir sebeplere yönelik erken tedavinin başlanması amaçlanır. Biliyer atrezi erken tanınmalı ve diğer sebeplerden ayrımı hemen yapılmalıdır, zira daha iyi sonuçlar için cerrahi değerlendirme gereksinimi vardır (bebek 2 aylık olmadan önce). Bu tanı için önem arz eden değerlendirme seçenekleri ultrasonografi (USG) ve karaciğer biyopsisidir.
- Sepsis, hipotroidi, panhipopitüitarizm ve doğumsal metabolik hastalıklar (örneğin galaktozemi) hızlı bir şekilde tanınmalı ve hastalığın daha fazla ilerlememesi açısından tedavisine hemen başlanmalıdır. Bu tanıları ekarte edilmiş infantlar pediatrik bir gastroenteroloğa konsülte edilmelidir (66).

- Spesifik durumlarda tanıya yönelik ek testler olarak alfa-1 antitripsin eksikliğine yönelik Pi testi, kistik fibrozise yönelik ter testi ve/veya genetik değerlendirme, karaciğer yetmezliğine yönelik koagülopatiyi değerlendiren testler yapılabilir.

2.2.4 Tıbbi hikaye

Tıbbi hikayeden alınabilecek bazı bilgilerle, geniş bir perspektife sahip olan kolestaz ayrıacı tanısı daraltılabilir (66). Tıbbi hikayede doğum öyküsü [prenatal USG sonuçları, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı, yenidoğan tarama sonuçları, izoimmün hemoliz, maternal enfeksiyonlar (özellikle TORCH), gebelik komplikasyonları], aile öyküsü (akrabalık, aile üyelerinde benzer problemler), gaita rengi ve paterni, diyet ve gastrointestinal problemler, kilo alımı, kusma, idrar rengi, fazla kanama (örneğin sünnnet sonrası), neonatal enfeksiyon ve bebeğin davranışlarında farklılık olup olmadığı sorgulanmalıdır (66).

2.2.5 Fizik muayene

Fizik muayenedeki bazı anahtar noktalar ayrıacı tanı profilini değerlendirmede yardımcı olacaktır (66):

- Biliyer atrezili infantlar genellikle sarı görünüm dışında iyi görünümlü olup akolik gaitaya sahip olabilirler. Geç başvuran biliyer atrezili çocuklarda (>90 günlük), büyüme gelişme bozukluğu, asit ve hepatosplenomegali gibi ilerlemiş karaciğer hastalığı bulguları görülebilir.
- Buna zıt olarak hasta görünümlü çocuklarda enfeksiyon veya metabolik hastalık görülme olasılığı daha yüksektir.

2.2.6 Laboratuvar testleri

Laboratuvar testleri hepatobiliyer disfonksiyonun değerlendirilmesinde ve etyolojinin saptanmasında yarar sağlar (6).

2.2.6.1 Başlangıç testleri

- Geniş metabolik panel (6); bikarbonat, glikoz metabolik hastalık açısından başlangıç tarama testleri olarak yer almalıdır.
- Total ve direkt bilürubin; kolestaz ve indirekt hiperbilirubinemi ayrımı (6).
- Serum alaninaminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) (6).

- Serum alkale fosfataz ve gama-glutamyl transpeptidaz (GGT) (6); bu testler biliyer tıkanıklık açısından destek oluşturacak sonuçlar verir. Dahası bazı genetik/metabolik bozukluklar GGT yüksek ve GGT düşük olarak sınıflandırılabilir. Örneğin biliyer atrezi ve Alagille sendromunda GGT tipik olarak artar. Fakat progresif famiyal intrahepatik kolestazın (PFİK) çoğu formunda, safra asiti sentez bozukluklarında ve artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz (ARC) sendromunda GGT düşük veya normaldir.
- Total protein ve albümin (6).
- Tam kan sayımı (6).
- Protrombin zamanı (PT)/uluslararası normal oran (INR) ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) (6); hepatosellüler disfonksiyonun ve/veya K vitamini eksikliğinin ileri değerlendirilmesi.
- Diğer laboratuvar testleri (6); sistemik hastalık veya karaciğer hastalığının spesifik sebeplerine yönelik testler de yapılabilir. Bu testler klinik duruma göre seçilerek yapılabilir.

2.2.6.2 Görüntüleme yöntemleri

Neonatal kolestaz değerlendirmesi için kullanılan birkaç değerlendirme yöntemi mevcuttur (6). Çoğu hasta öncelikle abdominal ultrasonografi ile değerlendirilmelidir (6). Bazı vakalarda hepatobilier sintigrafi uygulanabilir (6). Bu çalışmaların seri şekilde yapılması gereklidir çünkü erken tanı sonucunda Kasai portoenterostomi sonuçları daha iyi olabilmektedir (6).

2.2.6.2.1 Ultrasonografi

Başlangıç görüntüleme yöntemi olarak abdominal USG önerilmektedir (6). Kolay ulaşılabilir bir yöntem olup hepatobiliyer yolun ve abdominal organların yapısının değerlendirilmesinde önemli yer tutar (66). USG'nin önemi koledok kisti gibi anatomik sebeplerin ekartasyonunun bu yöntemle yapılabilmesini sağlamasıdır (6). Buna rağmen, safra kesesinin görülmemesi veya olmaması, üçgen kord bulgusunun olması (üçgen veya band şeklinde 3 mm'den kalın periportal ekojenik dansite görülmesi) gibi bazı bulgular biliyer atreziyi düşündürmektedir (71,72). USG ayrıca situs anormallikleri, polispleni veya biliyer atrezi ile birlikte olabilecek vasküler anormalliklerin tespitini de sağlar (6).

2.2.6.2.2 Sintigrafi

Hepatobiliyer sintigrafi opsiyonel bir 2. basamak değerlendirme yöntemidir (6). Biliyer tıkanıklıkla ilgili faydalı bilgiler verir (6). Fakat azımsanmayacak miktarda yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir (66). Sonuç olarak sitigrafi destekleyici bilgi edinme amaçlı uygulanmalı, tek başına biliyer atrezi tanısını dışlamak için kullanılmamalıdır (6). Sintigrafinin biliyer obstrüksiyon tespiti açısından sensitivitesi %99 olup spesifitesi %69 ile %72 arasında değişiklik göstermektedir (73).

2.2.6.3 Ek testler

- Karaciğer biyopsisi: Eğer ilk yapılan testler ve görüntüleme yöntemleri spesifik bir tanıya işaret etmiyorsa, özellikle biliyer atrezi ve veya biliyer yol obstrüksiyonuna yol açabilecek diğer sebeplere yönelik şüphe varsa perkütan karaciğer biyopsisi önerilmektedir (66). Sonuçlar açık kolanjiogram yapılmadan önce biliyer atrezi tanısını destekleyebilir veya bu bozukluğu cerrahi gerektirmeyen intrahepatik kolestaz sebeplerinden ayrımını sağlayabilir (66,74).
- Açık kolanjiogram: Eğer yukarıda belirtilen basamaklar biliyer atrezi tanısını destekler nitelikte ise yenidoğan ameliyathaneye alınmalıdır (6). İlk yapılacak olan şey intraoperatif kolanjiogramdır ki biliyer atrezi tanısında altın standart tanı yöntemidir (6).
- Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) bazı merkezlerde yapılabilen alternatif bir yöntemdir (66). Bu prosedürde Vater ampulasından küçük bir kataterle girilerek biliyer ve pankreatik kanallara endoskopik olarak tüp yerleştirilir ve kanalların radyolojik görüntülenmesi için kontrast madde enjekte edilir (6). ERCP biliyer obstrüksiyonun tespiti için sensitif ve spesifik görülmektedir (66,75). Buna rağmen yenidoğanlarda faydası, uygun endoskop boyutlarındaki sınırlılık nedeni ile kısıtlıdır (76). Çoğu vakada derin sedasyon veya genel anestezi gerekmektedir (66). Seçili durumlarda ERCP neonatal kolestaz etiyolojinin tespitini sağlamakla birlikte laparotomi ihtiyacını gidermektedir (6).

2.3 Sepsis Kolestaz İlişkisi

Kolestaz sepsisin zaman zaman görülen komplikasyonlarından. Tüm yaş gruplarında, sepsis ve bakteriyel enfeksiyonlar sarılık vakalarının %20'sinden sorumludur (7,8). Sepsiste sarılık ve kolestaz görülme olasılığı yenidoğan ve çocuklarda daha yüksektir (7). Sepsiste sarılık pediatrik popülasyonlarda, erkek cinsiyette daha sık görülmektedir (7).

Sepsiste sarılık ve kolestaz aerobik ve anaerobik gram negatif ve gram pozitif bazı bakteriyel enfeksiyonlarla birlikte görülebilmekle birlikte vakaların çoğunda gram negatif bakteriler rol almaktadır (7). Vakaların çoğunda enfeksiyon alanı intraabdominal olsa da idrar yolları enfeksiyonları, pnömoni, endokardit ve menenjitlerde de bu komplikasyon görülebilmektedir (77,78).

2.3.1 Patofizyoloji

Sistemik enfeksiyonlarda sarılık görülmesinin nedeni multifaktöriyeldir (7). Sarılık gelişimi bilirubinin hepatositler tarafından işlenmesinde kesinti olması nedeni ile veya bilirubinin vücutta birikimine yol açabilecek karaciğere olan başka etkiler nedeni ile olabilir (7). Bu etkiler arasında hemoliz nedeni ile bilirubin yükünün artması, hepatosellüler hasar, septik durum nedeni ile kolestaz gelişmesi ve sepsis için kullanılan bazı ilaçlar sayılabilir (7).

2.3.1.2 Safra asidi normal akışı

Safra, safra tuzlarının salınımı ile oluşan ozmotik gradient aracılığıyla, hepatik kanallara su akışı ile oluşmaktadır (7). Bu boşluğa salınan esas solütler safra tuzlarıdır ve safra akışı bu tuzların oluşturduğu ozmotik etki ile gerçekleşmektedir (7). Bu durum safra tuzu bağımlı safra akışı olarak isimlendirilir (7). Safra tuzu bağımlı olmayan safra akışında da diğer başka solütlerin oluşturduğu ozmotik etki söz konusudur (7).

Safra tuzları karaciğerde de novo olarak sentezlenebilmekle birlikte, bağırsaktan geri emilim yoluyla da oluşturulabilmektedir (7). Safra asitleri de karaciğere takip eden geri emilim mekanizması ile ulaşır (7). Bazolateral (sinüzoidal) membranlardaki transport proteinleri aracılığı ile safra asitleri hepatosit içine alınır (7). Bu transportun majör medyatörü Na-K-ATPaz pompasıdır ve ATP bağımlı olup içeriye yönelik bir sodyum gradienti sağlar (7). Bu pompa bazolateral membranların iç komponentidir ve tüm karaciğer lobu boyunca bulunur (7). Sodyum bağımlı taurokolat kotransport sağlayıcı (NTCP), konjuge safra tuzlarının plazmadan hepatosit içine alınmasında majör taşıyıcı

olarak rol oynar (79). Bu çok verimli yolla, safra tuzlarının büyük çoğunluğu ilk etapta temizlenmektedir (7). Konjuge olmamış safra tuzu kolatları, organik iyon sülfobromofitalein (BSP) ve diğer lipofilik bileşikler plazmadan hepatosit içine organik anyon transport proteinleri (OATP 1, OATP 2, ve OATP 3) gibi sodyum bağımlı olmayan transport sistemleri ile taşınırlar (79).

Safra asitleri bazolateral membrandan kanal membranlarına sitozolik transport proteinleri ile taşınır (7). Sitozoller arası transport majör olarak iki mekanizma ile gerçekleşir (7). İlkinde sitozolik proteinlere bağlanma ve apikal bölgelere difüzyon söz konusudur (majör olarak konjuge primer ve sekonder safra asitleri) (7). İkinci mekanizma ise veziküler transitozdur (7). Veziküler transport ile toplam safra akışının sadece az bir miktarı gerçekleşir ve bu süreçteki rolü tam olarak bilinmemektedir (7).

Biliyer kanallara safra tuzlarının geçişi, safra oluşumunda hız kısıtlayıcı basamaktır (7). Bu geçiş çoğunlukla ATP bağımlıdır ve dik bir konsantrasyon gradientine karşı gerçekleşir (7). Kanal membranlarında çok sayıda ATP bağımlı taşıyıcılar bulunur (7). Bunlar arasında çoklu ilaç direnci (MRP) ailesi ve safra tuzu ihraç pompaları (BSEP) sayılabilir (7). Konjuge safra tuzları safra içine BSEP ile salgılanır (7). MRP1 taşıyıcısı hidrofobik organik katyonların transportundan sorumludur (80). Su ve inorganik iyonlar, safraya sıkı bağlar arasından difüzyonla girerler ve bu da safra tuzları için bir bariyer oluşturur ve böylece oluşan safranin disse boşluğuna geri kaçması engellenmiş olur (7).

2.3.1.3 Enfeksiyonla ilişkili kolestazın mekanizması ve medyatörleri

Karaciğer, vücudun defans mekanizmasının regülasyonunda merkezi bir konumda yer alır (7). İnflamatuvar medyatörler için kaynak oluşturmakla birlikte, ayrıca sistemik dolaşımdan endotoksin ve bakterilerin temizlenme yeridir (81,82). Karaciğerin kupffer hücreleri retiküloendotelyal sistemin dokuya yerleşik makrofajlarının %80-90'ını oluşturur (7). Karaciğer hasarı, TNF, IL-1, IL-6, süperoksidler, lizozomal enzimler, prokoagülanlar ve platelet aktive edici faktörler tarafından uyarılması sonucu kupffer hücreleri bakterileri, partikülleri ve LPS'leri toplar (83,84).

Biliyer tıkanıklık olmadan oluşan karaciğer hasarı, pnömokokal pnömoni, streptokokal bakteriyemi, salmonella enfeksiyonları (özellikle tifoid ateş) ve E.coli bakteriyemisi gibi enfektif durumlara eşlik edebilmektedir (85). Bu durum hafif reaktif hepatit şeklinde olabileceği gibi geniş hepatik nekroz şeklinde de gelişebilir ve bakteriyeminin uygun tedavisi sonucunda iyileşir (7). Hepatik hasarın mekanizması altta

yatan enfeksiyona göre değişiklik gösterir, ancak büyük ihtimalle bakteri tarafından salınan ve spesifik olmayan bir toksin hepatosellüler hasara neden olmaktadır (85,86).

Sepsiste uzamış hipoksi ve hipotansiyon sonucunda iskemik karaciğer hasarı gelişebilir (7). Sepsiste hepatik kan akımı azalır ve dolayısıyla karaciğer beslenmesi bozulur ve hepatosellüler değişiklikler ve kupffer hücre disfonksiyonu gelişir (87). Gelen oksijendeki azalma ve reperfüzyon sonrası oksijen türevi serbest radikaller, özellikle sentrolobüler bölgede karaciğer hasarına ve nekroza neden olur (66,88). Nekroz ve/veya apoptoz aracılığıyla gelişen hepatosellüler zedelenmenin nitrik oksit (NO) nedeniyle geliştiği belirtilmektedir (7). Septik hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda NO üretiminin inhibe edilmesi sonucunda hepatosit nekrozunun ve apoptozunun azaldığı gösterilmiştir (89).

Endotoksemi ve enfeksiyona cevaben salınan ürünler, sepsiste kolestaz gelişmesinin patofizyolojisinde anahtar rol oynamaktadır (7). Bu durumun kolestaza neden olan karaciğerdeki etkileri Tablo 2’te verilmiştir (7). Bazı çalışmalarda sepsis sonrası erken dönemde, kardiyak çıkım ve hepatik perfüzyon yüksek olsa da hepatosellüler fonksiyonların azalmış olduğu gösterilmiştir (90). Bu durumun desteklediği üzere sepsisteki hepatosellüler disfonksiyon, TNF-alfa veya IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile ilişkili gelişebilir (90,91). Sepsiste kolestazın nedenine yönelik araştırmalarda kolestaz gelişiminde merkezi rolün endotoksemi olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur (92). Çoğu sepsis durumunda kolestaz veya hepatik hasarın ana sebebi, karaciğerin direkt bakteriyel invazyonu değildir (92). Farelerin kullanıldığı bazı çalışmalarda, LPS veya sitokin uygulanması sonucunda safra akımında azalma olduğu gösterilmiştir (7).

TNF-alfa makrofajlar, endotel hücreler ve kupffer hücreleri tarafından salgılanan bir sitokin olup endotoksinlerin sistemik etkilerinin primer medyatörüdür (7). Anti-TNF-alfa antikorları ile aşılama sonucunda endotoksin aracılı gelişen safra akımında ve safra tuzu salgılanmasındaki azalmalar bloke edilmiş, bunun neticesinde de TNF-alfa’nın endotoksin tarafından oluşan sepsis ilişkili kolestazda rol aldığı bildirilmiştir (93). LPS’lerin, TNF-alfa’nın ve IL-1beta ve IL-6’nın karaciğerde kolestazı arttırdığı gösterilmiştir (78,94). Aktive kupffer hücrelerinden salınan prokoagülanların mikrovasküler trombozu tetiklediği ve dolaşımda bozukluğa neden olduğu, bu yolla da endotoksinlerin tetiklediği karaciğer hasarına neden oldukları kabul edilmektedir (92).

2.3.1.4 Safra asidi oluşumu ve akımındaki anormallikler

Endotoksemi safra asidi sentezini, sitozolik safra asidi transportunu veya sıkı bağların geçirgenliğini etkilemez (95). LPS'ler ve sitokinler, temel olarak safra asitlerinin hepatosite alımını ve salgılanmasını etkilemektedir (7). Tablo 2'de safra asidi transportunda sepsis tarafından etkilenen ve kolestaza neden olan muhtemel basamaklar verilmiştir (7). Endotoksemi safra asitlerinin (kolat, taurokolat ve kenodeoksikolat) ve organik anyonların bazolateral ve kanaliküler transportunu azaltmaktadır (78,96). Ayrıca LPS'lerin membran proteinlerinin yıkımını uyardığı kabul edilmektedir (94).

Tablo 2. Sepsis ilişkili kolestazın mekanizması (7)

Safra asitlerinin bazolateral transportunun azalması
• Bazolateral membran Na-K-ATPaz aktivitesinin inhibe olması
• Bazolateral membran akışkanlığının azalması
• Taşıyıcıların negatif regülasyonu
• NTCP fonksiyonunun azalması
Safra asitlerinin kanal transportunun azalması
• Taşıyıcıların negatif regülasyonu
• BSEP fonksiyonunun azalması
• MRP2 fonksiyonunun azalması

Çeşitli çalışmalarda endotoksinlerin bazolateral membran Na-K-ATPaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (94,97). Endotoksin, bazolateral membranda, NTCP gibi sodyum bağımlı taşıyıcıların fonksiyonlarını azaltır (93,98). Ayrıca membran akışkanlığını da azaltmaktadır (94,99). TNF-alfa ve IL-1beta transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel seviyelerde, NTCP ve BSEP gibi taşıyıcıların gen ekspresyonunu azaltır (100). Green ve arkadaşlarının (94) yapmış olduğu bir çalışmada intraperitoneal LPS uygulanmasından 16 saat sonra NTPC'lerin protein ekspresyonunda ve fonksiyonel aktivitelerinde %90'dan fazla azalma olduğu gösterilmiştir.

Bozulmuş hepatosit transport fonksiyonu kanaliküler seviyede de görülür (7). Kolilaurin ve kenodeoksikolilaurin kanaliküler safra asiti taşıyıcılarının substratlarıdır (100). ATP bağımlı kolilaurin ve kenodeoksikolilaurin transportunun bir fare sepsis modelinde belirgin azaldığı gösterilmiştir (95). Bu durumun kanaliküler membrandaki taşıyıcıların negatif regülasyonu sonucu olduğu görülmektedir (78,84). Yapılan bazı

Çalışmalarda da safra asidi bağımlı ve safra asidi bağımsız akımların, septik modellerde, kontrol grubuna göre azaldığı gösterilmiştir (93,94).

Bu bilgiler ışığında sepsisin safra atılımını bozduğu ve bunun neticesinde de kolestaza neden olduğu görölmektedir.



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2014- Haziran 2017 tarihleri arasında yatarak tedavi gören yenidoğanlar dahil edilmiştir. Hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.07.2018 tarih ve 13 numaralı kararı ile etik kurul onayı (**Ek 1**) alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Belirtilen hasta grubunun dosyaları retrospektif olarak taranmış ve sepsis olarak değerlendirilenlerde kolestaz sıklığının saptanması amaçlanmıştır. Çalışmaya 686 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada 321 kız, 365 erkek cinsiyete sahip hastaya yer verilmiştir. 271 vaka klinik sepsis, 112 hasta da kültür pozitif sepsis olarak değerlendirilmiştir. Kültür pozitif olan vakaların tamamında klinik bulgu da olup klinik sepsis vakalarının içerisinde yer almaktadır. Hastalara sepsis tanısı; klinik sepsis (vücut sıcaklığında instabilite, huzursuzluk, letarji, solunum semptomları, beslenmede azalma, taşikardi, perfüzyon bozukluğu ve hipotansiyon gibi sepsis semptomlarının olması) ve kültür pozitif sepsis (kan kültürlerin de üreme olması) olarak konuldu. Kültür pozitif sepsis olan hastalar kültür sonucuna göre; gram pozitif üreme olanlar, gram negatif üreme olanlar ve mantar üremesi olanlar şeklinde üç gruba ayrıldı. Kolestaz tanımına uygun olarak hastalar; "total serum bilirinin 5 mg/dL'den büyükse, total serum biliribinin %20'sinden büyük değerler, total serum biliribini 5 mg/dL'den düşükse, direkt biliribin ölçümünde 1 mg/dL'den büyük değerler " kolestaz olarak değerlendirildi. Hastaların 95'i kolestaz tanımına uygun özelliktedir.

Hastaların gestasyonel doğum haftaları not edildi ve buna göre gruplara ayrıldı(<28 hf, 28-32 hf, >32 hf). Doğum ağırlıkları incelendi ve hastalar bu parametreye göre de gruplara ayrıldı (<1500 gr, >1500 gr). Düşük doğum ağırlığı grubuna, "doğumdan hemen sonraki tartı değerlendirilmesinde bebeğin 2500 gr altında olması" şeklindeki tanıma uyan bebekler dahil edildi. Hastaların doğum şekilleri (sezaryen, normal doğum), cinsiyetleri (kız, erkek), baş çevreleri (cm), anne yaşları, annenin gravida ve parite durumları kaydedildi. Maternal preeklampsi varlığı, erken membran rüptürü varlığı, çoğul gebelik olma durumu, koryoamniyonit varlığı, TORCH enfeksiyonu durumları kaydedildi. TORCH enfeksiyonu için hastaların eliza yöntemi ile bakılmış immunglobulin M ve G markerları not edildi.

Vakalarda BPD varlığı (BPD tanımı tablo 1'e göre yapıldı), ROP gelişme durumları, asfiksi öyküleri, RDS varlığı, idrarda redüktan madde değerlendirmeleri (kolestazı gerilemeyen, 7 gün ve üzerinde seyreden hastalarda bakıldı), alfa-1 antitripsin değerleri, batin USG sonuçları (karaciğer ve safra yolları patolojileri varlığı açısından), neonatal hipotroidisi varlığı değerlendirildi (hastaların T₄ ve TSH parametreleri değerlendirildi) ve hastaların bu parametreleri değerlendirildi.

Ayrıca hastaların 1. ve 5. dakika APGAR skorları, mekanik ventilatörde kalma süreleri (gün olarak), nCPAP'ta kalma süreleri (gün olarak) ve toplam oksijen alma süreleri (gün olarak) not edildi. Hastaların taburcu veya ex olma durumları, TPN alma süreleri (gün olarak) not edildi.

Gebelik haftasına göre kolestaz varlığı, doğum ağırlığına göre kolestaz varlığı, sepsisli hastalarda kolestaz varlığı, kültür pozitif sepsislilerde kolestaz varlığı, klinik sepsisi olanlarda kolestaz varlığı, taburcu veya ex olanlarda kolestaz varlığı, kolestaz gelişenlerde BPD varlığı, total parenteral beslenme alanlarda kolestaz varlığı, TORCH enfeksiyonu olan bebeklerde kolestaz varlığı ortaya kondu.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Hastalardan toplanan bilgiler için tanımlayıcı istatistiklerden olan frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanarak yorumlanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı ki-kare analizi uygulanarak yorumlanmıştır.

Normal dağılıma uygunluk Q-Q Plot çizimi ile incelenebilir (101). Ayrıca, kullanılan verilerin normal dağılım göstermesi çarpıklık ve basıklık değerlerinin ± 3 arasında olmasına bağlıdır (102). Buna göre TPN alma süresinin normal dağılım göstermediği görülmüştür. TPN alma süresi normal dağılım göstermediği için non-parametrik test uygulanmıştır. Nicel değişkenlerimizin iki grup arasındaki farklılığı test etmek üzere Mann Whitney U testi uygulanmıştır. 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Tablo 3'te klinik ve demografik bazı parametrelere ilişkin ortalama dağılımlar verilmiştir. Anne yaşının $28,6 \pm 6$ gravidanın $3 \pm 1,8$, paritenin $2,5 \pm 1,6$, gestasyonel haftanın $34 \pm 4,9$ hf, doğum ağırlığının 2412 ± 1107 gr, baş çevresinin 32 ± 4 cm, 1. dakikadaki APGAR skorunun $7 \pm 1,6$, 5. dakikadaki APGAR skorunun $8 \pm 1,2$, mekanik ventilasyon süresinin $5,4 \pm 16,6$ gün, nCPAP süresinin $3,5 \pm 8,2$ gün, toplam oksijen alma süresinin $13,4 \pm 23,9$ gün ortalamaya sahip oldukları tespit edilmiştir.

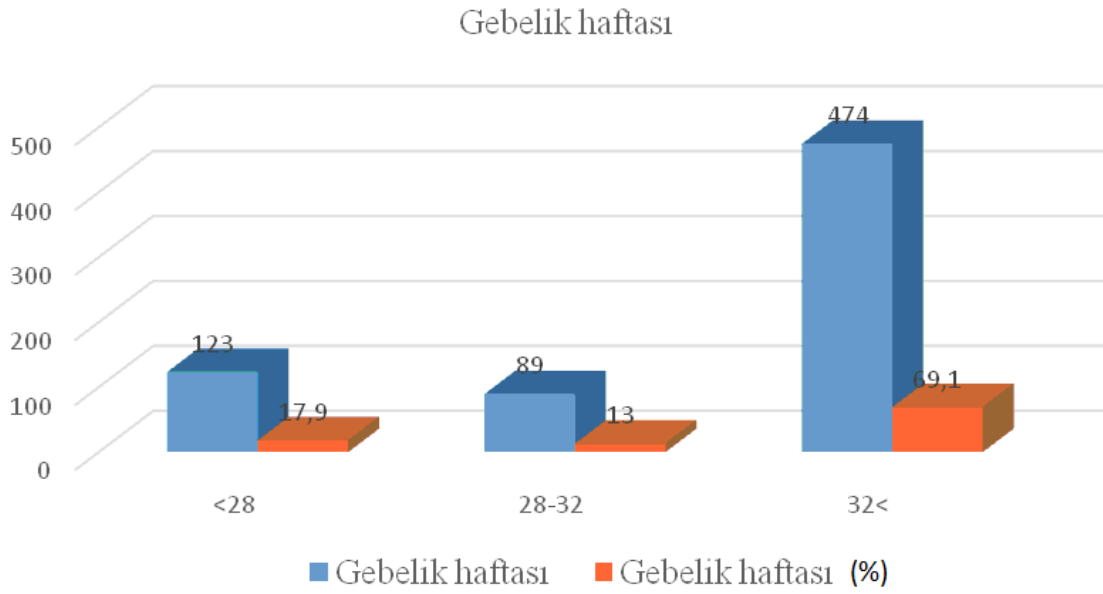
Tablo 3. Klinik ve demografik değişkenlere ilişkin ortalama veri dağılımları (n:686)

Değişken	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)
Anne yaşı	$28,6 \pm 6$ (16-51)
Gravida	$3 \pm 1,8$ (1-12)
Parite	$2,5 \pm 1,6$ (1-22)
Gestasyonel hafta	$34 \pm 4,9$ (22-43)
Doğum ağırlığı	2412 ± 1107 (335-5250)
Baş çevresi	32 ± 4 (18-52)
1.dakikadaki APGAR skoru	$7 \pm 1,6$ (0-10)
5.dakikadaki APGAR skoru	$8 \pm 1,2$ (3-10)
Mekanik ventilasyon süresi	$5,4 \pm 16,6$ (0-181)
nCPAP süresi	$3,5 \pm 8,2$ (0-86)
Toplam oksijen alma süresi	$13,4 \pm 23,9$ (0-239)

Gebelik haftalarına göre hasta dağılımı tablo 4 ve şekil 1'de verilmiştir. Araştırılan hastaların 123'ünün (%17,9) 28 haftadan az, 89'unun (%13,0) 28-32 hafta arasında, 474'ünün (%69,1) 32 haftadan fazla gebelik süresinin olduğu görülmüştür.

Tablo 4. Gebelik haftasına göre hasta dağılımı

Gebelik haftası	n	%
<28 hf	123	17,9
28-32 hf arası	89	13,0
>32 hf	474	69,1
Toplam	686	100,0



Şekil 1. Gebelik haftasına göre hasta dağılımı

Araştırılan hastaların 318'inin (%46,4) düşük doğum ağırlığının olduğu, tespit edilmiştir. Düşük doğum ağırlığı dağılımı tablo 5'te verilmiştir.

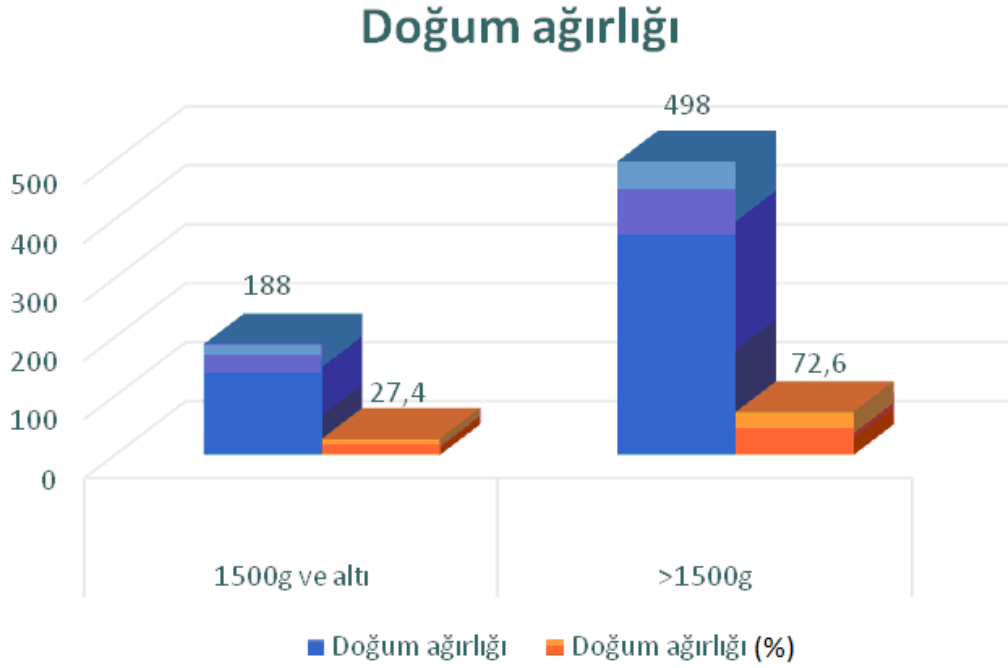
Tablo 5. Düşük doğum ağırlığı dağılımı

Düşük doğum ağırlığı	n	%
Var	318	46,4
Yok	368	53,6
Toplam	686	100,0

Doğum ağırlığına göre gruplandırılan hastalar tablo 6 ve şekil 2'de verilmiştir. Araştırılan hastaların 188'inin (%27,4) 1500 gramdan az, 498'inin (%72,6) 1500 gramdan fazla doğum ağırlığına sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 6. Doğum ağırlığına göre gruplandırılmış hasta dağılımı

Doğum ağırlığı	n	%
<1500 gr	188	27,4
>1500 gr	498	72,6
Toplam	686	100,0



Şekil 2. Doğum ağırlığına göre gruplandırılmış hasta dağılımı

Çalışmamızda hastaların 566'sının (%82,5) sezaryen, 120'sinin (%17,5) normal yolla doğduğu tespit edilmiştir. Doğum şekline göre hastaların dağılımı tablo 7'de verilmiştir.

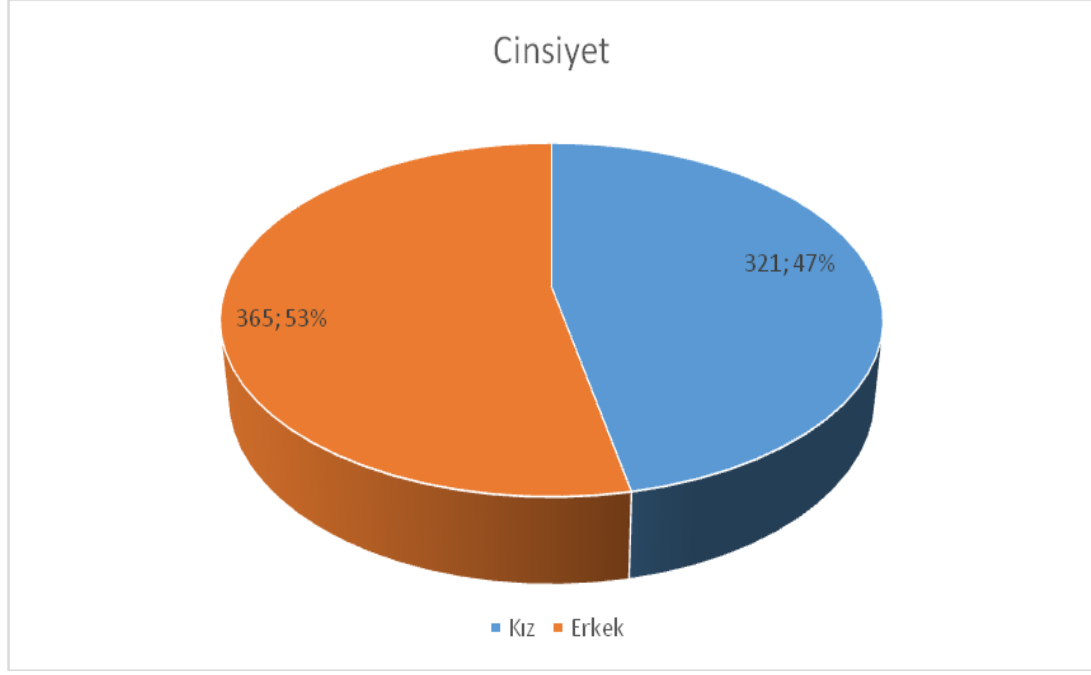
Tablo 7. Doğum şekline göre hastaların dağılımı

Doğum şekli	n	%
Sezaryen	566	82,5
Normal yolla	120	17,5
Toplam	686	100,0

Araştırılan hastaların 321'inin (%46,8) kız, 365'inin (%53,2) erkek olduğu görülmüştür. Cinsiyet dağılımını gösteren veriler tablo 8 ve şekil 3'de verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	n	%
Kız	321	46,8
Erkek	365	53,2
Toplam	686	100,0

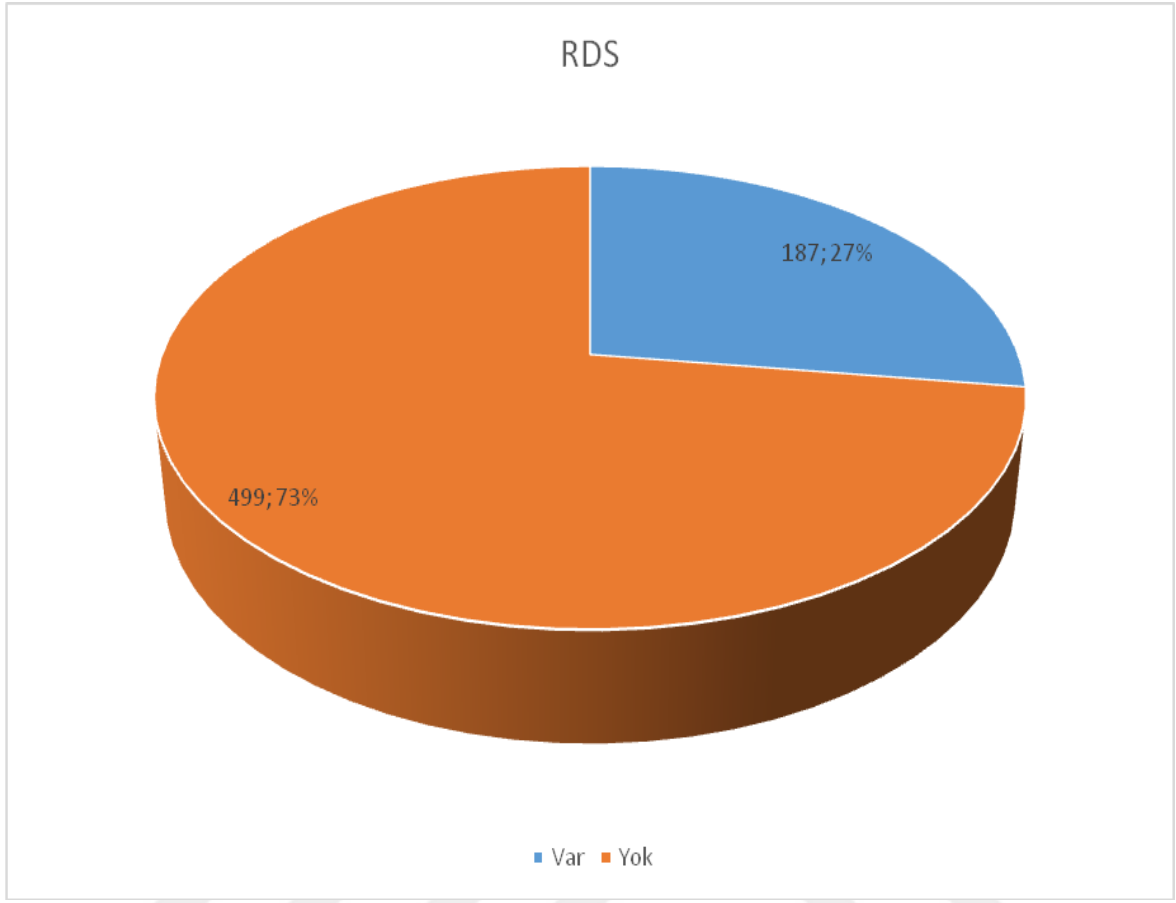


Şekil 3. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Araştırılan hastaların 187'sinde (%27,3) RDS olduğu, 499'unda (%72,7) RDS olmadığı tespit edilmiştir. RDS dağılımı tablo 9 ve şekil 4'te verilmiştir.

Tablo 9. RDS dağılımı

RDS	n	%
Var	187	27,3
Yok	499	72,7
Toplam	686	100,0

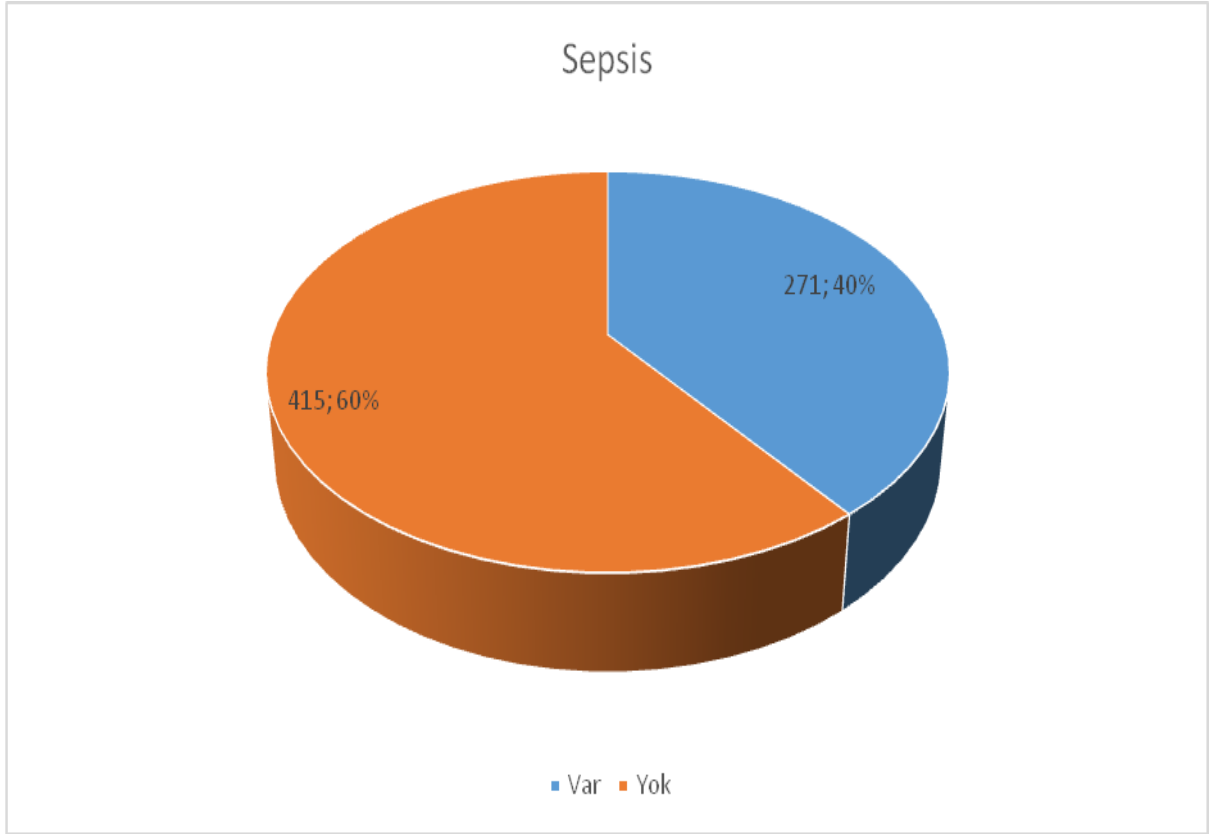


Şekil 4. RDS dağılımı

Araştırılan hastaların 271'inde (%39,5) sepsis olduğu, 415'inde (%60,5) sepsis olmadığı tespit edilmiştir. Sepsis varlığına göre hasta dağılımı tablo 10 ve şekil 5'da verilmiştir.

Tablo 10. Sepsis varlığına göre hasta dağılımı

Sepsis	n	%
Var	271	39,5
Yok	415	60,5
Toplam	686	100,0



Şekil 5. Sepsis varlığına göre hasta dağılımı

Sepsisli hastaların 112'sinin (%41,3) kültür pozitif sepsisi olduğu, 159'unun (%58,7) kültür negatif sepsis olduğu tespit edilmiştir. Kültür pozitif sepsis ve kültür negatif sepsis hasta dağılımı tablo 11 ve şekil 6'de verilmiştir.

Tablo 11. Kültür sonucuna göre sepsisli hasta dağılımı

Kültür sonucu	n	%
Kültür pozitif sepsis	112	41,3
Kültür negatif sepsis	159	58,7
Toplam	271	100,0

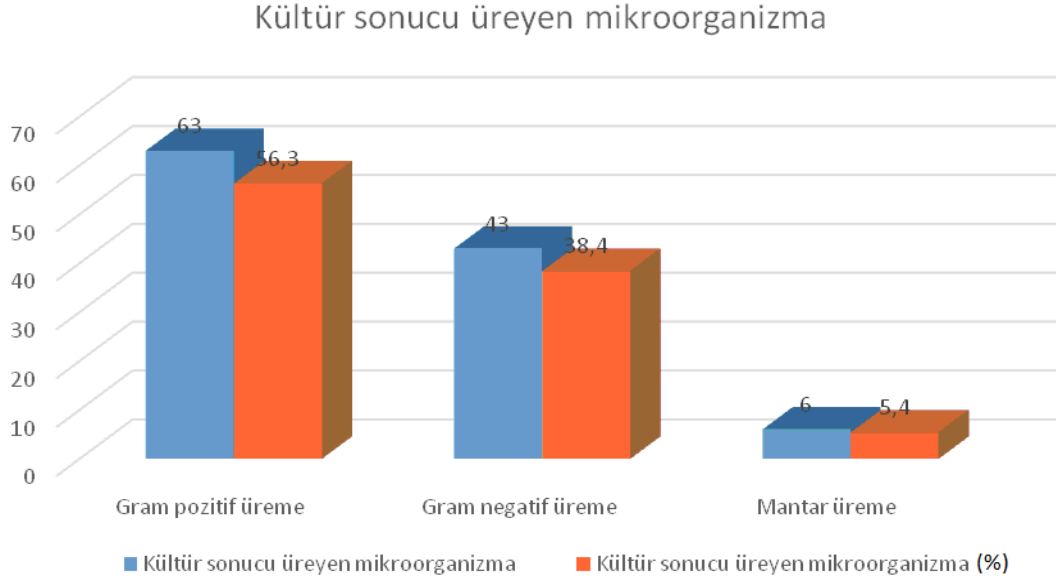


Şekil 6. Kültür sonucuna göre sepsisli hasta dağılımı

Kültür pozitifliği olan toplam 112 hastanın, üreyen mikroorganizmalara göre dağılımında; 63'ünde (%56,3) gram pozitif üreme, 43'ünde (%38,4) gram negatif üreme, 6'sında (%5,4) mantar üremesi olduğu tespit edilmiştir. Kültür sonucuna göre üreyen mikroorganizma dağılımı tablo 12 ve şekil 7'de verilmiştir.

Tablo 12. Kültür sonucunda üreyen mikroorganizmalara göre hasta dağılımı

Kültür sonucu üreyen mikroorganizma	n	%
Gram pozitif üreme	63	56,3
Gram negatif üreme	43	38,4
Mantar üreme	6	5,4
Toplam	112	100,0

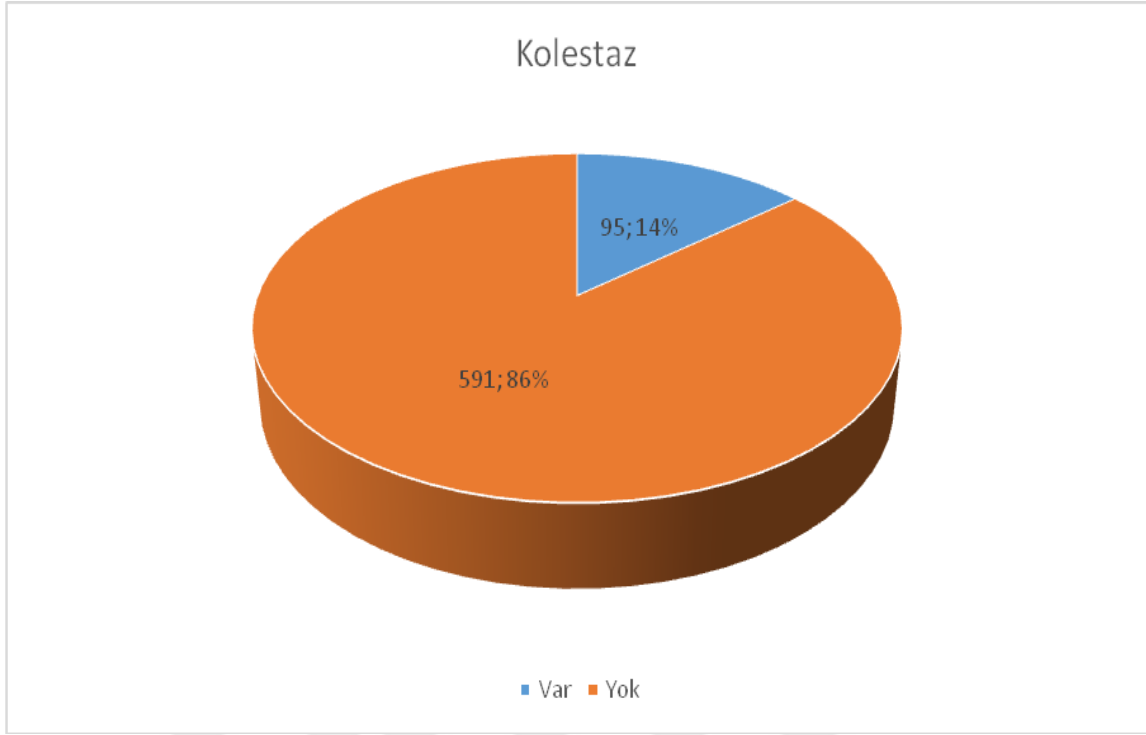


Şekil 7. Kültür sonucunda üreyen mikroorganizmalara göre hasta dağılımı

Araştırılan hastaların 95’inde (%13,8) kolestaz olduğu, 591’inde (%86,2) kolestaz olmadığı tespit edilmiştir. Kolestaz varlığı dağılımı tablo 13 ve şekil 8’da verilmiştir.

Tablo 13. Kolestaz varlığına göre hasta dağılımı

Kolestaz	n	%
Var	95	13,8
Yok	591	86,2
Toplam	686	100,0



Şekil 8. Kolestaz varlığına göre hasta dağılımı

Araştırılan hastaların 8'inde (%1,2) NEK olduğu, 678'inde (%98,8) NEK olmadığı tespit edilmiştir. 32 hf altında doğan hastaların ise 5'inde (%2,4) NEK olduğu, 207'sinde (%97,6) NEK olmadığı görülmüştür. Nekrotizan enterokolit dağılımı tablo 14'te verilmiştir.

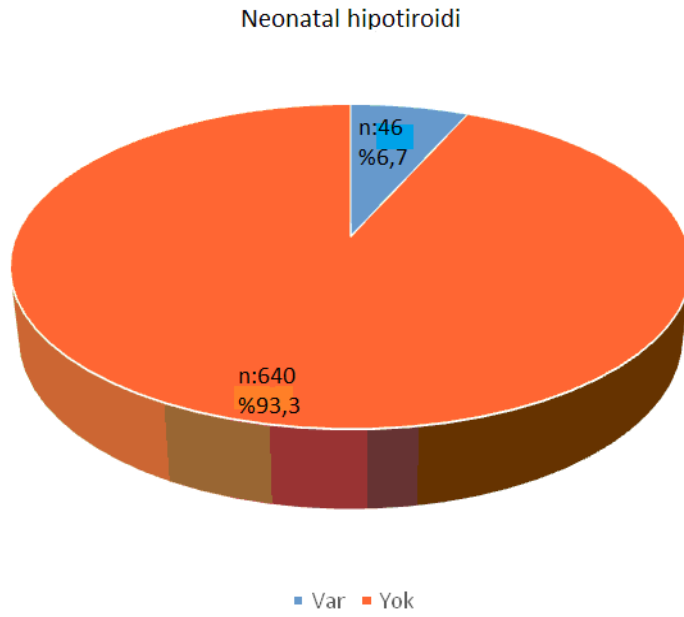
Tablo 14. Nekrotizan enterokolit dağılımı

Nekrotizan enterokolit	n<32hf	%	n	%
Var	5	2,4	8	1,2
Yok	207	97,6	678	98,8
Toplam	212	100,0	686	100,0

Araştırılan hastaların 46'sının (%6,7) neonatal hipotroidi olduğu, 640'ının (%93,3) neonatal hipotroidi olmadığı tespit edilmiştir. Neonatal hipotroidi dağılımı tablo 15 ve şekil 9'da verilmiştir.

Tablo 15. Neonatal hipotroidi dağılımı

Neonatal hipotroidi	n	%
Var	46	6,7
Yok	640	93,3
Toplam	686	100,0

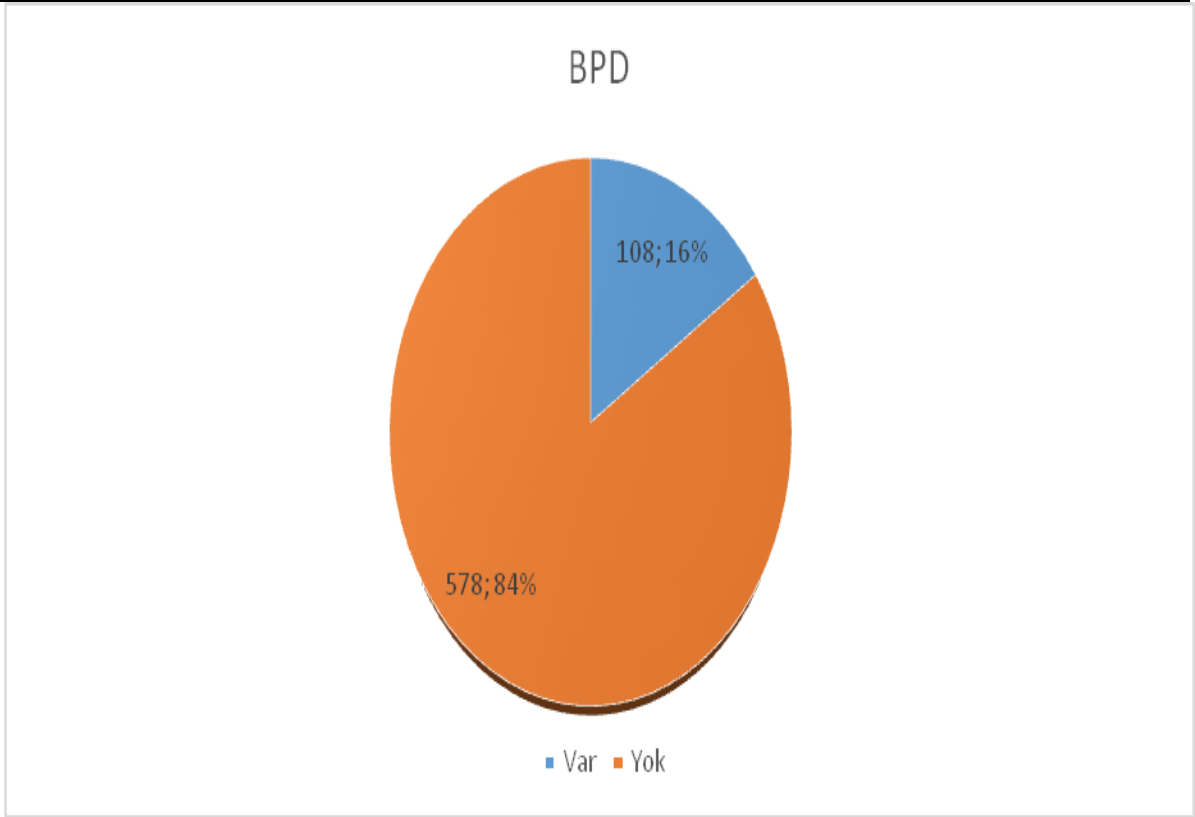


Şekil 9. Neonatal hipotroidi dağılımı

Araştırılan hastaların 108'inde (%15,7) BPD'nin olduğu, 578'inde (%84,3) BPD'nin olmadığı görülmüştür. 32 hf altında doğan hastaların ise 80'inde (%37,7) BPD olduğu, 132'sinde (%62,3) BPD olmadığı tespit edilmiştir. BPD varlığına göre hastaların dağılımı tablo 16 ve şekil 10'da verilmiştir.

Tablo 16. BPD açısından hastaların dağılımı

BPD	n<32 hf	%	n	%
Var	80	37,7	108	15,7
Yok	132	62,3	578	84,3
Toplam	212	100,0	686	100,0

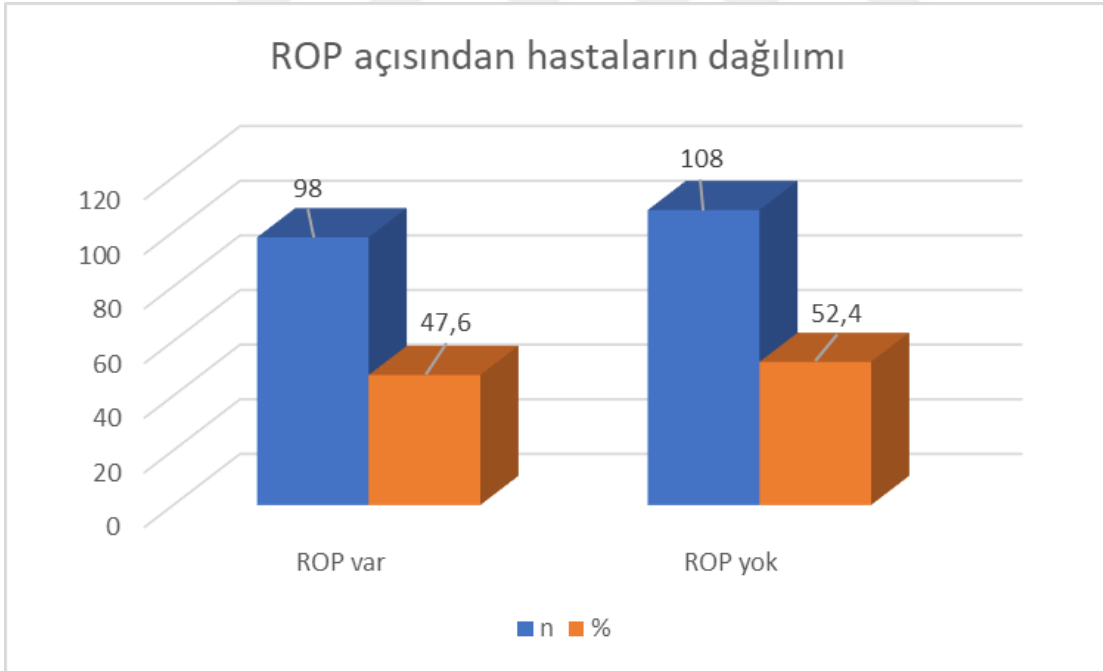


Şekil 10. BPD açısından hastaların dağılımı

ROP muayenesi yapılan hastaların 98'inde (%47,6) ROP geliştiği, 108'inde (%52,4) ROP gelişmediği tespit edilmiştir. 32 hf altında doğan hastaların ise 86'sında ROP geliştiği, 126'sında ROP gelişmediği görüldü. ROP verileri tablo 17 ve şekil 11'de verilmiştir.

Tablo 17. ROP açısından hastaların dağılımı

Prematür retinopatisi	n<32 hf	%	n	%
Var	86	40,6	98	47,6
Yok	126	59,4	108	52,4
Toplam	212	100,0	206	100,0



Şekil 11. ROP açısından hastaların dağılımı

Araştırılan hastaların 27'sinde (%3,9) karaciğer ve safra yolları ile ilgili patoloji olduğu, 659'unda (%96,1) karaciğer ve safra yolları ile ilgili patoloji olmadığı tespit edilmiştir. Batın USG sonucu dağılımı tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Batın USG sonucuna göre hasta dağılımı

Batın USG sonucu	n	%
Karaciğer ve safra yolları ile ilgili patoloji var	27	3,9
Karaciğer ve safra yolları ile ilgili patoloji yok	659	96,1
Toplam	686	100,0

Araştırılan hastaların 5'inde (%0,7) TORCH grubu enfeksiyon olduğu, 681'inde (%99,3) TORCH grubu enfeksiyon olmadığı tespit edilmiştir. Bu hastaların dağılımı ile ilgili veriler tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19. TORCH grubu enfeksiyon varlığına göre hasta dağılımı

TORCH grubu enfeksiyon	n	%
Var	5	0,7
Yok	681	99,3
Toplam	686	100,0

İRM bakılma kriterlerine göre İRM bakılan hastalarda 5'inde (%20,8) idrarda redüktan madde pozitif olduğu, 19'unda (%79,2) idrarda redüktan madde negatif olduğu tespit edilmiştir. İdrarda redüktan madde değerlendirmesine göre hasta dağılımı tablo 20'de verilmiştir.

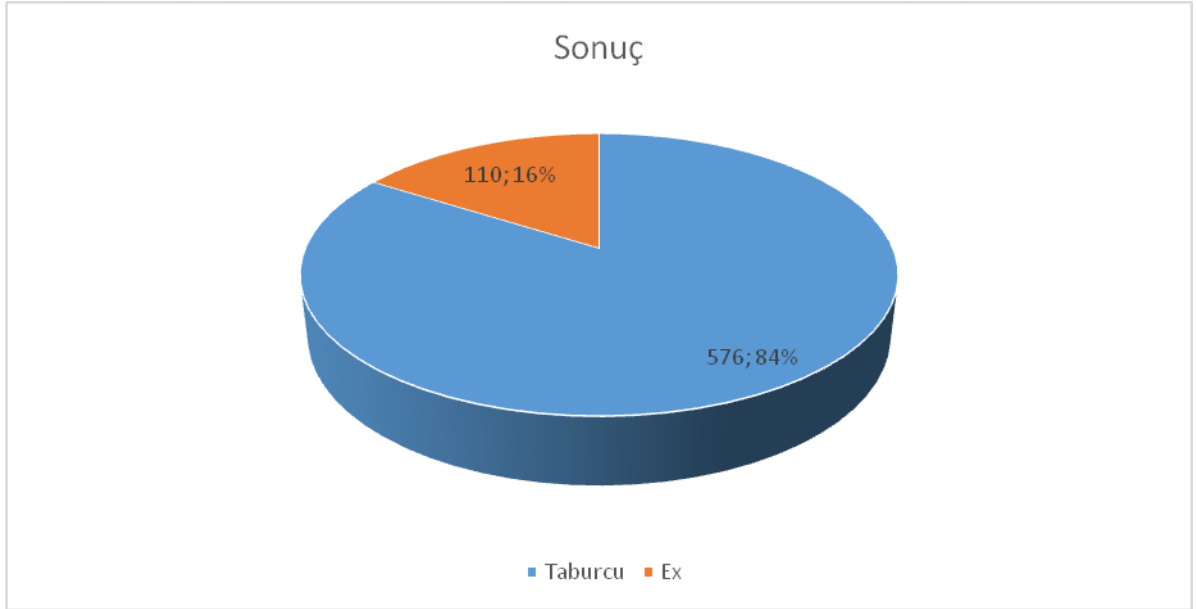
Tablo 20. İdrarda redüktan madde sonucuna göre hasta dağılımı

İdrarda redüktan madde	n	%
İdrarda redüktan madde pozitif	5	20,8
İdrarda redüktan madde negatif	19	79,2
Toplam	24	100,0

Araştırılan hastaların 576'sının (%84,0) taburcu olduğu, 110'unun (%16,0) ex olduğu tespit edilmiştir. Hasta mortalitesine yönelik veriler tablo 21 ve şekil 12'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Hastaların mortalitesine yönelik dağılım

Sonuç	n	%
Taburcu	576	84,0
Ex	110	16,0
Toplam	686	100,0



Şekil 12. Hasta mortalitesine yönelik dağılım

Araştırmaya dahil edilen hastaların kolestaz varlığı ve gebelik haftası değişkeni arasındaki ilişkiyi analiz etmek için çapraz çizelge ve Ki-Kare analizi sonuçları verilmiştir. Araştırmada gebelik haftası 28 haftanın altında olan hastaların 26'sının (%21,1) kolestaz olduğu, 97'sinin (%78,9) kolestaz olmadığı; gebelik haftası 28-32 hafta arasında olan hastaların 15'inin (%16,9) kolestaz olduğu, 74'ünün (%83,1) kolestaz olmadığı; gebelik haftası 32 haftanın üzerinde olan hastaların 54'ünün (%11,4) kolestaz olduğu, 420'sinin (%88,6) kolestaz olmadığı tespit edilmiştir. Bu veriler sonucunda gebelik haftası azaldıkça kolestaz sıklığının arttığı ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların gebelik haftasına göre kolestaz varlığı dağılımı

	Gebelik haftası							
	<28		28-32		>32			
Kolestaz varlığı	n	%	n	%	n	%	χ^2	P
Kolestaz var	26 ^a	21,1	15 ^{a,b}	16,9	54 ^b	11,4	8,549	0,014*
Kolestaz yok	97 ^a	78,9	74 ^{a,b}	83,1	420 ^b	88,6		
Toplam	123	100,0	89	100,0	474	100,0		

(farklı harflerin olduğu gruplar arasındaki ilişki anlamlıdır) *p<0,05

Araştırılan hastaların kolestaz varlığı ve doğum ağırlığı değişkeni arasındaki ilişkiyi analiz etmek için çapraz çizelge ve Ki-Kare analizi sonuçları verilmiştir. Araştırmada doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan hastaların 39'unun (%20,7) kolestaz olduğu, 149'unun (%79,3) kolestaz olmadığı; 1500 gram üzerinde olan hastaların 56'sının (%11,2) kolestaz olduğu, 442'sinin (%88,8) kolestaz olmadığı tespit edilmiştir. 1500 gr altında doğan çocuklarda kolestaz sıklığı 1500 gr üstünde doğanlara oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Hastanın doğum ağırlığı ile kolestaz varlığı arasında ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0,05) (Tablo 23).

Tablo 23. Hastaların doğum ağırlığına göre kolestaz varlığı dağılımı

	Doğum ağırlığı					
	<1500gr		>1500gr			
Kolestaz varlığı	n	%	n	%	χ^2	P
Kolestaz var	39	20,7	56	11,2	10,323	0,001*
Kolestaz yok	149	79,3	442	88,8		
Toplam	188	100,0	498	100,0		

*p<0,05

Araştırılan hastaların kolestaz varlığı ve neonatal hipotiroidi varlığı arasındaki ilişkiyi analiz etmek için çapraz çizelge ve Ki-Kare analizi sonuçları verilmiştir. Araştırmada kolestazı olan hastaların 15'inin (%15,8) neonatal hipotiroidi olduğu, 80'inin (%84,2) neonatal hipotiroidi olmadığı; kolestaz olmayan hastaların 31'inin (%5,2) neonatal hipotiroidi olduğu, 560'ının (%94,8) neonatal hipotiroidi olmadığı tespit edilmiştir. Hastanın kolestaz varlığı ile neonatal hipotiroidi varlığı arasında ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (p<0,05) (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların kolestaz varlığına göre neonatal hipotiroidi varlığının dağılımı

	Kolestaz varlığı					
	Kolestaz var		Kolestaz yok			
Neonatal hipotiroidi varlığı	n	%	n	%	χ^2	P
Var	15	15,8	31	5,2	14,545	0,001*
Yok	80	84,2	560	94,8		
Toplam	95	100,0	591	100,0		

*p<0,05

Araştırılan hastaların kolestaz varlığı ve klinik sepsis varlığı arasındaki ilişkiyi analiz etmek için çapraz çizelge ve Ki-Kare analizi sonuçları verilmiştir. Araştırmada klinik sepsis olan hastaların 75'inde (%27,7) kolestaz olduğu, 196'sında (%72,3) kolestaz olmadığı; klinik sepsis olmayan hastaların 20'sinde (%4,8) kolestaz olduğu, 395'inde

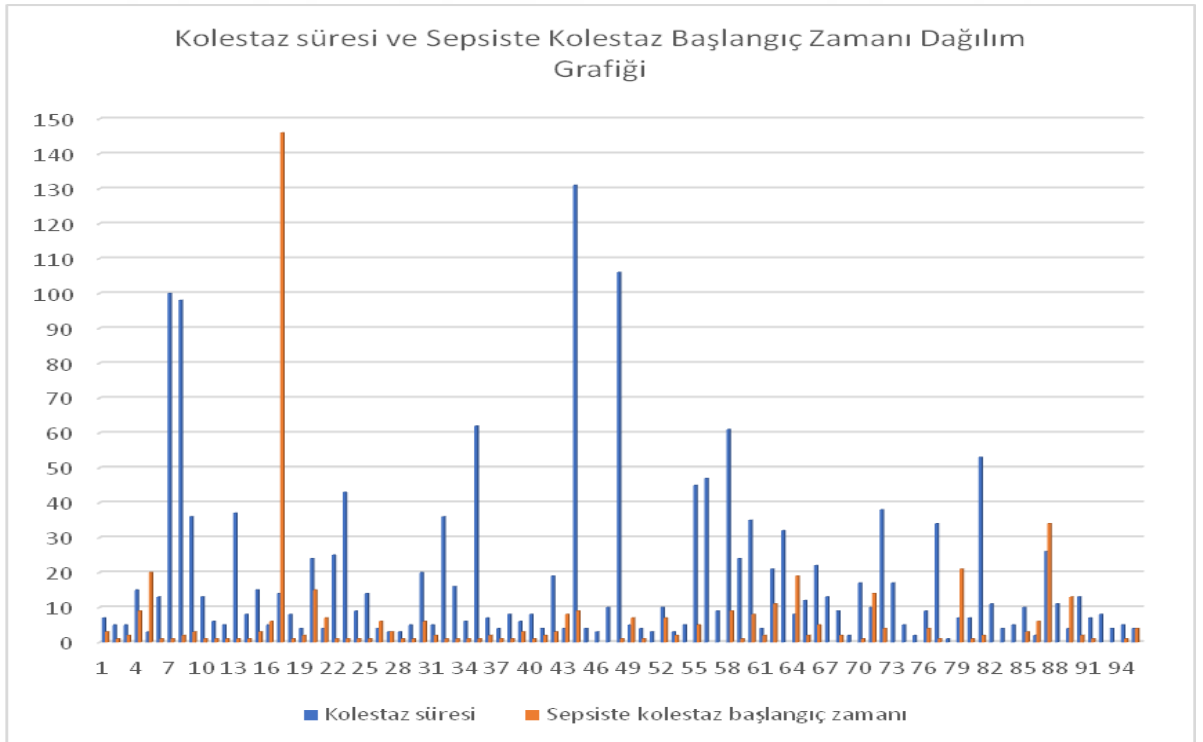
(%95,2) kolestaz olmadığı tespit edilmiştir. Klinik olarak sepsis olan hastalarda kolestaz gelişiminin daha sık görüldüğü ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Klinik sepsis varlığına göre kolestaz varlığı dağılımı

	Klinik sepsis varlığı					
	Var		Yok			
Kolestaz varlığı	n	%	n	%	χ^2	P
Kolestaz var	75	27,7	20	4,8	71,785	<0,001*
Kolestaz yok	196	72,3	395	95,2		
Toplam	271	100,0	415	100,0		

* $p<0,05$

Hastaların sepsiste kolestaz başlama zamanı ve kolestaz sürelerine bakıldığında; Sepsisli hastalarda kolestaz en erken sepsisin 1'inci gününde başlamıştır. Kolestaz en çok sepsisin 9'uncu gününde meydana gelmiştir. Kolestaz en kısa 2 gün en uzun 131 gün devam etmiştir (şekil13).



Şekil 13: Kolestaz süresi ve Sepsiste Kolestaz Başlangıç Zamanı Dağılım Grafiği

Çalışmaya dahil olan hastaların kolestaz varlığı ve kültür pozitifliği arasındaki ilişkiyi analiz etmek için çapraz çizelge ve Ki-Kare analiz sonuçları verilmiştir. Araştırmada kültür pozitif sepsis olan hastaların 40'ının (%35,7) kolestaz olduğu, 72'sinin (%64,3) kolestaz olmadığı; kültür negatif sepsis olan hastaların 35'inin (%22) kolestaz olduğu, 124'ünün (%78) kolestaz olmadığı tespit edilmiştir. Kültür pozitif sepsis ile kolestaz varlığı arasında ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26. Kültür pozitif sepsis durumuna göre kolestaz varlığı dağılımı

	Kültür sonucuna göre sepsis					
	Pozitif sepsis		Negatif sepsis			
Kolestaz varlığı	n	%	n	%	χ^2	P
Kolestaz var	40	35,7	35	22	6,163	0,014*
Kolestaz yok	72	64,3	124	78		
Toplam	112	100,0	159	100,0		

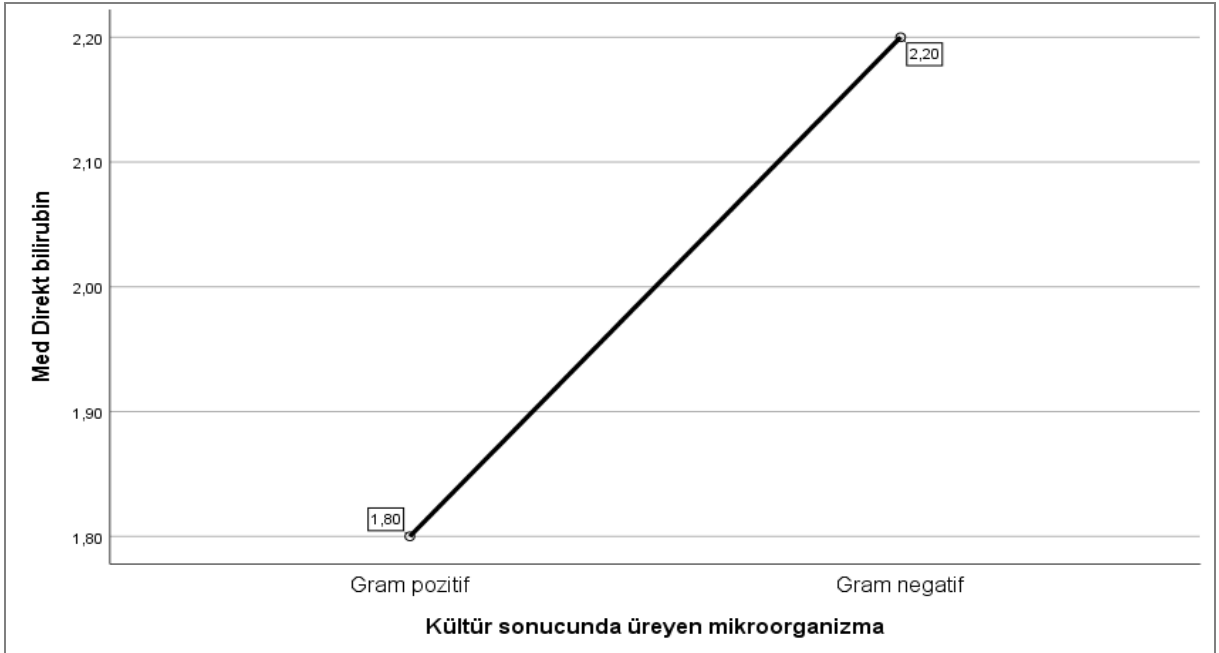
* $p<0,05$

Araştırılan hastaların kolestaz varlığı ve kültür sonucu üreyen mikroorganizma arasındaki ilişkiyi analiz etmek için çapraz çizelge ve Ki-Kare analizi sonuçları verilmiştir. Araştırmada gram pozitif üreme olan hastaların 22'sinin (%34,9) kolestaz olduğu, 41'inin (%65,1) kolestaz olmadığı; gram negatif olan hastaların 16'sının (%37,2) kolestaz olduğu, 27'sinin (%62,8) kolestaz olmadığı; mantar üreme olan hastaların 2'sinin (%33,3) kolestaz olduğu, 4'ünün (%66,7) kolestaz olmadığı tespit edilmiştir. Kültür sonucu üreyen mikroorganizma ile kolestaz varlığı arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27. Kültür sonucunda üreyen mikroorganizmaya göre kolestaz varlığı dağılımları

	Kültür sonucu üreyen mikroorganizma							
	Gram pozitif reme		Gram negatif reme		Mantar reme			
Kolestaz varlığı	n	%	n	%	n	%	χ^2	P
Kolestaz var	22	34,9	16	37,2	2	33,3	0,341	0,895
Kolestaz yok	41	65,1	27	62,8	4	66,7		
Toplam	63	100,0	43	100,0	6	100,0		

Kolestazlı hastalarda direkt bilirubin değerlerinin gram pozitif ve gram negatif bakteri üremesine göre farklılık gösterip göstermediğini belirlemek için Mann Whitney U testi yapıldı. Sonuçlara göre kültürde üreyen mikroorganizmaların direkt bilirubin değerlerinin şiddetini etkilemediği tespit edilmiştir. Diğer bir ifade ile gram pozitif ve gram negatif grupları arasında bilirubin değerlerinin yüksekliği bakımından gram negatiflerde daha yüksek direkt bilirubin değerleri olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0.05$) (Tablo 28, şekil 14).



şekil 14: Gram pozitif ve Gram negatif bakteri üremesinin Direkt bilirubin değerlerine etkisi

Tablo 28: Gram pozitif ve Gram negatif bakteri üremesinin Direkt bilirubin değerlerine etkisi

Grup	Minimum	Maksimum	Test değeri	p değeri
Gram pozitif	1,10	18,9	171,500	0,837
Gram negatif	1,10	6,90		

(p>0.05)

Araştırılan 32 hafta altında doğan hastaların kolestaz varlığı ve nekrotizan enterokolit varlığı arasındaki ilişkiyi analiz etmek için çapraz çizelge ve Ki-Kare analizi sonuçları verilmiştir. Araştırmada kolestazı olan 32 hf altındaki hastaların 4'ünün (%9,8) nekrotizan enterokolit olduğu, 37'sinin (%90,2) nekrotizan enterokolit olmadığı; kolestaz olmayan 32 hf altındaki hastaların 1'inin (%0,5) nekrotizan enterokolit olduğu, 211'inin (%99,5) nekrotizan enterokolit olmadığı tespit edilmiştir. Hastaların kolestaz varlığı ile nekrotizan enterokolit olması arasında ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (p<0,05) (Tablo 29).

Tablo 29. 32 hafta altında doğan kolestazlı hastalarda NEK dağılımı

	Kolestaz varlığı					
	Kolestaz var		Kolestaz yok			
Nekrotizan enterokolit	n	%	n	%	χ^2	P
Var	4	9,8	1	0,5	12,079	0,001
Yok	37	90,2	211	99,5		
Toplam	41	100,0	212	100,0		

*p<0,05

Çalışmaya dahil edilen hastalarda 32 hf altında doğan hastaların kolestaz varlığı ve BPD varlığı arasındaki ilişkiyi analiz etmek için çapraz çizelge ve Ki-Kare analizi sonuçları verilmiştir. Araştırmada kolestazı olan 32 hf altındaki hastaların 21'inin (%51,2) BPD olduğu, 20'sinin (%48,8) BPD olmadığı; kolestaz olmayan 32 hf altındaki hastaların 59'unun (%27,8) BPD olduğu, 153'ünün (%72,2) BPD olmadığı tespit edilmiştir.

Hastaların kolestaz varlığı ile BPD olması arasında ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 30).

Tablo 30. 32 hafta altında doğan kolestazlı hastalarda BPD dağılımı

	Kolestaz varlığı					
	Kolestaz var		Kolestaz yok			
BPD	n	%	n	%	χ^2	P
Var	21	51,2	59	27,8	3,933	0,047
Yok	20	48,8	153	72,2		
Toplam	41	100,0	212	100,0		

* $p<0,05$

Araştırılan hastaların ROP ve sepsis varlığı arasındaki ilişkiyi analiz etmek için çapraz çizelge ve Ki-Kare analizi sonuçları verilmiştir. Araştırmada sepsis olan hastaların 72'sinin (%54,5) ROP olduğu, 60'ının (%45,5) ROP olmadığı; sepsis olmayan hastaların 26'sının (%35,1) ROP olduğu, 48'inin (%64,9) ROP olmadığı tespit edilmiştir. Sepsisi olan hastalarda ROP sıklığının artmış olduğu tespit edildi. Hastalarda sepsis varlığı ile prematür retinopatisi arasında ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 31).

Tablo 31. Sepsis varlığına göre ROP dağılımı

	Sepsis varlığı					
	Var		Yok			
Prematür retinopatisi	n	%	n	%	χ^2	P
ROP var	72	54,5	26	35,1	13,511	0,001*
ROP yok	60	45,5	48	64,9		
Toplam	132	100,0	74	100,0		

* $p<0,05$

Araştırılan hastaların kolestaz varlığı ve prematüre retinopatisi arasındaki ilişkiyi analiz etmek için çapraz çizelge ve Ki-Kare analizi sonuçları verilmiştir. Araştırmada 32 hf altında doğan kolestazlı hastaların 27'sinin (%65,8) ROP olduğu, 14'ünün (%34,2) ROP olmadığı; Kolestazı olmayan hastaların 59'unun (%27,8) ROP olduğu, 153'ünün (%72,2)

ROP olmadığı tespit edilmiştir. Kolestaz olan hastalarda ROP sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 32).

Tablo 32. 32 hafta altında doğan kolestazlı hastalarda ROP dağılımı

	Kolestaz varlığı					
	Kolestaz var		Kolestaz yok			
Prematür retinopatisi	n	%	n	%	χ^2	P
Rop var	27	65,8	59	27,8	4,154	0,042
Rop yok	14	34,2	153	72,2		
Toplam	41	100,0	212	100,0		

* $p<0,05$

Araştırılan 32 hf altında doğan hastaların kolestaz varlığı ve ROP tedavisi arasındaki ilişkiyi analiz etmek için çapraz çizelge ve Ki-Kare analizi sonuçları verilmiştir. Araştırmada 32 hf altında doğan kolestazlı hastalardaki ROP'un; 21'inde (%77,8) takip ile gerilediği, 6'sında (%22,2) tedavi ile gerilediği; 32 hf altında doğan kolestaz olmayan hastaların 48'inde (%81,4) takip ile gerilediği, 11'inde (%18,6) tedavi ile gerilediği tespit edilmiştir. Hastaların kolestaz varlığı ile ROP tedavisi arasında ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (Tablo 33).

Tablo 33. 32 hafta altında doğan kolestazlı hastalarda ROP tedavi dağılımı

	Kolestaz varlığı					
	Kolestaz var		Kolestaz yok			
ROP tedavisi	n	%	n	%	χ^2	P
Takip ile gerileme	21	77,8	48	81,4	0,150	0,699
Tedavi ile gerileme	6	22,2	11	18,6		
Toplam	27	100,0	59	100,0		

$p>0,05$

Çalışmaya dahil edilen hastaların kolestaz varlığına göre TPN alma süresi bakımından farklılık olup olmadığını tespit edebilmek için Mann Whitney U testi

yapılmıştır. Hastaların kolestaz varlığına göre TPN alma süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Buna göre kolestaz varlığı olan hastaların ortalama TPN alma sürelerinin, kolestaz olmayan hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür (Ort 6,00 gün vs 0,00 gün, $p<0,05$) (Tablo 34).

Tablo 34. Kolestaz varlığına göre TPN alma sürelerinin karşılaştırılması

	Kolestaz varlığı	n	Sıra ortalaması	Ort (min-max)	U	P
TPN alma süresi	Kolestaz var	95	452,80	6,00 (0-66)	17689,000	<0,001*
	Kolestaz yok	591	325,93	0,00 (0-80)		

* $p<0,05$

Araştırmada kolestazı olan hastaların 17'sinin (%17,9) Batın USG sonucunda patoloji olduğu, 78'inin (%82,1) Batın USG sonucunda patoloji olmadığı; kolestaz olmayan hastaların 10'unun (%1,7) Batın USG sonucunda patoloji olduğu, 581'inin (%98,3) Batın USG sonucunda patoloji olmadığı tespit edilmiştir.

Araştırmada kolestazı olan hastaların 5'inin (%5,3) TORCH grubu enfeksiyon olduğu, 90'nın (%94,7) TORCH grubu enfeksiyon olmadığı; kolestaz olmayan hastaların hiçbirinde TORCH grubu enfeksiyon olmadığı tespit edilmiştir.

Araştırmada sepsis olmayan kolestazlı hastalarda, kolestaz süresi 7 günün altındaki hastalarda; İRM pozitifliğinin olmadığı, 1 hastada (%9,1) idrarda redüktan madde negatif olduğu, 10 hastada (%90,9) idrarda redüktan madde bakılmadığı tespit edilmiştir.

Araştırılan hastaların kolestaz varlığı ve sonuç arasındaki ilişkiyi analiz etmek için çapraz çizelge ve Ki-Kare analizi sonuçları verilmiştir. Araştırmada kolestazı olan hastaların 71'inin (%74,7) taburcu olduğu, 24'ünün (%25,3) ex olduğu; kolestaz olmayan hastaların 505'inin (%85,4) taburcu olduğu, 86'sının (%14,6) ex olduğu tespit edilmiştir. Hastanın kolestaz varlığı ile sonuç arasında ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 35).

Tablo 35. Kolestaz varlığına göre mortalite durumunun dağılımı

	Kolestaz varlığı					
	Kolestaz var		Kolestaz yok			
Sonuç	n	%	n	%	χ^2	P
Taburcu	71	74,7	505	85,4	6,975	0,011*
Ex	24	25,3	86	14,6		
Toplam	95	100,0	591	100,0		

*p<0,05

Çalışmamızda sepsis tanısı alan 271 vakanın kolestaz varlığı açısından demografik bilgileri kendi içinde değerlendirilmiştir. Buna göre NEC varlığı ve mekanik ventilasyona bağlı kalma süresi dışında bakılan parametrelerde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 36).

Tablo 36. Sepsis tanısı alan hastaların kolestaz varlığına göre değerlendirilmesi

	Kolestaz Var (n=75)(%)	Kolestaz Yok (n=196)	p
Cinsiyet(K/E)	40(33)/35(23)	81(66)/115(76)	0,075
Doğum Ağırlığı(g) **	1900(550-5000)	1920(420-5250)	0,799
Gestasyon Haftası (hf) **	35(24-41)	34(22-42)	0,750
Çoğul Gebelik	6(24)	19(76)	0,662
EMR	2(13)	13(87)	0,249
Preeklamsi	8(23)	26(77)	0,558
NEK Varlığı	5(100)	0(0)	0,001
ROP	28(39)	44(61)	0,387
Hipotiroidi	14(38)	23(62)	0,148
Asfiksi	12(43)	16(57)	0,068
RDS	32(26)	87(74)	0,798
nCPAP Alma süresi(gün) **	5(0-35)	1(0-86)	0,499
Oksijen Alma Süresi(gün) **	22(0-122)	13(0-239)	0,076
MV Süresi(gün) **	7(0-116)	2(0-181)	0,038

*p<0,05, ** değerler median(minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Kolestaz varlığı mekanik ventilasyon alma süresi ve NEK varlığı ile anlamlı olarak korele idi (p:0.001, r:- 0,204, p<0.01, r:0.222 sırasıyla)(Tablo 37).

Tablo 37: Kolestazın korele olduğu parametreler

	r	p
MV süresi (gün)	-0,204	0,001
NEK	0,222	0,001

(p<0.05)

Sepsis tanılı hastalar gestasyonel haftalarına göre 32 hafta altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrılarak kolestaz açısından değerlendirilmiştir (Tablo 38).

Tablo 38. Sepsis tanısı alan 32 hafta altı hastaların kolestaz varlığına göre değerlendirilmesi

	Kolestaz Var n=33(%)	Kolestaz Yok n=92(%)	p
Cinsiyet(K/E)	16(28)/17(25)	41(72)/51(75)	0,698
Doğum Ağırlığı(g) **	1130(550-2000)	950(420-2420)	0,646
Gestasyon Haftası (hf) **	28(24-32)	28(22-32)	0,772
Çoğul Gebelik	6(32)	13(68)	0,584
EMR	2(14)	12(86)	0,351
Preeklamsi	6(22)	21(77)	0,573
NEC Varlığı	5(100)	0(0)	0,001
ROP	24(36)	43(64)	0,215
Hipotiroidi	8(35)	15(65)	0,323
Asfiksi	2(17)	10(83)	0,515
RDS	22(23)	73(77)	0,153
BPD	20(31)	45(69)	0,247
nCPAP alma Süresi(gün) **	9(35-92)	5(0-86)	0,204
Oksijen alma Süresi(gün) **	34(0-121)	26(1-239)	0,204
MV Süresi(gün) **	10(0-116)	4(0-181)	0,094
TPN alma süresi (gün) **	19(0-80)	13(0-72)	0,235

*p<0,05, ** değerler median(minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

6. TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi, hayatın ilk ayında enfeksiyon nedeni ile gelişen, sistemik semptomların olduğu ve kan kültüründe bu duruma neden olan mikroorganizmanın tespit edilebileceği multisistemik tutulum gösterebilen klinik bir sendromdur (1). Günümüzdeki gelişmelere rağmen sepsis yenidoğanlar için halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). Günümüzde insidansı 1000 canlı doğumda 1-5 arasında olup BPD, ROP ve kolestaz da dahil olmak üzere bir çok sistemik problemlere neden olmaktadır (2).

Neonatal kolestaz yenidoğan döneminde olan konjuge bilirubin artışı ile karakterize bir durumdur (6). Kolestaz sepsisin de aralarında bulunduğu bazı hastalık veya bozukluklar sonucunda, safra oluşumunda ve/veya salgılanmasında azalma sonucu oluşur (6). Sepsiste artan inflamatuvar ve proinflamatuvar maddeler, safra atılımını bozmakta ve kolestaza neden olmaktadır.

Jacquemin ve arkadaşlarının (103) organize ettiği, 19'u prematüre olan 92 vakalılık bir neonatal kolestaz çalışmasında, prematüriteliğin perinatal stres maruziyet eşiğini azalttığı, bu hastalarda safra sekresyonunun immatür olduğu ve buna bağlı olarak da prematürlerde kolestazın daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca Regaieg ve arkadaşlarının (104) yapmış olduğu neonatal kolestazla ilgili 46 vakalılık bir seride de prematüritenin hipotrofi nedeni ile kolestaz açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da gebelik haftası ile kolestaz varlığı karşılaştırıldığında; gebelik haftası azaldıkça kolestaz sıklığının arttığı ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık ($p<0,05$) (Tablo 22). Bu noktadan hareketle, literatürle uyumlu olarak gestasyonel yaş düşüklüğünün, kolestaz gelişimi için risk oluşturduğu sonucuna vardık.

Hsieh ve arkadaşlarının (105) yapmış olduğu bir çalışmada düşük doğum ağırlığının neonatal kolestaz gelişim riskini arttırdığı belirtilmiştir. Bu çalışmaya paralel olarak bizim çalışmamızda da hastaların doğum ağırlığına göre kolestaz varlığı karşılaştırıldığında; 1500 gr altında doğan çocuklarda kolestaz sıklığının 1500 gr üstünde doğanlara oranla, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık ($p<0,05$) (Tablo 23). Düşük doğum ağırlığı olan bebeklerin birçoğunun prematür olması, organ immatüritesi varlığı nedeni ile safra sekresyonu ve oluşumunda problem olabileceği, bunun neticesinde de düşük doğum ağırlığının kolestaz riskini arttırdığı sonucuna vardık.

Chand ve arkadaşlarının (7) bildirdiğine göre sepsiste kolestaz riskinin artmış olduğu ve bu durumun özellikle yetişkinlerden ziyade infant ve çocuklarda daha belirgin olduğu bildirilmektedir. Venigalla ve arkadaşları (106) da sepsisin safra transportunu bozduğu ve kolestaza neden olduğunu bildirmektedirler. Beath ve arkadaşlarının (107) yapmış olduğu, 74 yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada da neonatal kolestaz için en önemli risk faktörlerinin düşük gestasyonel yaş, erken TPN başlanması ve sepsis olduğu bildirilmektedir. Cao ve arkadaşlarının (108) yapmış olduğu bir meta-analiz sonucunda da sepsisin parenteral beslenme ilişkili kolestaz için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmış. Bu değerlendirmelerle paralel olarak bizim çalışmamızda da kolestaz varlığı ile klinik olarak sepsis varlığı karşılaştırıldığında; klinik olarak sepsisi olan hastalarda kolestaz sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık ($p<0,05$) (Tablo 25). Ayrıca çalışmamızda kolestaz varlığı ile kültür pozitif sepsis varlığı karşılaştırıldığında da; kültür pozitif sepsis olanlarda, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda kolestaz görüldüğünü saptadık ($p<0,05$) (Tablo 26). Sonuç olarak, literatürle aynı doğrultuda, sepsisin kolestaz riskini arttıran önemli risk faktörlerinden biri olduğu sonucuna vardık.

Chand ve arkadaşları (7) genellikle gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsiste sarılık sıklığının fazla olduğunu bildirmişlerdir. Lichtman ve arkadaşları (109) ise hem gram negatif mikroorganizmaların polisakkarit endotoksinlerinin, hem de gram pozitif mikroorganizmaların peptidoglikan-polisakkarit endotoksinlerinin karaciğer Kupffer hücrelerinden TNF-alfa ve IL-1 salınımını arttırarak hepatik inflamasyona ve fibroze yol açtığını bildirmişlerdir. Sondheimer ve arkadaşları (110) Lichtman ve arkadaşlarının bu çalışmasına dayanarak; hem gram pozitif hem de gram negatif mikroorganizmaların kolestaza neden olabileceğini bildirilmiştir. Tufana ve arkadaşlarının (111) yapmış olduğu bir çalışmada, kolestazı olan sepsis epizodu geçiren bebeklerde etken olarak %50 oranında gram pozitif bakterileri, %25 oranında gram negatif bakterileri ve %25 oranında da fungal etkenleri tespit etmişler. Çalışmamızda kan kültürü sonucunda üreyen mikroorganizma türü ile kolestaz sıklığı kıyaslandığında; gram pozitif bakteri, gram negatif bakteri veya mantar üreyen gruplarda kolestaz sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p>0,05$) (Tablo 27). Bunun sonucunda sepsise neden olabilen bakteriyel ve fungal etkenlerin, kolestaza neden olma açısından birbirlerine baskınlığı olmadığı sonucuna vardık.

Willis ve arkadaşlarının (112) 66 vaka ile yapmış olduğu bir çalışmada, parenteral

beslenme ilişkili kolestazda mortalite değerlendirilmiş. Bu çalışmada ölüm görülen hastalarda maksimum konjuge bilürubin oranı, iyileşen hastalara oranla daha yüksek bulunmuş. Sonuç olarak kolestazı olan hastalarda mortalitenin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Rafeey ve arkadaşlarının (113) 121 vaka ile yapmış olduğu bir çalışmada da neonatal kolestaz saptanan hastalarda mortalite oranı %5,8 olarak bulunmuş. Çalışmamızda mortalite durumu ile kolestaz olma durumu karşılaştırıldığında; ex olan hastalarda, taburcu olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede kolestaz sıklığının yüksek olduğunu saptadık (%21,8 vs %12,3, $p<0,05$) (Tablo 39). Bu noktadan hareketle kolestazın neonatal mortaliteye etki eden faktörlerden biri olabileceği sonucuna vardık.

Robinson ve arkadaşlarının (114) 231 yenidoğan ile yaptıkları bir çalışmada, sonradan tam enteral beslenmeye geçebilmiş kolestazlı çocuklarda, sepsis, nekrotizan enterokolit ve BPD görülme oranlarının belirgin şekilde arttığı bildirilmiş. Bizim çalışmamızda da buna paralel olarak, BPD varlığı ile kolestaz olma durumu karşılaştırıldığında; kolestaz gelişen hastalarda BPD sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık ($p<0,05$) (Tablo 31 ve 32). Ancak sepsisli olgular analiz edildiğinde ise BPD kolestazlı olgularda daha fazla olsa da istatistiksel anlamlı fark söz konusu değildi. Buradan hareketle kolestaz gelişiminde rol alan mekanizmaların BPD gelişim riskini de arttırdığı sonucuna vardık.

Hsieh ve arkadaşlarının (105) 62 TPN alan prematüre bebekle yapmış oldukları çalışmada, TPN alma sürelerinin kolestaz gelişimine etki eden en önemli faktör olduğu belirtilmiş. Çalışmamızda hastaların TPN alma süreleri ile kolestaz gelişme durumu karşılaştırıldığında; kolestaz olan hastalarda TPN alma süresinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu belirledik (Ort 6,00 gün vs 0,00 gün, $p<0,05$) (Tablo 38). Bunun sonucunda TPN alma süresi arttıkça kolestaz riskinin de buna paralel olarak arttığı sonucuna vardık.

Sira ve arkadaşlarının (115), 185 hasta ile yaptıkları neonatal kolestaz çalışmasında; biliyer atrezili ve biliyer atrezi dışı kolestazlarda TORCH enfeksiyonlarını araştırmışlardır. TORCH enfeksiyonu için bakılan IgM belirteçlerini, tüm hastalar arasında %15,7 oranında pozitif saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da kolestazı olan 95 hastanın 5'inde neden TORCH grubu enfeksiyon olarak değerlendirildi (%5,5). Hastalarımızın bir tanesinde CMV IgM pozitifliği nedeni ile Gansiklovir tedavisi başlanmıştır. Bu nedenle, literatürle

paralel olarak, TORCH enfeksiyonlarının yenidoğan kolestazı ayırıcı tanısında düşünülmesi ve ekarte edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Kuloğlu ve arkadaşlarının (116) yaptığı 50 vakalık bir seride 1 hastada neonatal kolestaz nedeni olarak galaktozemi saptanmış. Bizim çalışmamızda da galaktozemi açısından baktığımız idrarda redüktan madde pozitifliği ile değerlendirilen bir olguda, göz bulgularında eşlik ettiği vakamıza galaktozemi tanısı konulmuştur.

Tiroid hormonlarının safra atılımındaki rolü eskiden beri bilinmektedir. Korkmaz ve arkadaşlarının (117) bildirdiği prematüre bir vakada, konjenital hipotroidinin nekrotizan enterokolit benzeri bir tabloya yol açtığı ve beraberinde kolestaza neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Strand 'in bildirdiğine göre hipotiroidi, safra sekresyonunun azalmasına ve safra asiti oluşum komponentlerinde bozulmalara neden olmaktadır (118). Çalışmamızda kolestaz olanlarda neonatal hipotroidi sıklığının beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğunu saptadık ($p<0,05$) (Tablo 24).

Robinson ve arkadaşlarının (114) yaptıkları çalışmalarda, tam enteral beslenmeye geçebilmiş kolestazlı çocuklarda, sepsis ve nekrotizan enterokolit görülme oranlarının belirgin şekilde arttığı bildirilmiş. NEK'in patogenezi multifaktoriyel olarak tanımlansa da sıklıkla formula ile beslenme, hipoksik iskemik hasar, perinatal asfiksi, umbilikal kateter uygulanması, polisitemi, siyanotik kalp hastalıkları, patent duktus arteriosus (PDA), süperior mezenter arter akımını azaltıcı ilaçlar, maternal preeklampsi, şok, hipotermi, anemi, trombositoz, patolojik bakterilerle kolonizasyon, inflamatuvar mediatörler (Tümör nekroz faktör -alfa, trombosit aktive edici faktör) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (13). NEK'in erken bulguları neonatal sepsisten ayırt edilemez (2). Çalışmamızda sepsisli olgular analiz edildiğinde hastaların kolestaz ile nekrotizan enterokolit olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Çalışmamızda kolestaz varlığı mekanik ventilasyon alma süresi ve NEK varlığı ile anlamlı olarak korele idi. Önleyici önlemlerden iyi prenatal bakım, doğum salonunda uygun yaşam desteği, yoğun bakım ünitesinde uygun dolaşım ve solunum desteği, enfeksiyondan koruma, erken anne sütü ile beslenme uygulandığında hastalığın morbidite ve mortalitesinde azalma olacaktır.

Koledok kisti ve biliyer atrezi gibi safra yollarındaki anormallikler kolestaza neden olabilmektedir. (6). Çalışmamızda kolestaz tanısı alan olguların batın USG sonuçları değerlendirildiğinde 17 hastada karaciğer ve safra yolları ile ilgili patolojiler olduğunu saptadık.

Takçı ve arkadaşlarının (119) yapmış olduğu bir çalışmada; kolestazla birlikte görülen komorbiditeleri değerlendirmiş ve %10 oranında ROP görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca Bıçakcıoğlu ve arkadaşlarının (120) yapmış olduğu başka bir çalışmada bu oran %11 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 32 hafta altı olgular değerlendirildiğinde kolestaz gelişen hasta grubunda ROP sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 33). Ancak, ROP gelişimi multifaktöryel bir problem olduğundan, ROP gelişiminde belirleyici diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirildiğinde kolestaz gelişen grupta ROP daha fazla olsa da, istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 37,39).

Klinger ve arkadaşlarının (121) yapmış olduğu bir çalışmada erken başlangıçlı sepsisin ROP için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Maheshwari ve arkadaşları (122) yaptıkları çalışmada, yine sepsisin ROP gelişiminde rolü olduğunu bildirmişlerdir. Chen ve arkadaşları (123) da çalışmalarında sepsisin ROP nedeni olduğunu belirtmektedirler. Bizim çalışmamızda da sepsis varlığı ile ROP gelişme durumu kıyaslandığında; sepsis geçiren bebeklerde ROP gelişme oranını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptadık ($p<0,05$) (Tablo 33). Literatürle uyumlu olarak bu veriler sonucunda, sepsisin ROP için önemli bir risk oluşturduğu sonucuna vardık.

7. SONUÇLAR

1. Gestasyonel doğum yaşı ne kadar düşükse, hastada kolestaz görülme sıklığı o oranda artmaktadır.
2. Doğum ağırlığı azaldıkça hastalarda kolestaz görülme sıklığı artmaktadır.
3. Sepsis kolestaz açısından bir risk faktörü olup, hem klinik sepsiste hem de kültür pozitif sepsiste kolestaz görülme sıklığı artmaktadır.
4. Kan kültür sonuçlarına göre, sepsise neden olan mikroorganizma türlerinin (gram pozitif bakteriler, gram negatif bakteriler, mantarlar) kolestaza neden olma sıklıkları arasında anlamlı farklılık yoktur.
5. Neonatal hipotroidi olan hastalarda Kolestaz sıklığı artmaktadır.
6. NEK olan hastalarda Kolestaz riski artmaktadır.
7. Kolestaz gelişen olgularda BPD riski daha yüksek olup kolestaza neden olan inflamatuvar ajanların BPD gelişimine de etki edebilmesi muhtemeldir. Konu ile ilgili ileri araştırmalara gereksinim vardır.
8. Kolestaz gözlenen olgularda ROP gelişme riski daha yüksek olup etyopatogenez açısından daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.
9. TPN alma süresinin artmasıyla kolestaz görülme olasılığı artmaktadır.
10. TORCH grubu enfeksiyonlar kolestaz riskini arttırmaktadır.
11. Kolestaz gelişen hastalarda mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur. Konu ile ilgili ileri araştırmalara gereksinim vardır.

8. EKLER DİZİNİ

EK 1. Etik Kurulu Karar Formu	72
EK 2. İntihal Raporu.....	73



9. KAYNAKÇA

1. Satar M, Arısoy A. E, Çelik İ. H. Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi. 2018 Nisan 09;; p. 6.
2. Morven S Edwards, MD. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Apr 04, 2019.). .
3. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, et al. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 2018; 142. .
4. Turkish Neonatal S, Nosocomial Infections Study G. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr* 2010;52(1):50-57. .
5. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare- associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *J Pediatr Child Health* 2010;46(6):337- 342. .
6. Kathleen M Loomes, MD, Jessi Erlichman, MPH. Approach to evaluation of cholestasis in neonates and young infants. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Oct 02, 2018.). .
7. Chand N, Sanyal AJ, MD Sepsis-Induced Cholestasis. *Hepatology*, vol.45, No.1, 2007 Doi: 10.1002/hep.21480. .
8. Whitehead MW, Hainsworth I, Kingham JG. The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality. *Gut* 2001;48:409- 413. .
9. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the Newborn. In: *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 11th ed, Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (Eds), Mosby, Philadelphia 2004. p.545. .
10. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118:1207. .
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Perinatal care at the threshold of viability. ACOG Practice Bulletin #38. American College of Obstetricians and

Gynecologists. Washington DC 2002. .

12. Richard Martin, MD. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Mar 29, 2018.). .
13. American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.762. .
14. Rao SC SRMK. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2016; 12:CD005091. .
15. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, et al. Neonatal sepsis workups in infants ≥ 2000 grams at birth: A population-based study. Pediatrics 2000; 106:256. .
16. Alexander JM, McIntire DM, Leveno KJ. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. Obstet Gynecol 1999; 94:274. .
17. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant, 8th ed, Remington JS, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2016. p.217. .
18. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, et al. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. Bull World Health Organ 2015; 93:19. .
19. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. Clin Perinatol 2015;42(1):1-16, vii. .
20. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. JAMA 2008; 299:2056. .
21. Bauserman MS, Laughon MM, Hornik CP, et al. Group B Streptococcus and Escherichia coli infections in the intensive care nursery in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. Pediatr Infect Dis J 2013; 32:208. .
22. Wu JH, Chen CY, Tsao PN, et al. Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan. Pediatr Neonatol 2009; 50:88. .
23. Kuhn P, Dheu C, Bolender C, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-

- onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010; 24:479. .
24. Gottlieb SL, Newbern EC, Griffin PM, et al. Multistate outbreak of Listeriosis linked to turkey. deli meat and subsequent changes in US regulatory policy. *Clin Infect Dis* 2006; 42:29. .
 25. Okike I, Lamont R, Heath P. Do We Really Need to Worry About Listeria in Newborn Infants? *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:405. .
 26. Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and near-term previously healthy neonates. *Pediatrics* 2006; 118:874. .
 27. Gordon A, Isaacs D. Late onset neonatal Gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand: 1992-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:25. .
 28. Al Jarousha AM, El Jadba AH, Al Afifi AS, El Qouqa IA. Nosocomial multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the neonatal intensive care unit in Gaza City, Palestine. *Int J Infect Dis* 2009; 13(5): 623-8
 29. Orskov ER, Fraser C. The effects of processing of barley-based supplements on rumen pH, rate of digestion of voluntary intake of dried grass in sheep. *Br J Nutr* 1975; 34:493. .
 30. Herbst A, Källén K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstet Gynecol* 2007; 110:612. .
 31. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics* 2011; 127:817. .
 32. Soman M, Green B, Daling J. Risk factors for early neonatal sepsis. *Am J Epidemiol* 1985; 121:712. .
 33. Anand V, Nair PM. Neonatal seizures: Predictors of adverse outcome. *J Pediatr Neurosci* 2014; 9:97. .
 34. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13:711. .
 35. Kaiser Permanente neonatal early-onset sepsis calculator. Available at: <https://neonatalespsi.scalculator.kaiserpermanente.org>. .
 36. Puopolo KM, Eichenwald EC. No change in the incidence of ampicillin-resistant,

- neonatal, early-onset sepsis over 18 years. *Pediatrics* 2010; 125:e1031. .
37. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 1996; 129:275. .
 38. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006; 117:1094. .
 39. Visser VE, Hall RT. Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr* 1979; 94:635. .
 40. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, et al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics* 2010; 126:903. .
 41. Rozycki HJ, Stahl GE, Baumgart S. Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:440. .
 42. Russell GA, Smyth A, Cooke RW. Receiver operating characteristic curves for comparison of serial neutrophil band forms and C reactive protein in neonates at risk of infection. *Arch Dis Child* 1992; 67:808. .
 43. Jackson GL, Engle WD, Sendelbach DM, et al. Are complete blood cell counts useful in the evaluation of asymptomatic neonates exposed to suspected chorioamnionitis? *Pediatrics* 2004; 113:1173. .
 44. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol* 2008; 28:275. .
 45. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:803. .
 46. Malik A, Hui CP, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:511. .
 47. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, et al. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993; 92:431. .
 48. Brown JVE, Meader N, Cleminson J, McGuire W. C-reactive protein for diagnosing late-onset infection in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1:CD012126. .

49. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr* 2015; 166:1070. .
50. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011; 37:747. .
51. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis—a systematic review. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47:117. .
52. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:223. .
53. Zhou M, Cheng S, Yu J, Lu Q. Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: a metaanalysis. *PLoS One* 2015; 10:e0127170. .
54. Lynema S, Marmer D, Hall ES, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker of sepsis: impact on neonatal care. *Am J Perinatol* 2015; 32:331. .
55. Flidel-Rimon O, Galstyan S, Juster-Reicher A, et al. Limitations of the risk factor based approach in early neonatal sepsis evaluations. *Acta Paediatr* 2012; 101:e540. .
56. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51:939. .
57. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:523. .
58. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110:285. .
59. Mohan Pammi, MD,PhD. Treatment and prevention of bacterial sepsis in preterm infants >
60. Arsan, S., Korkmaz, A., & Oğuz, S. (2018). Türk Neonatoloji Derneği bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*, 53(Supp: 1), 138-150. .
61. Bakhuizen SE,DHTR,TMJ,vWAG,VDHJL,VDHDP,&MBWJ. Meta-analysis shows that infants who have suffered neonatal sepsis face an increased risk of mortality and severe complications. *Acta Paediatrica*, 2014, 103(12), 1211-1218. .
62. Koç, Esin, et al. Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği prematüre

- retinopatisi uzlaşa rehberi. Türk Pediatri Arşivi, 2018, 53.Supp: 1: 151-160. .
63. Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy--an epidemiological survey with 10 year follow up. Arch Dis Child 1985; 60:512. .
 64. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. J Pediatr 1985; 106:171. .
 65. Davis AR, Rosenthal P, Escobar GJ, Newman TB. Interpreting conjugated bilirubin levels in newborns. J Pediatr 2011; 158:562. .
 66. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64:154.
 67. Winfield CR, MacFaul R. Clinical study of prolonged jaundice in breast- and bottle-fed babies. Arch Dis Child 1978; 53:506. .
 68. Kelly DA, Stanton A. Jaundice in babies: implications for community screening for biliary atresia. BMJ 1995; 310:1172. .
 69. el-Youssef M, Whittington PF. Diagnostic approach to the child with hepatobiliary disease. Semin Liver Dis 1998; 18:195. .
 70. McLin VA, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. In: Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management, 4th, Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, et al (Eds), BC Decker, Ontario 2004. p.1079. .
 71. Kanegawa K, Akasaka Y, Kitamura E, et al. Sonographic diagnosis of biliary atresia in pediatric patients using the "triangular cord" sign versus gallbladder length and contraction. AJR Am J Roentgenol 2003; 181:1387. .
 72. Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, et al. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. Pediatr Radiol 2000; 30:69. .
 73. Kianifar HR, Tehranian S, Shojaei P, et al. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy for differentiation of neonatal hepatitis from biliary atresia: systematic review and meta-analysis of the literature. Pediatr Radiol 2013; 43:905. .
 74. Fox VL, Cohen MB, Whittington PF, Colletti RB. Outpatient liver biopsy in children: a medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23:213. .

75. Iinuma Y, Narisawa R, Iwafuchi M, et al. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infants with cholestasis. *J Pediatr Surg* 2000; 35:545. .
76. Guelrud M, Jaen D, Mendoza S, et al. ERCP in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:522. .
77. Vermillion SE, Gregg JA, Baggenstoss AH, Bartholomew LG. Jaundice associated with bacteremia. *Arch Intern Med* 1964;124:611-618. .
78. Moseley RH. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 1999;3:465-475. .
79. Trauner M, et al. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998;339:1217-1227. .
80. Hutchins G, Gollan J. Recent developments in the pathophysiology of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8:1-26. .
81. Beeson P, Brannon E, Warren J. Observations on the sites of removal of bacteria from the blood in patients with bacterial endocarditis. *J Exp Med* 1945;81:9-23. .
82. Hinshaw L, Reins D, Hill R. Response of isolated liver to endotoxin. *Can J Physiol Pharmacol* 1966;44:529-541. .
83. Szabo G. Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Clin Liver Dis* 2002;6:1045. .
84. Roelofsen H, Schoemaker B, Bakker C, Ottenhoff R, Jansen PL, Elferink RP. Impaired hepatocanicular organic anion transport in endotoxemic rats. *Am J Physiol* 1995;269:G427-G434. .
85. Ballas M, Giron J. Reversible hepatitis with *Hemophilus influenzae* sepsis. *N Y State J Med* 1982;1063-1065. .
86. Zimmerman H. Jaundice due to bacterial infection. *Gastroenterology* 1979;77:362-374. .
87. Boekhorst T, Urlus M, Doesburg W, Yap S, Goris R. Etiologic factors of jaundice in severely ill patients. *J Hepatol* 1988;7:111-117. .
88. Sherlock S. The liver in circulatory failure, diseases of the liver. In: Schiff L, Schiff ER, eds. *Diseases of the Liver*. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Company, 1993. .
89. Nadler E, Dickinson E, Beer-Stolz D, Alber SM, Watkins SC, Pratt DW, et al. Scavenging nitric oxide reduces hepatocellular injury after endotoxin challenge. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G173-G181. .

90. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Hepatocellular dysfunction occurs earlier than the onset of hyperdynamic circulation during sepsis. *Shock* 1995;3: 21-26. .
91. Wang P, Chaudry IH. Mechanism of hepatocellular dysfunction during hyperdynamic sepsis. *Am J Physiol* 1996;270(5 Pt 2):R927-R938. .
92. Nolan J. Intestinal endotoxins as mediators of hepatic injury—an idea whose time has come again. *Hepatology* 1989;10:887-891. .
93. Whiting J, Green R, Rosenbluth A, Gollan J. Tumor necrosis factor-alpha decreases hepatocyte bile salt uptake and mediates endotoxin-induced cholestasis. *Hepatology* 1995;22:1273-1278. .
94. Green R, Beier D, Gollan J. Regulation of hepatocyte bile salt transporters by endotoxin and inflammatory cytokines in rodents. *Gastroenterology* 1996;111:193-198. .
95. Bolder U, Ton-Nu HT, Schteingart CD, Frick E, Hofmann AF. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. *Gastroenterology* 1997;112:214-225. .
96. Moseley R. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8:94. .
97. Utili R, Abernathy C, Zimmerman H. Inhibition of Na⁺, K⁺-adenosinetriphosphatase by endotoxin: a possible mechanism for endotoxin-induced cholestasis. *J Infect Dis* 1997;136:583-587. .
98. Moseley RH. Sepsis-associated jaundice— comments. *Hepatology* 1996; 24:969-970. .
99. Salgia R, Becker J, Sayeed M. Altered membrane fluidity in rat hepatocytes during endotoxic shock. *Mol Cell Biochem* 1993;121:143-148. .
100. Bolder U, Ton-Nu H-T, Schteingart C, Frick E, Hofmann AF. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: Impaired uptake and secretion. *Gastroenterology* 1997;112:214-215. .
101. Chan, D. W. (2003). Hardiness and its role in the stress-burnout relationship among prospective Chinese teachers in Hong Kong. *Teaching and Teacher Education*, 19, pp.280-285. .
102. Jun Shao. Professor of Statistics, University of Wisconsin Madison. Verified email at. *Journal of the American Statistical Association* 97 (457), 193-200, 2002. .

103. Jacquemin, Emmanuel, et al. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. *The Journal of pediatrics*, 1998, 133.4: 563-567. .
104. Regaieg, Chiraz, et al. P606 Transient cholestasis in neonatal intensive care unit (about 46 cases). 2019. .
105. Hsieh, Meng-Han, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. *Pediatrics & Neonatology*, 2009, 50.5: 202-207. .
106. Venigalla, Sridevi; GOURLEY, Glenn R. Neonatal cholestasis. In: *Seminars in perinatology*. WB Saunders, 2004. p. 348-355. .
107. Beath, S. V., et al. Parenteral nutrition—Related cholestasis in postsurgical neonates: Multivariate analysis of risk factors. *Journal of pediatric surgery*, 1996, 31.4: 604-606. .
108. Cao, S., et al. Sepsis and bronchopulmonary dysplasia as potential risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a meta-analysis of retrospective studies. *Minerva pediatrica*, 2019. .
109. Lichtman SN, Wang J, Schwab JH, Lemasters JJ. Comparison of peptidoglycan-polysaccharide and lipopolysaccharide stimulation of kupffer cells to produce tumor necrosis factor and interleukin-1. *Hepatology* 1994;19:1013-22. .
110. Sondheimer, Judith M.; Asturias, Edwin; Cadnapaphornchai, Melissa. Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 1998, 27.2: 131-137. .
111. Tufano M NEGPVARFIR. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. *Acta Paediatr.* 2009 Nov;98(11):1756-61. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01464.x. Epub 2009 Aug 6. PubMed PMID: 19664101. .
112. Willis, Theresa C., et al. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2010, 34.1: 32-37. .
113. Rafeey, Mandana; Golzar, Ali; Javadzadeh, Alireza. Cholestatic syndromes of infancy. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*, 2008, 11.13: 1764-1767. .
114. Robinson, Daniel T.; Ehrenkranz, Richard A. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *The Journal of pediatrics*, 2008, 152.1: 59-62. .

115. Mostafa Mohamed S. Prevalence of Serological Markers of TORCH Infections in Biliary Atresia and Other Neonatal Cholestatic Disorders. Open Journal of Pediatrics and Child Health [Internet]. Peertechz Publications Private Limited; 2016 Dec 30;013–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.17352/2640-7612.000010>.
116. Kuloğlu, Zarife, et al. Yenidoğan kolestazı olan 50 vakanın değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2008, 51.3: 140-6. .
117. Korkmaz L AMGTDGBOYAKS. Unusual course of congenital hypothyroidism and route of the L-thyroxine treatment in a preterm newborn. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014 Sep;6(3):177-9. doi: 10.4274/Jcrpe.1383. PubMed PMID: 25241613; PubMed Central PMCID: PMC4293648. .
118. Strand O, Effects of D and L-triiodothyronine and propylthiouracil on the production of bile acids in the rat. J Lipid Res 4:305- 308, 1963. .
119. Takcı Ş, Günbey C, Yurdakök M ve ark. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde neonatal kolestaz. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 175-180. .
120. Bıçakcıoğlu, Işinsu, et al. Neonatal kolestaz: 94 olgunun geriye dönük incelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2017, 60.4. .
121. Klinger, Gil, et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. Pediatrics, 2010, 125.4: e736-e740. .
122. Maheshwari, R., et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in New Delhi. The National medical journal of India, 1996, 9.5: 211-214. .
123. Chen, Minghua, et al. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. Neonatology, 2011, 99.2: 125-132. .

10. EKLER

EK 1. Etik Kurulu Karar Formu

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yeni doğan Sepsis Ve Kolüstaz Hiykisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	242

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adresi: Köyceri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Aygır Verleşkesi - 46000 K.MARAŞ
	TELEFON	(0344)0003424
	FAKS	(0344)0003409
	E-POSTA	etik@ksu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç Dr. Sadık YURTTUTAN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ	Yok			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alıyorsa şunu)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİL CİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Görzlemsel ilaq çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaq dışı klinik araştırma	☒		
	- Dosya kullanılarak yapılan arşiv taraması			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Can ACIPAYAM
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, üyeleri ve araştırmacı her sayfaya imza atmalıdır.

Scanned by CamScanner

KAHRAMANMARAS SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

[illegible]^a: Logaritmo de Balamra

Emek Karal Başkani
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Can ACIPAYAM
İmza: 

*Not: Etik etiketler, hergün her akşamki her nefesle tene girer.

YENİDOĞANDA SEPSİS VE KOLESTAZ İLİŞKİSİ

By Zübeyde Dinçer

WORD COUNT 17648

TIME SUBMITTED

10-JUN-2020 09:42AM

PAPER ID

59965272

YENİDOĞANDA SEPSİS VE KOLESTAZ İLİŞKİSİ

ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

MATCH ALL SOURCES (ONLY SELECTED SOURCE PRINTED)

★www.journalagent.com

Internet

3%

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE MATCHES OFF

EXCLUDE
BIBLIOGRAPHY ON

11. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Bu bölümde verilen bilgilerin güncel ve ulaşılabilir olması gerekmektedir.

Adı soyadı: Zübeyde DİNÇER

Doğum tarihi:1985

Yabancı dil bilgisi: İNGİLİZCE

Görev yeri: KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

E-posta adresi: zdincer_10@hotmail.com

Telefon:05325646080

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: TC Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz:2010

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz:doktor

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz:

KSÜ TIP FAKÜLTESİ COÇUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Bu bölümde verilen bilgiler, tarih sıralamasına göre, en eski tarihliden yeni tarihliye doğru sıralanmalıdır.

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa, alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz:---

Varsa, araştırmacı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: ---

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:---

Varsa, saha görevlisi olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:---

Varsa, araştırma eczacısı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:----

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

El yazısıyla adı soyadı:

Tarih (gün/ay/yıl olarak): .../.../.....

İmza: