

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GEÇ NEONATAL SEPSİSTE TROMBOSİT VE ERİTROSİT
İNDEKSLERİ VE PROGNOZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil DOLAP

DANIŞMAN
Doç. Dr. Doğan KÖSE

ŞANLIURFA

2020

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GEÇ NEONATAL SEPSİSTE TROMBOSİT VE ERİTROSİT
İNDEKSLERİ VE PROGNOZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil DOLAP

DANIŞMAN

Doç. Dr. Doğan KÖSE

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından tarih veprotokol numarası ile ~~desteklenmiştir/desteklenmemiştir~~.

ŞANLIURFA

2020

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması ve tamamlanmasında büyük bir sabır ve anlayışla bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Doğan KÖSE' ye,

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmem ve kendimi geliştirmem açısından bana tecrübe ve bilgilerini aktaran, yol gösteren ve her konuda benden yardımlarını esirgemeyen ve iyi bir hekim olmanın öncelikle iyi bir insan olmaktan geçtiğini öğrendiğim hocalarıma,

Yıllardır beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline,

Hayatım boyunca hep yanımda olan babama, hiçbir zaman benden desteklerini esirgemeyen anneme, kardeşlerime ve sevgili eşime teşekkür eder minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Halil DOLAP

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yenidoğan Sepsisi	3
2.1.1. Tanımlar	3
2.1.2. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis	3
2.1.3. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis	4
2.1.4. Çok Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis	6
2.1.5. İnsidans	7
2.1.6. Etiyoloji	8
2.1.7. Patogenez	8
2.1.8. Risk Faktörleri	9
2.1.8.1. Maternal Risk faktörleri	10
2.1.8.2. Neonatal Risk Faktörleri	11
2.1.9. Klinik Bulgular	12
2.1.10. Tanı	13
2.1.10.1. Kan Kültürü	14
2.1.10.2. Beyin omurilik sıvı kültürü ve incelemeleri	15
2.1.10.3. İdrar kültürü	15
2.1.10.4. Trakeal Aspirasyon Kültürleri	16
2.1.10.5. Gastrik Aspiratlar	16
2.1.10.6. Vücut Yüzey Kültürleri	16
2.1.10.7. Nonspesifik Tanı ve Tarama Testleri	16
2.1.10.8. Tam Kan Sayımı Elemanları	16
2.1.10.9. Akut Faz Reaktanları	18
2.1.10.10. C reaktif protein (CRP)	18

2.1.10.11. Prokalsitonin	18
2.1.10.12. Serum Amiloid A Proteini (SAA)	19
2.1.10.13. Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein (LPB)	19
2.1.10.14. Sitokinler ve kemokinler	19
2.1.10.15. Hücre yüzey antijenleri	20
2.1.10.16. Bakteri genomlarının ölçümü	20
2.1.11. Ayırıcı Tanı	20
2.1.12. Tedavi ve yaklaşım	21
2.1.12.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsiste Tedavi	21
2.1.12.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsiste Tedavi	22
2.1.13. Prognoza etkili olan etmenler ve mortalite	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. İstatistiksel İncelemeler	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	51
8. EKLER	61
Ek-1: Etik Kurul Kararı	61
Ek-2: Turnittin Orjinallik Raporu	63

Tablo-1: Yenidoğan sepsisinin özellikleri	7
Tablo-2: Yenidoğan sepsisindeki risk faktörleri	10
Tablo-3: Yenidoğan sepsisinde genel bulgular	12
Tablo-4: Töllner Sepsis Skorlama Sistemi	14
Tablo-5: European Medicines Agency (EMA) Skorlama Sistemi	14
Tablo-6: Bebek Özellikleri Dağılımı	27
Tablo-7: Anne Özellikleri Dağılımı	28
Tablo-8: Hastalık Özellikleri Dağılımı	29
Tablo-9: Mortaliteye İlişkin Değerlendirmeler	31
Tablo-10: Mortaliteye Göre Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	35
Tablo-11: Term/ Preterm Olma Durumuna İlişkin Değerlendirmeler	39
Tablo-12: Annelerin Yaşlarına İlişkin Değerlendirmeler	39
Tablo-13: İnvaziv Girişime İlişkin Değerlendirmeler	40

KISALTMALAR VE SİMGELER

APGAR	: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
CRP	: C Reaktif Protein
ÇGBNS	: Çok Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis
DA	: Doğum Ağırlığı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBNS	: Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis
E.coli	: Escherichia Coli
EMA	: European Medicines Agency
EMB	: Eosin Methylene-Blue
EMR	: Erken Membran Ruptürü
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GBNS	: Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis
GBS	: Grup B Streptokok
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GY	: Gestasyonel Yaş
H.influenza	: Haemophilus influenza
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
ICAM	: İntersellüler Adezyon Molekülü
IL	: İnterlökin
KoNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok
K.pneumoniae	: Klebsiella pneumoniae
L.monocytogenes	: Listeria Monocytogenes
LP	: Lomber Ponksiyon
LPB	: Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsatrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmin
MPV	: Ortalama Trombosit Volümü
MON	: Monosit

NCSS	: Number Cruncher Statistical System
NEU	: Nötrofil
PCT	: Platecrit
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PLT	: Platelet
PDW	: Platelet Dağılım Genişliği
RBC	: Eritrosit sayısı
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
S.aureus	: Stafilokok Aureus
S.epidermidis	: Stafilokok Epidermidis
S.pneumonia	: Streptokok Pnomonia
S.viridans	: Streptokok viridans
SAA	: Serum Amiloid A Proteini
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
WBC	: White Blood Cell

ÖZET

Geç Neonatal Sepsiste Trombosit ve Eritrosit İndeksleri ve Prognosa Etkisi

Dr. Halil DOLAP

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş: Geç başlangıçlı neonatal sepsis infantlarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Altın standart tanı yöntemi etkenin gösterilmesine dayanmaktadır. Bununla birlikte tanıda yaşanan zorluklar araştırmacıları farklı yöntemlere yönlendirmiştir.

Amaç: Bu çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde geç başlangıçlı neonatal sepsis tanısı ile yatırılan ve tedavisi yapılan hastaların demografik özellikleri, patojen ajanlar ve hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya yenidoğan yoğun bakım ünitesinde geç başlangıçlı neonatal sepsis tanısı ile takip ve tedavi edilen 89 olgu dâhil edildi. Çalışmaya postnatal 72. saat ile 30. günler arasında ve kanıtlanmış sepsisi olan yenidoğan bebekler alındı. Olgulardan EDTA'lı mor kapaklı tüplere alınan iki ml venöz kan örnekleri otomatik kan sayım cihazı ile çalışıldı. CRP çalışması için 2 ml venöz kan örneği sarı kapaklı jelli tüp kullanılarak toplandı. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların %58.4'ü erkek, %41.6'sı kız cinsiyetteydi. Hastalarımızın yatışları sırasında %43.8'i enteral ve %56.2'si parenteral beslenmekteydi. Hastaların %37.1'ine invaziv girişim yapılmamıştı ancak, %24.7'sinde kısa binazal prong ve %25.8'inde entübasyon tüpü vardı. Olguların %27'sinde Grup B Streptokok, %27'sinde Klebsiella pneumoniae ve %22.5'inde Escherichia coli ürediği görüldü. Çalışmamızda düşük doğum ağırlıklı, preterm ve parenteral beslenen bebeklerde mortalite görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Mortalite gelişen olgularımızda hayatta kalan olgulara göre tedavinin 7. gününde eritrosit sayısı, hemoglobin değeri, hematokrit değeri, platelet sayısı ve trombosit yüzdesi anlamlı derecede

düşerken CRP değeri yükselmektedir. Ayrıca çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte mortalite gelişen hastalarımızın ortalama trombosit hacmi ve eritrosit dağılım genişliği artmaktadır. Ortalama eritrosit hacminde ise anlamlı değişim tespit edilmedi.

Sonuç: Çalışmamızda mortalite gelişen hastalarda eritrosit indekslerinden eritrosit sayısı, hemoglobin değeri ve hematokrit değeri daha düşük bulundu. Trombosit parametrelerinden de trombosit sayısı ve trombosit yüzdesi daha düşük idi. Prognozu tahmin etmede bu değerlerin kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Geç başlangıçlı neonatal sepsis, trombosit, trombosit yüzdesi, eritrosit, hemoglobin, hematokrit



ABSTRACT

Platelet and erythrocyte indices in late onset neonatal sepsis and its effect on prognosis

Halil DOLAP, MD

Spicialty Thesis, Department Of Child Health and Diseases

Introduction: Late-onset neonatal sepsis is an important health problem affecting mortality and morbidity in infants. The gold standard is diagnosed by isolating the causative agent from a normally sterile body site. However, difficulties in diagnosis have directed researchers to different methods.

Objective: In this study, it was aimed to evaluate the demographic characteristics, pathogenic agents and hemogram parameters of patients who were hospitalized and treated with the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit.

Material and Method: In this retrospective study, 89 cases who were followed up and treated with late-onset neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit were included. Newborn babies with proven sepsis between 72 hours and 30 days postnatal were included in the study. Two ml venous blood samples taken from the cases with EDTA purple capped tubes were studied with an automatic blood count device. For the CRP study, 2 ml of venous blood sample was collected using a yellow capped gel tube. NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 program was used for statistical analysis.

Results: 58.4% of the cases included in the study were male and 41.6% were female. 43.8% of our patients were fed enterally and 56.2% of them were parenteral. Invasive intervention was not performed in 37.1% of the patients, but 24.7% had short binasal prong and 25.8% had intubation tube. Group B Streptococcus was found as the causative agent in 27% of the cases, Klebsiella pneumoniae in 27% and Escherichia coli in 22.5%. In our study, the mortality rate was statistically significantly higher in infants with low birth weight, preterm and parenteral feeding. In our cases with mortality, the number of erythrocytes, hemoglobin value, hematocrit value, platelet number and platelet percentage decreased significantly on the 7th day of treatment, while the CRP value increased significantly. In addition, in our study, although not statistically significant, the mean platelet volume

and red blood cell distribution width of our patients who developed mortality increased. There was no significant change in mean corpuscular volume.

Conclusion: In our study, red blood cell counts, hemoglobin value and hematocrit value were found lower in erythrocyte indices in patients who developed mortality. Platelet counts and platecrit value were lower than platelet parameters. We hypothesized that these values can be used to predict the prognosis.

Keywords: Late-onset neonatal sepsis, platelet, platecrit, erythrocyte, hemoglobin, hematocrit



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan sepsisi, yenidoğan morbidite ve mortalitesine önemli ölçüde katkıda bulunan ve halen devam eden büyük bir küresel halk sağlığı sorunudur (1)

Başlangıç yaşına göre erken ve geç olmak üzere ikiye ayrılır. Erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS) transplental ve daha sıklıkla maternal genital yoldan olmak üzere asendan yol kaynaklı olmaktadır. Geç başlangıçlı neonatal sepsis (GBNS) ise postnatal nozokomiyal veya toplumdan köken almakta ve genellikle yaşamın 10 ile 22. günlerinde pik yapmaktadır (2-5).

1980' lerin başından bu yana, epidemiyolojik çalışmalarda obstetrik bakımdaki ilerlemeler ve Grup B Streptokok (GBS)' un neden olduğu enfeksiyonları önlemek için profilaktik intrapartum antibiyotik kullanımı nedeniyle EBNS sıklığında genel bir azalma gözlemlenmiştir. Bununla birlikte GBNS insidansı, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebeklerin hayatta kalma oranının artmasına paralel olarak artmış ve bu da GBNS patogeneğinde uzun süreli hastaneye yatış ve hayati önemi olan tıbbi müdahalelerin rolünü göstermektedir (6,7).

GBNS için düşük doğum ağırlığı (DDA), immatürite, santral kateter uygulaması, invaziv mekanik ventilasyon ve uzun süreli total parenteral beslenme, kötü hijyen koşulları ve uzun süreli yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatma risk faktörleri arasında sayılmaktadır (8,9).

Kesin tanı için altın standart yöntem, steril olması beklenen vücut sıvılarında (kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, plevral sıvı, periton sıvısı, eklem sıvısı) patojenik mikroorganizmaların üretilmesidir (10). Bununla birlikte, bu "altın standart" test yöntemi zaman alıcıdır ve gerçek enfeksiyonun kontaminasyondan ayırt edilmesindeki zorluklara atfedilebilecek yanlış pozitif ve negatif sonuçlar içermektedir (11). GBNS ile ilişkili mortalite oranı ve uzun vadeli olumsuz sonuçlar göz önüne alındığında, zamanında ve doğru bir GBNS tanısı çok önemli olmaktadır (9). Kan kültürü tekniğinin doğasında var olan sınırlamalar, GBNS tanısı için kapsamlı bir biyobelirteç araştırmasına ivme kazandırmıştır (11).

İdeal bir biyobelirteç küçük kan hacmi, yüksek hassasiyet ve özgüllük, kısa sürede sonuçlanma, yüksek pozitif ve negatif prediktif değerler ve düşük maliyet gibi kriterleri içermektedir. Şimdiye kadar birçok biyobelirteç tanımlanmasına rağmen bu kriterlerin tümünü yada çoğunu karşılayacak tek bir biyobelirteç tespit edilememiştir (12).

Otomotik cihazlarla yapılan tam kan sayımı (TKS) hızlı, ucuz ve yaygın olarak kullanılan bir tanı testidir. Bazı çalışmalarda sepsis değerlendirmesi için hastaların %99' undan TKS yapıldığı ifade edilmiştir (13).

Hematolojik değişiklikler yenidoğanlarda sepsis ve enfeksiyon sırasında sık görülür ve bir yandan tanı işareti olarak, diğer yandan prognostik bir işaret olarak kullanılmaktadır (14).

Bu çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde GBNS tanısı ile yatırılan ve tedavisi yapılan hastaların demografik özellikleri, üreyen patojenler, tedavinin başlangıcında ve 7.gününde bakılan TKS parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Sepsisi

2.1.1. Tanımlar

Yenidoğan sepsisi; yaşamın ilk 28 gününde tüm sistemi ilgilendiren enfeksiyon bulguları ve bakteriyemi ile tarif edilen ve kan kültüründe spesifik etkenin gösterildiği bir klinik sendromdur (15,16). Tanı ve tedavisindeki tüm ilerlemelere karşın halen yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en önemli nedenlerinden birisidir (17). Klinik olarak sepsisten şüphelenilen yenidoğanların çoğunun kan kültürlerinde patojenlerin izole edilememesi ve enfeksiyon odağının bulunamaması yenidoğan sepsisinde klinik ve laboratuvara dayalı tanımlamaların doğmasına neden olmuştur (18). Yenidoğanda klinik bir belirti olsun ya da olmasın risk faktörleri bulunması ya da izlemde sepsis düşündüren klinik bulgu görülmesi şüpheli sepsis olarak adlandırılmaktadır. Patojenin izole edilemediği, fakat klinik ve laboratuvar bulgularıyla sepsisin dışlanamadığı durumlar ise klinik sepsis olarak adlandırılmıştır. Patojenin izole edildiği durum ise kanıtlanmış sepsis olarak adlandırılmıştır (16)

Yenidoğan sepsisi bulguların ortaya çıkış zamanına göre EBNS ve GBNS olarak ikiye ayrılır (19,20).

EBNS yaşamın ilk 3 gününde ortaya çıkarken GBNS yaşamın 4-30. günlerinde ortaya çıkan sepsistir. Günümüzde özellikle ÇDDA bebeklerin hayatta kalabilmesi ve hastanede uzun süre yatmasına bağlı olarak postnatal 30. günden taburcu olana kadar geçen sürede gelişen sepsisi tanımlamak içinse çok geç başlangıçlı sepsis (ÇGBNS) terimi kullanılmaktadır (16,21).

2.1.2. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Yaşamın ilk 72 saati içerisinde genellikle anneden bebeğe vertikal geçişle meydana gelmekte olan EBNS hızlı seyirli, multisistemik tutulumludur. Sıklıkla pnömoni ile birlikteliği mevcuttur. Geç başlangıçlı neonatal sepsise göre mortalitesi daha yüksek olup genellikle intrapartum bir komplikasyon eşlik eder (21).

EBNS' ye en sık neden olan patojenler GBS ve escherichia coli (E.coli)' dir (22,23). *Listeria monocytogenes* (*L.monocytogenes*), stafilokoklar ve diğer gram negatif enterik basiller daha az sıklıkla görülen patojenlerdir. Miadında doğan bebeklerde GBS (%73) sık görülürken prematüre yenidoğanlarda ise E.coli (%81) daha sık izlenmektedir(24) Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, EBNS'de GBS'lerin en sık görülen etkenler arasında yer almadığı, klebsiella türleri ve stafilokok epidermidisin (*S.epidermidis*) daha sık görüldüğü gösterilmiştir(25).

2.1.3. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Doğum komplikasyonlarıyla ilişkisi daha az olan GBNS yaşamın 4–30. günleri arasında görülür. Doğum sırasında anneden vertikal yolla bulaşabildiği gibi sıklıkla doğumdan sonra kontamine eşyalar, insanlarla temas veya hastaneden bulaşır. GBNS, EBNS'ye göre mortalitesi daha düşüktür (26).

GBNS' de patojen etken maternal ya da çevresel kökenli olup daha yavaş klinik seyir izlemekte ve fokal enfeksiyonlar daha sık görülmektedir (27). Fokal enfeksiyonlarda GBNS sıktır ve orta kulak iltihabını, pnömoniye, yumuşak doku enfeksiyonlarını, idrar yolu enfeksiyonlarını, septik artrit, osteomyeliti ve peritoniti içermektedir. Çok az bebek belirgin meningeal belirtilere sahiptir ve erken tanı için yüksek şüphe endeksi ve serebrospinal sıvı muayenesi gerekmektedir (8).

Prematürite ve uzamış yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışları GBNS'nin yaygın nedenleri arasında yer alır (28). Enfeksiyonun kaynağı ya nozokomiyal ya da toplumdaki kazanılmıştır. Bunların büyük çoğunluğunu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Kötü hijyen, DDA, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatma, kötü göbük bakımı, prematürite, biberonla beslenme, invaziv girişimler, cilt enfeksiyonları, mekanik ventilatöre bağlanma ve besin aspirasyonu GBNS gelişmesine neden olan risk faktörleri arasında sayılmaktadır (8)

GBNS' de sebep olan organizmalar coğrafyaya göre değişkenlik gösterebilmektedir. GBNS' de gelişmiş ülkelerde en sık görülen patojen mikroorganizmalar %53,2-77,9 oranında koagülaz negatif stafilokoklardır (KoNS). Bunların da başında *S.epidermidis* yer almaktadır. Bunun sebebi düşük gebelik haftası ve DDA riskli popülasyonun fazla olması ve uygulanan invazif işlemlerin sayıca artmasıdır. Gram negatif basillerin (*E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* türleri) ön planda olduğu ülke ve klinikler mevcut olmakla birlikte stafilokok aureus (*S.aureus*) ve candida türlerinin majör etken olduğu üniteler de vardır (9,23,29).

Orta ve düşük gelirli ülkelerden toplum kökenli enfeksiyonlar hakkında sınırlı veri bulunmakla birlikte GBNS'lerin çoğu klebsiella türleri diğer gram-negatif enterik basiller ve S.aureus' a bağlıdır. S.aureus, GBS, S.pneumonia, tifoidal olmayan salmonella türleri GBNS'in yedi günlükten daha büyük bebeklerdeki en sık saptanan patojenlerdir(27).

Türkiye'den çok merkezli bir çalışma, kan kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmaların klebsiella türleri (yedi merkez), serratia türleri (üç merkez) ve KoNS (üç merkez) olduğunu ortaya çıkarmıştır (20). İdrar yolu enfeksiyonları çoğunlukla ilk 72 saatte ortaya çıkmaz ve bu nedenle EBNS'in değerlendirmesinin bir parçası olarak suprapubik mesane aspirasyonu veya idrar kateterizasyonu rutin olarak yapılmamaktadır. Bununla birlikte, idrar yolu enfeksiyonları ileri yaşta ve erken doğmuş bebeklerde sık görülür ve GBNS'de idrar, sepsis kaynağı olarak düşünülmelidir (30).

Dünyada GBNS insidansı 501-750 gram arasında %51,2 oranında, 1500 gram altı yenidoğanlarda %15-25 oranında görülürken, 2500 gram ve üzerinde doğan bebeklerde ise %1,6 olarak raporlanmıştır (26). Ülkemizden yapılan çalışmalarda ise GBNS insidansı %6,4-14,1 oranında iken ölüm %0-75 arasında bildirilmiştir (31,32).

GBNS' de ölüm oranları son zamanlarda %30-40'lardan %5-10'lara gerilemiş olmakla birlikte bu oranlar prematüre doğan bebeklerde daha yüksek olabilmektedir (32).

Yenidoğan sepsisinin progresinin hızlı olması ve mortal seyretmesi nedeniyle GBNS tanısının erken konulması gerekmektedir (28). Günümüzde GBNS tanısı, ayrıntılı bir fizik bakının yanında yardımcı laboratuvar tanı yöntemlerine dayanmaktadır. Kan kültüründe etken patojenin üretilmesi kesin ve altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (33).

GBNS' de özellikle ÇDDA prematüre yenidoğanlarda doğum sonrası çevresel kaynaklı olarak oluşur. Uzamış hastane yatışı, mekanik ventilasyon, invaziv girişim ve cihaz uygulanması GBNS için predispozan faktörlerdir. GBNS' nin doğru yönetimi hayatta kalma oranlarını arttırmıştır. Ayrıca yenidoğanların tam gelişmemiş immün sistemleri bu bebekleri özellikle enfeksiyonlara duyarlı hale getirmektedir (15,16,31).

İmmün disfonksiyon ve prematüre bebeklerde transplasental olarak edinilmiş maternal IgG antikorlarının bulunmaması enfeksiyon riskini artırabilir (34).

Yaşamın ilk 3 ayında fagositler, doğal öldürücü hücreler, antijen sunan hücreler ve tamamlayıcı sistem dâhil olmak üzere doğuştan gelen bağışıklık sistemi patojenlere karşı bir savunma sağlar. Nötrofillerin (NEU) azalmış fonksiyonu ve düşük konsantrasyonlarda immünoglobulin, erken doğmuş bebeklerin invaziv enfeksiyona yatkınlığını artırır. Bebekler yaşlandıkça, immun sistemi henüz gelişmediğinden patojenik olabilecek çevresel organizmalara maruz kalırlar. Hastane personeli, aile üyeleri, beslenme kaynakları ve kontamine ekipmanlarla temasın tümü patojene maruz kalma riskini artırır. El kontaminasyonu, hastaneye yatırılan bebeklerde en sık görülen doğum sonrası enfeksiyon kaynağı olup, el hijyeninin öneminin altını çizmektedir (35).

Toplum kökenli GBNS tedavisinde mutlaka antibakteriyel ajanlar kullanılmalıdır. Tedavide ampisilin eşliğinde gentamisin veya sefotaksim gibi 3. kuşak sefalosporin kombinasyonu 7-10 gün süreyle önerilmektedir. Hastane kaynaklı GBNS'nin tedavisi ise yenidoğan yoğun bakımlarda daha sık görülen etkenlere ve antibiyotik duyarlılıklarına göre düzenlenmelidir. Vankomisinle birlikte bir aminoglikozit (gentamisin ya da amikasin) veya 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim vs) grubu başlanmalıdır. 10-14 günlük tedavi süresi yeterli olmaktadır. Çoklu ilaç dirençli gram negatif yenidoğan sepsis tedavisinde antibiyogram sonucuna göre bir aminoglikozit (genellikle amikasin) grubuyla birlikte piperasilin/tazobaktam, seftazidim veya karbapenem başlanmalıdır. Amfoterisin B mantar enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçilecek ilaçtır. Son yıllarda daha sık görülen vankomisin direnci olan gram pozitif mikroorganizmaların tedavisinde linezolid kullanılmaktayken, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, enterobakter türleri gibi Gram negatiflerin tedavisinde ise kolistin kullanılmaktadır (36).

2.1.4. Çok Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Yenidoğan bebeklerde ilk bir aydan sonra görülür ve genellikle etken olarak candida türleri ve KoNS görülmektedir. Genellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki ÇDDA prematüre yenidoğanlarda görülür. Sıklıkla yapılan girişimsel işlemler ve lipid infüzyonu gibi hazırlayıcı etkenler de söz konusudur (16,23). Yenidoğan sepsisinin özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Yenidoğan sepsisinin özellikleri (16).

Özellik	Risk faktörü	Geçiş yolu	Klinik özellik	Ölüm	Etkenler
Erken başlangıçlı	Sıklıkla var	Vertikal, genellikle anne genital kanalından	Fulminan seyirli	%5-20	GBS, KoNS, S.aureus, L.monocytogenes, E.coli, Viridan streptokoklar, Enterokoklar Haemophilus influenzae, Klebsiella
Geç başlangıçlı	Genellikle yok	Vertikal ya da postnatal çevreden	Çoklu organ tutulumlu Sinsi ya da akut	%5	Pseudomonas, E.coli, KoNS, Candida, Enterokoklar, GBS, Klebsiella, L.monocytogenes, S. Aureus
Çok geç başlangıçlı	Değişken	Çevreden	Fokal enfeksiyon Menenjit sık Sinsi	Düşük	Pseudomonas, E.coli, Klebsiella, Enterokoklar, L. Monocytogenes, GBS, KoNS, S. Aureus, Candida

GBS: Grup B Streptokok, **E.coli:** Escherichia coli, **L.monocytogenes:** Listeria monocytogenes, **KoNS:** Kuagülaz negatif stafilokok, **S.aureus:** Stafilokok aureus

2.1.5. İnsidans

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre yıllık çocuk ölümlerinin %36'sı enfeksiyon kaynaklıdır. Sosyoekonomik olarak düşük olan ülkelerde bu oran daha da artmaktadır. İnvaziv enfeksiyonlar yılda 1,4 milyondan fazla neonatal ölüme sebep olmaktadır. Sepsise bağlı ölümler çoğunlukla tanı konulmasında gecikme ve uygun antibiyotik tedavisinin ivedilikle başlanmamasından dolayı gerçekleşmektedir (37). Bunun yanında zamanında ve uygun şekilde antimikrobiyal tedaviye rağmen neonatal sepsiste vakaların %39'u ölümle veya majör sekelle sonuçlanmaktadır (29).

Neonatal sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1-8,1 aralığında bildirilmekte ve gelişmiş ülkelerde bu oranlar daha düşük olabilmektedir (38). EBNS 2500 gram üzerinde doğan 1000 canlı yenidoğanda 0,57 iken 401-1500 gram arasında doğanlarda 10,96 olarak raporlanmıştır (24). GBNS

insidansı ise 501-750 gram arasında %51,2, 1500 gram altı bebeklerde %15-25 arasında saptanırken 2500 gram üzerinde %1,6 olarak bildirilmiştir (9). Ülkemizde ise GBNS insidansı %6,4 ile % 14,1 arasında değişmekte olup % 75' lere kadar değişen mortalite oranları bildirilmiştir (31,32). Mortalite oranları son zamanlardaki gelişmelere bağlı olarak %30-40'lardan %5-10'lara gerilemiştir (39).

2.1.6. Etyoloji

EBNS' ye en sık izole edilen patojenler E.coli ve GBS'dir. Bu bakteriler genellikle maternal rektovajinal floradan kazanılır. GBS, EBNS etkeni olarak ülkeler arasında farklı sıklıkta görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde vajinal, rektal ya da hem rektal hem vajinal GBS kolonizasyonu gebelerin %15-40'ında olduğu bildirilmiştir (29).

Gelişmekte olan ülkelerde EBNS'de en fazla izole edilen etkenin Klebsiella türleri olduğu, S.aureus ve E.coli'nin bunu izlediği, GBS'lerin oranının daha düşük olduğu ve EBNS'de gram negatif bakterilerin gram pozitif bakterilere oranının 2:1 olduğu bildirilmiştir (40). Grup A, C ve G streptokoklar, Streptokok viridans (S.viridans), enterokoklar, Streptokok pneumoniae (S.pneumoniae), Haemophilus influenza (H.influenza), L.monocytogenes daha az görülen patojenlerdir. S. aureus, klebsiella ve enterobakter türleri, KoNS, EBNS'in nadir etkenleri arasında bulunurlar (16). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, EBNS' de GBS'lerin en sık görülen etkenler arasında yer almadığı, klebsiella türleri ve S. Epidermidisin sık görüldüğü gösterilmiştir (25).

Gelişmiş ülkelerde GBNS etkeni olarak S. epidermidis ve KoNS %53,2-77,9 oranında en sık görülen mikroorganizmalardır. E.coli, klebsiella, pseudomonas türleri gibi gram negatif çomakların ön planda olduğu ülke ve klinikler mevcuttur (16,41). S.aureus ve Enterokoklar GBNS'nin başlıca etkenlerindendir (23,9). Klebsiella, pseudomonas ve enterobakter türleri gibi gram negatif bakteriler, GBS'ler, L.monocytogenes, Candida ve Aspergillus GBNS'ye neden olabilir. Ülkemizde de GBNS'de en sık izole edilen patojen KoNS'lardır. GBNS'nin azaltılmasının başlıca yolu nozokomiyal enfeksiyonların kontrolü ve önlenmesi olarak bildirilmektedir (18).

2.1.7. Patogenezi

Yenidoğan sepsisin patogenezi birden fazla faktör rol almaktadır. Bunlar intrauterin ve ekstrauterin çevre, konağa ait etmenler ve patojene ait özelliklerdir. Yenidoğan bebeklerin hücresel,

humoral ve fagositik sistemdeki immatürasyon sepsise yatkınlık sağlar. Bunların dışında asfiksi, asidoz, hipoksi ve metabolik dengesizlikler yenidoğan konakçı savunmasını bozmaktadır (42).

Yenidoğandaki immun savunmadaki yetersizliklere ek olarak enfektif patojenlere karşı fiziksel savunmada da yetersizlik mevcuttur. Yenidoğan derisi özellikle prematürlerde çok ince ve zayıf olduğundan kolaylıkla hasara uğrayabilmekte ve enfekte olabilmektedir. Göbek kordonunun düşmesiyle birlikte oluşan nekrotik doku patojen mikroorganizmaların yerleşmesi için uygun bir çevre oluşturmaktadır (43,44).

Sepsis, vücuda giren mikroorganizma ve konağın immün, inflamatuvar ve koagülasyon cevabı arasındaki karmaşık ilişkiden kaynaklanmaktadır. İnflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve bunların sekonder mediatörleri koagülasyon ve kompleman kaskadını aktifleştirerek prostaglandinler, lökotrienler, proteazlar ve oksidanların üretilmesine sebep olmaktadır (45). Yenidoğan sepsisinin etyopatogeneze yönelik yapılan çalışmalarda inflamasyon sırasında akut faz reaktanlarının arttığı ve bu artış öncesinde çeşitli kemokin ve sitokinlerin salındığı gösterilmiştir. Enfekte olan yenidoğanlarda yüksek IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α konsantrasyonları tespit edilmiştir. Artmış solubl IL-2 reseptörü bakteriyemiye tanımlamak için kullanılabileceği ileri sürülmüştür (46).

İnflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-15, IL-18), büyüme faktörleri (IL-3, koloni stimüle edici faktörler) ve bunların sekonder mediatörleri (nitrik oksit, tromboksan, lökotrienler, trombosit aktive edici faktörler, prostaglandinler, komplemanlar) koagülasyon ve kompleman kaskadını aktifleştirerek prostaglandinler, lökotrienler, proteazlar ve oksidanların üretilmesine sebep olmaktadır (45).

2.1.8. Risk Faktörleri

EBNS için tanımlanmış risk faktörleri mevcuttur. Yenidoğan bebekte bu risk faktörlerinin birden çok olması sepsis ihtimalini daha da arttırır. EBNS riskini arttıran başlıca faktörler prematüritelik, DDA (doğum ağırlığının 2500 gramdan az olması), ÇDDA (doğum ağırlığının 1500 gramdan az olması), korioamnionit, erken membran rüptürü (EMR) ve doğum kanalının GBS' ler ile kolonizasyonu olarak sayılabilir. Çoğul gebelik, Fetal distres, düşük APGAR skoru ve yenidoğan canlandırması EBNS riskini arttırırken; sık kan örnekleri alınması, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyonla solunum desteği, idrar sondası gibi invaziv girişimler, yetersiz anne sütü ile beslenme, uzun süre parenteral beslenme, mide asiditesinin azalması, cerrahi girişim ihtiyacı özellikle GBNS riskini arttırmaktadır (16,18).

GBNS' de sıklıkla gebelikle ilgili risk veya komplikasyon yoktur, bebeklerin çoğu matürdür. GBNS riskini artıran ana faktörler hastanede takip sırasında uygulanan sık kan örneği alınması, endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulamaları, santral veya periferik vasküler kateter kullanımı ile ve uzun süreli parenteral beslenme, transkütanöz oksijenasyon izlemi, orogastrik beslenme sondası takılması gibi invaziv işlemlerdir (47). Preterm bebeklerin gelişmekte olan immun sistemleri ve neonatal yoğun bakımla ilişkili olan ilave risk faktörleri (uzun süreli santral kateterlerin takılması gibi) olduğundan ÇDDA bebekler daha yüksek enfeksiyon riski altındadır (48). Ek olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması dirençli patojenler ile enfeksiyon ve sepsis riskini artırır. Bu nedenle özellikle hastanede tedavi ve takip edilen ÇDDA ve DDA prematüre bebeklerde GBNS olasılığı da fazladır (47).

Nozokomiyal enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan faktörler ise yoğun bakımda takip ediliyor olmak, enteral beslenememek, anne sütü alamamak, kalıcı kateter varlığı, parenteral beslenme olarak sayılabilir (48). Yenidoğan sepsisindeki risk faktörleri Tablo-2' de özetlenmiştir.

Tablo-2: Yenidoğan sepsisindeki risk faktörleri (49).

Maternal Risk Faktörleri	Neonatal Risk Faktörleri
Erken membran rüptürü	Prematürite ve Düşük Doğum Ağırlığı
Koryoamniyonit	İntrapartum ve Postpartum Yapılan Girişim ve Uygulamalar
Grup B Streptokok ile kolonizasyon	Cinsiyet
Maternal ateş	
İdrar yolu enfeksiyonu ve asemptomatik bakteriüri	

2.1.8.1. Maternal Risk Faktörleri

EMR; doğum eyleminin başlamasından en az bir saat önce fetal zarların yırtılmasıyla fetus ve dış ortam arasındaki membranın ortadan kalkması olarak tanımlanabilir (50). Eğer membranların açılma süresi ile doğum arasındaki süre 24 saatten (hatta 18 saatten) daha uzun ise yenidoğan için sepsis riski oluşturur (22,23).

Koryoamniyonit; neonatal sepsis için major risk faktörüdür ve koryoamniyonit varlığında sepsis in utero başlayabilir. Koryoamniyonit ve EMR birlikteliği yenidoğan sepsisi riskini 4 kat artırmaktadır (23).

Annenin GBS kolonizasyonu; yenidoğan sepsisi için risk faktörüdür (23). GBS, ülkeler arasında farklı sıklıklarda EBNS etkeni olduğu bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde vajinal, rektal ya da hem rektal hem vajinal GBS kolonizasyonu gebelerin %15-40'ında olduğu bildirilmiştir (29). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu sıklık %2-7 olarak bildirilmiştir (18,31).

Maternal ateş; 37,5 °C üzerinde olduğunda sepsis riski 4 kat artarken 38°C üzerine yükseldiğinde ise 10 kata kadar artabilmektedir (51). Doğum eyleminden önce ya da doğum eylemi sonrasındaki 24 saat içinde annede ateş olması büyük olasılıkla EBNS' ye neden olan GBS veya E. coli gibi mikroorganizmalara bağlı koryoamniyonit, bakteriyemi veya endometritin göstergesi olabilir (34,52)

Annede üriner sistem yolu enfeksiyonu; neonatal sepsis riskini artırır. Asemptomatik bakteriüri ise erken doğum riskini artırarak neonatal sepsis ve enfeksiyon riskini artırır (23). Cinsel yolla bulaşan hastalıkların olması, üriner sistem anomalileri, gebelik öncesi var olan kronik hastalıklar, malnutrisyon, annede preeklampsi, HELLP sendromu, hipertansiyon, polihidroamnioz, çoğul gebelik maternal risk etmenleri arasında yer alır(53).

2.1.8.2. Neonatal Risk Faktörleri

Prematürite ve DDA; sepsis riskini artıran ana faktördür. Prematürite ve DDA olan yenidoğanlarda sepsis riski term yenidoğanlara göre 3-10 kat yükseltmiştir. Bu durum plasental yolla anneden bebeğe geçebilen IgG yapısındaki antikorların yetersizliği ve bebeğin gelişmemiş immun sistemi ile ilişkilidir. EBNS 2500 gram üstünde 1000 canlı doğumda 0,57 iken 401-1500 gram arasında 1000 canlı doğumda 10,96 olarak bildirilmiştir (24,54). GBNS insidansı ise 501-750 gram arasında %51,2, 1500 gram altı yenidoğanlarda %15-25 arasında saptanırken, 2500 gram üzerinde %1,6 olarak bildirilmiştir (9).

Perinatal yapılan işlemler; uzamış hastanede kalış süresi, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bir hemşirenin baktığı bebek sayısının fazla olması, entübasyon tüpü, intravasküler kateter yerleştirilmesi, ventriküloperitoneal şant kullanılması, kontamine parenteral mayiler, lipid

solusyonları enfeksiyon riskini arttırır (21). Formül mamayla beslenme de enfeksiyonlara yatkınlık yaratabilir.

Cinsiyet; miadında doğan erkek bebeklerde sepsis insidansı, kız bebeklerden dört kat daha fazla olarak bulunmuştur (55).

2.1.9. Klinik Bulgular

Neonatal sepsiste belirti ve bulgular genellikle nonspesifiktir ve çok değişkendir. Sepsisin erken dönem belirtileri aktivitenin azalması, genel durum bozukluğu ve iyi emmeme gibi nonspesifik bulgulardır. Daha belirgin bulgular apne, solunum sıkıntısı, takipne, letarji, ateş ya da hipotermi, sarılık, kusma, ishal, peteşi ve skleremdir. Bonadio ve arkadaşlarının en güvenilir sepsis kriterini bulmak için yaptıkları çalışmada, periferik perfüzyon ve solunum durumundaki değişikliklerin, ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan bebekleri en iyi şekilde tanımladıkları bulunmuştur (30,56). Menenjitin eşlik ettiği sepsiste ise, en sık huzursuzluk, uykuya eğilim, tonus artışı veya tonus kaybı, emmeme, konvülziyon, apne ve fontanel kabarıklığı gibi fizik muayene bulgularıyla karşılaşılır (56).

Taşikardi, takipne, hipertermi ve lökositoz ile karakterize sistemik inflamatuvar yanıt en sık enfeksiyonla tetiklenmesine rağmen, doğumu takip eden erken dönemde; travmatik doğum, ağır perinatal asfiksi, doğumsal metabolik hastalıklar, cerrahi girişimler gibi inflamatuvar medyatör salınımına neden olan durumlarla da aktive olmaktadır. Bu gibi durumlar aynı zamanda proinflamatuvar yolağı takip ederek septik şokla sonuçlanmaktadır (57). Yenidoğan sepsisinde sistematik bulgular Tablo-3'te özetlenmiştir.

Tablo-3: Yenidoğan sepsisinde genel bulgular (24).

Sistem	Bulgular
Genel	Bozulmuş genel durum, soluk görünüm, hipo-hipertermi, ödem, aktivitede azalma, beslenme zorluğu
Kardiyovasküler	Bradikardi/taşikardi, hipotansiyon, siyanoz
Pulmoner sistemi	Apne, dispne, hırıltı, burun kanadı solunumu, retraksiyonlar, takipne
Deri	Solukluk, abse, sklerema, selülit, kutis marmoratus, omfalit, hiperemi, impetigo
Gastrointestinal	İshal, hemotokezya, batında şişlik, kusma, hepatomegali, gastrik rezidü
Santral sinir sistemi	Huzursuzluk / letarji, tremor, konvülsiyon, zayıf spontan hareketler, düzensiz solunum paterni, fontanel kabarıklığı, tiz sesle ağlama, tonus değişikliği
Metabolik	Metabolik asidoz, hiperglisemi, hipoglisemi
Hematolojik	Sarılık, splenomegali, peteşi, purpura, kanama

2.1.10. Tanı

Yenidoğan sepsisin tanısında karşılaşılan en önemli güçlük, klinik bulguların silik olmasıdır. Tanının erken konulması hem bebeğin hayatta kalması ve hem de yeti kaybının önlenmesi açısından önemlidir. Tanıda altın standart kan kültüründe patojenin izole edilmesidir. Yenidoğan sepsisinde kan kültürünün duyarlılığı %50-80'dir. Ancak birçok faktöre bağlı olarak tüm olgularda patojenin izole edilmesi zordur. Kan kültüründe üremeler çoğunlukla ilk 24-48 saatte olur. Yeterli kan hacminin en az 1 ml olması gerektiği bildirilmiştir. Yenidoğan sepsisinde kan kültüründe üreme olması sepsis tanısını koydururken üremenin olmaması sepsis tanısını dışlamamaktadır. Bu nedenle kan kültürüne ek olarak tanıda yardımcı olacak klinik ve laboratuvar bulgularına dayanan destekleyici tanısal metodlar geliştirilmiştir (16,58,59).

Yardımcı tanı yöntemleri olarak çeşitli hematolojik parametreler (total beyaz küre sayısı (WBC), NEU sayısı, immatür NEU/total NEU oranı) ve akut faz reaktanları kullanılmaktadır. Akut faz reaktanları olarak prokalsitonin, serum amiloid A, C reaktif protein (CRP), lipopolisakkarit bağlayıcı protein ve mannoz bağlayıcı lektin sayılabilir. Yenidoğan sepsisi sırasında akut faz reaktanlarından önce yükseldiği gösterilmiş olan sitokin ve kemokinler bulunmaktadır. Bunlar arasında IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , solubl IL-2 reseptörü sayılabilir (46).

Klinik olarak sepsis düşünülen hastada kan kültüründe üreme olmazsa tedavi klinik sepsis tanısı kriterlerine göre yapılmalıdır. Sepsis tanısında kullanmak üzere bir takım klinik bulgu ve laboratuvar parametrelerinin kullanıldığı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Töllner (Tablo-4) ve European Medicines Agency (EMA)(Tablo-5) gibi skorlamalar bunlardan bazılarıdır. Klinik ve laboratuvar bulgulardan en az ikisinin varlığında klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir (60).

Tablo-4: Töllner Sepsis Skorlama Sistemi (61).

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin*
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Var	Belirgin	
Bradikardi, Apne	Yok	Var		
Respiratuvar distres	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	>4 cm		
GİS bulgusu	Yok	Var		
WBC sayısı	Normal	Lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin*
Trombositopeni	Yok		Var	
Metabolik asidoz	Normal	>7,2	<7,2	

* 4 puan verilir (Toplam puan <5 Sepsis yok, 5-10 Sepsis olasılığı, > 10 Sepsis)

Tablo-5: European Medicines Agency (EMA) Skorlama Sistemi (62).

Klinik Bulgular
Vücut ısısı: >38,5 veya <36 °C olması veya ısı düzensizliği
Solunumsal: Apne, takipne, artmış oksijen veya ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi, idrar çıkışı <1 ml/kg/s, hipotansiyon, bozulmuş periferik perfüzyon
Gastrointestinal: Beslenme intoleransı, emmede azalma, abdominal distansiyon
Laboratuvar bulguları
WBC sayısı <4000 /mm ³ veya >20.000/mm ³
İmmatür/total NEU oranı ≥0.20
Trombosit sayısı <100.000/mm ³
CRP >15mg/L (1.5mg/dl) veya prokalsitonin ≥2 ng/ml
Kan şekeri izlemi (en az 2 kez):
Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mmol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dl veya 2.5 mmol/L)
Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mmol/L

Puanlama: Klinik ve laboratuvar bulgulardan en az ikisinin varlığında klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir.

2.1.10.1. Kan Kültürü

Kan kültüründe etkenin üretilmesi sepsis tanısı için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Kan kültürünün duyarlılığı yaklaşık %50-80'dir (23,40). Kültür için uygun şartlar sağlandıktan sonra alınan, en az 0,5-1 ml kan yeterli olmaktadır. Düşük düzey bakteriyemi varlığında, 0,5 ml'den daha az alınan kan örnekleri ile hazırlanan kültür ortamında üreme olmayabilir (22). Bu nedenle pozitif kan kültürü tanı koydurur, ancak negatif kan kültürü sepsisi dışlamaz. Kan kültürü alınmadan önce bebeğin antibiyotik tedavisi altında olması, maternal antibiyotik kullanımı, yetersiz kan örneği, bakteri yoğunluğunun düşük olması, yenidoğanlarda

özellikle enfeksiyonun erken safhasında bakteriyeminin geçici ve kısa süreli olabilmesi, etken mikroorganizmanın kan kültüründe üremesini engelleyebilmektedir. Sepsisi düşündüren klinik bulguları olan ancak kan kültüründe üreme olmayan bir bebekte, tedavi klinik sepsis kriterlerine göre yapılmalıdır (16,51).

2.1.10.2. Beyin Omurilik Sıvı Kültürü ve İncelemeleri

Bakteriyel sepsisli yenidoğanların %20-25' ine menenjit eşlik eder, ancak bu olguların yaklaşık 1/3'ünde kan kültüründe bakteri izole edilemez (18). Sepsis belirtileri nedeni ile antibiyotik başlanan her bebekten, tedavi öncesinde kan kültürüyle birlikte beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültürü alınması önerilmektedir. Kan kültüründe üreme olmuş ve antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan bebeklerde de lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır (16).

LP ile alınan BOS örneğinde kültür ile mikroorganizma üretilmesi yanında, BOS gram boyaması yapıp etkenin gram negatif veya pozitif olduğu saptanabilir. Ayrıca, BOS' ta hücre sayımı, hücre tipi tayini, biyokimyasal inceleme yapılabilir. BOS değerlerinin yorumlanması, yenidoğanda normal aralıklarının geniş olması nedeniyle güç olabilmektedir. Enfekte olmayan bir yenidoğanda BOS protein düzeyi 84 ± 45 mg/dl, glukoz düzeyi 46 ± 10 mg/dl ve WBC sayısı preterm için 25 hücre/mm³, term için 22 hücre/mm³ bulunmuştur. LP işlemi travmatize olursa, bakteriyemi nedeniyle düşük de olsa BOS' un kontaminasyonu riski vardır. LP öncesi antibiyotik başlanmış, beyin apsesi ya da Mycobacterium hominis, Ureaplasma urealyticum, Bacteroides fragilis, Enterovirüs veya Herpes simplex virüs ile enfeksiyon varsa, kültür negatif menenjit söz konusu olabilir (30).

2.1.10.3. İdrar kültürü

EBNS' de idrar kültüründe üreme olması üriner sistem enfeksiyonundan daha çok bir bakteriyemi gösterir. Yaşamın ilk 3 gününde pozitif idrar kültürü oranı düşük olduğundan bu dönemde idrar kültürü alınması önerilmemektedir. Buna karşı GBNS' nin primer odağı üriner sistem olabileceğinden, GBNS düşünülen hastalarda üretral kateterizasyon veya suprapubik mesane aspirasyonu ile idrar kültürü alınması önerilmektedir (22,23).

2.1.10.4. Trakeal Aspirasyon Kùltürleri

Yeni başlayan respiratuvar sistem enfeksiyonu düşünölen durumlarda anlamlı sonuç verebilir. Uzun süreli entübasyon uygulanan hastalarda kolonizasyon oluşması nedeniyle tanı koydurucu özelliğı sınırlanmaktadır (22).

2.1.10.5. Gastrik Aspiratlar

Gastrik aspiratlardan çalışılan kùltürlerin neonatal sepsis açısından uyumu iyi değildir. Bakterileri tanımlamak için gastrik aspiratların gram boyamasının da değeri sınırlıdır (22).

2.1.10.6. Vücut Yüzey Kùltürleri

Aksilla, inguinal bölge ve dış kulak yolundan alınan vücut yüzey kùltürlerinin pozitif tahmini değeri zayıftır (23).

2.1.10.7. Nonspesifik Tanı ve Tarama Testleri

Sepsisin erken tanısı amacıyla birçok laboratuvar yöntemleri geliştirilmesine rağmen bu yöntemlerden hiçbirisi spesifik değilse de birkaçının birlikte kullanılması tanıda yardımcı olabilirler. Yapılan bu testlerin amacı, hastaya tedavinin başlanıp başlanmamasına, sepsis olmayanlarda veya tedavisi tamamlanan hastalarda antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar vermektir (63).

Yardımcı tanı yöntemleri olarak çeşitli hematolojik parametreler (WBC, NEU sayısı, immatür NEU / total NEU oranı) ve akut faz reaktanları kullanılmaktadır. Akut faz reaktanları olarak CRP, prokalsitonin, serum amiloid A, lipopolisakkarit bağlayıcı protein ve mannoz bağlayıcı lektin sayılabilir (46). İdeal bir tarama testinden beklenen mevcut sepsisi atlamaması (yüksek sensitivite), sepsis olmadığında sepsisi ekarte ettirebilmesidir (yüksek negatif doğruluk). Ancak hiçbir tarama testi enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip değildir (23).

2.1.10.8. Tam Kan Sayımı Elemanları

Tam kan sayımının düşük prediktif değeri olmasına rağmen, tekrarlayan normal değerleri sepsisi dışlamada güvenilirdir. Seri olarak 8-12 saat arayla alınan tam kan sayımının normal ve 24. saatte kan kültürünün negatif olmasının, EBNS dışlamada negatif prediktif değeri %100, spesifitesi ve pozitif prediktif değeri ise tedaviye karar vermede yetersiz bulunmuştur (64).

Total beyaz küre sayısı, periferik yayma incelemesinde mutlak NEU sayısı, immatür NEU / total NEU oranı ve immatür NEU sayısı bu testlerden en sık başvuru alanlarıdır. Tam kan sayımında nötropeni ve immatür NEU / total NEU oranı yenidoğan sepsisinde duyarlılığı yüksek göstergelerdendir. Özellikle WBC' nin normal değerlerinin alt ve üst sınırları oldukça geniştir ve beyaz küre sayısı bebeğin gestasyonel haftası, kan örneğinin alınma zamanı, yeri (venöz, kapiller veya arteriyel) ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Total WBC' nin yenidoğan döneminde anormal değerleri enfeksiyon dışı nedenlere (maternal hipertansiyon, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyon sendromu) de bağlı olabilmektedir. Sepsisin belirlenmesinde, immatür NEU / total NEU oranının 0,2 ya da daha büyük olması anormal WBC değerleri ile beraber yenidoğan sepsis tanısında tek başına WBC2 ye göre daha duyarlı bir göstergedir. İmmatür NEU / total NEU oranının normal değeri, doğumda 0,16 iken bu oran 72. saatte 0,12'ye kadar düşmektedir. Bu oranın en önemli tarafı, negatif tahmini doğruluğunun yüksek olmasıdır. Yaşamın ilk 12 saatinde WBC' nin değişken olduğunu da belirtmek gerekir; bu nedenle 24 saatlik seri ölçümler, tek bir değerlendirmeden daha bilgilendirici olabilir (22,23). Yenidoğan sepsisinde nötropeni, artmış NEU sayısından daha değerli bir göstergedir. Nötropeni çoğu yenidoğanda enfeksiyon nedeni olmakla birlikte, asfiktik doğum ve annenin gebelikte hipertansif olması gibi başka nedenlerle de ilişkili olabilir (23,29).

Trombosit sayısının düşmesi yenidoğan sepsisinde geç ortaya çıkan nonspesifik bir bulgudur. Trombositlerdeki bu düşüş ortalama bir hafta sürer. Trombositopeninin nedeni, bakteri ve bakteri ürünlerinin trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adezyonu artırmasıdır. Ayrıca immün mekanizmalar yoluyla da trombosit yıkımının artması başka bir nedendir (25).

Sepsisin eritrositler üzerinde çok geniş etkileri bilinmektedir. Sepsisli hastaların ilk 24 saatinde hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), eritrosit sayısında (RBC) düşme olurken ortalama eritrosit hacminde (MCV) de belirgin bir değişiklik bildirilmemiştir. Bununla birlikte retrospektif ve prospektif olarak yapılan çalışmalarda eritrosit dağılım genişliği (RDW) bağımsız olarak sepsis ve septik şokta oranının arttığı bildirilmiştir (65).

2.1.10.9. Akut Faz Reaktanları

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) daha çok akut faz reaktanlarındaki değişiklikleri yansıtmaktadır. Mikro-ESH bebeklerde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Mikro-ESH yenidoğan sepsisinde kullanılan ucuz ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. ESH anemi, hiperglobulinemi gibi enflamasyon ile ilgisi olmayan diğer faktörleri de etkileyebilir. Bakteri enfeksiyonlarında artmasına rağmen, bu artış geç dönemde de meydana gelebileceğinden, erken tanı için kullanılamaz. Öte yandan, iyileşen hastalarda bile sedimentasyon uzun süre yüksek kalabilir ve bu nedenle tedavinin değerlendirilmesinde de uygun değildir (40).

2.1.10.10. C Reaktif Protein (CRP)

CRP, yenidoğan sepsisinde en çok çalışılmış akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon veya doku hasarına karşı hızlı yanıtın bir göstergesi olarak karaciğerde sentezlenen endojen peptitlerdir. Bu peptidler hepatositlerin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden serum düzeylerinin yükselmesi birkaç saat almaktadır CRP, inflamatuvar uyarının başlamasından 4-6 saat sonra salınır ve 24-48. saatlerde en yüksek serum düzeyine ulaşır. Uygun antibiyoterapi sonrası serum seviyeleri hızla düşer ve 5-10 gün içinde normal düzeye iner (23,66). CRP' nin yenidoğan sepsisindeki negatif öngörüselle doğruluk değeri %99, pozitif öngörüselle doğruluk değeri %97,8, duyarlılığı %61,5, özgüllüğü ise 75'dir (67).

Yenidoğanlarda serum CRP düzeyini yükselten ana etken enfeksiyon olmakla beraber, maternal ateş, EMR, zor doğum, vakumla doğum ve perinatal asfiksi gibi bazı faktörler de sistemik enfeksiyon olmaksızın CRP düzeyinde artışa neden olabilir. Bu nedenle CRP' nin erken sepsis için özgüllüğü düşüktür (15,68). CRP' nin normal düzeyi yenidoğan döneminde 1 mg/dl'nin altındadır (16,23). Seri ölçümlerde artmış CRP yenidoğanlarda enfeksiyonu belirlemede en faydalı yöntemdir (22). Seri CRP ölçümlerinin negatif tanı koydurucu değeri yüksek olduğundan CRP düzeyleri antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar verilmesinde de yardımcıdır (66).

2.1.10.11. Prokalsitonin

Yenidoğan sepsisinde tarama testi olarak prokalsitoninin ölçümünün kullanılmasını öneren bazı çalışmalar mevcuttur (69,70). Prokalsitonin, bakteri endotoksinleri ile temastan 4 saat sonra artmaya başlar, 6-8. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır ve en az 24 saat yüksek düzeyde kalır. Serum Prokalsitonin düzeyi, CRP düzeyinden önce artmakla beraber, prokalsitoninin doğuma bağlı olarak fizyolojik olarak yükselmesi, perinatal asfiksi, intrakraniyal kanama ve hipokside de artabilmesi, EBNS için tanısal kullanımını sınırlamaktadır. Prokalsitonin düzeyi bakteriyel enfeksiyonlarda 1000 ng/ml'ye kadar yükselebilmektedir. Prokalsitonin düzeyi postnatal ilk 24 saatte 0,1-20 ng/ml aralığında olurken, postnatal 48-72. saatte 0,5 ng/ml'ye düşer (16,23,39).

2.1.10.12. Serum Amiloid A Proteini (SAA)

Akut enfeksiyon sırasında ciddi düzeyde artan bir akut faz reaktanıdır. Neonatal sepsiste 8. saatte yükselmeye başlar, 24. saatte maksimum düzeye ulaşır. Neonatal sepsis tanısının koyulmasında, enfeksiyonun başlamasından sonraki ilk 24 saatte CRP ve IL-6'dan daha duyarlıdır. Normal spontan vajinal doğum SAA proteini düzeyinde geçici bir artışa neden olduğundan, erken sepsis taramasında yeri sınırlıdır. Ancak, geç sepsis için SAA'nın CRP'den daha güçlü bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (71).

2.1.10.13. Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein (LPB)

LBP; CRP ve SAA'ya benzer bir akut faz reaktanıdır ve esas olarak karaciğerde yapılır. Bakterinin lipopolisakkaritine bağlanır ve oluşan bu yapı, makrofajlardaki reseptörlerle etkileyip pro-enflamatuar yanıtı başlatır. Ayrıca fizyolojik, maternal ve obstetrik faktörlerden etkilenmediğinden, yaşamın ilk 48 saatinde prokalsitonin, CRP ve IL-6'dan daha üstün bir belirteç olduğu düşünülmektedir (71,72).

2.1.10.14. Sitokinler ve Kemokinler

Enflamatuar cevabı düzenleyen protein, glikoprotein ve lipidlerdir. Sepsisli bebeklerde kanda IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , çözünebilir IL-2 reseptörü, çözünebilir TNF- α reseptörü, çözünebilir intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti, G-CSF'in de aralarında bulunduğu çok sayıdaki sitokin artmış olduğu gösterilmiştir (51,72).

Sitokinler neonatal sepsisin başlangıcında hızla yükselir. Örneğin IL-6, CRP' den daha erken yükselir, ancak 24 saat içinde normal düzeye iner. Bu nedenle CRP gibi daha geç yükselen bir belirteçle beraber değerlendirilmesi gerekir (72). IL-6 düzeyinin 70 pikogram/ml'nin üzerinde olmasının, sepsis tanı kriteri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Enfeksiyonun başlamasıyla IL-6 hızla artar ve CRP' den önce yükselir. Ancak IL-6 düzeylerinde doğum sonrası fizyolojik dalgalanmalar, doğum sonrası ilk 48 saatteki düzeyinin gebelik yaşından etkilenmesi nedeniyle, sensitivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (51,63,71).

2.1.10.15. Hücre Yüzey Antijenleri

Flow sitometrik analizle hücre yüzey antijenleri belirlenebilmektedir. CD11B ve CD64 erken ve geç neonatal sepsiste güvenilir belirteçlerdir. Bakteriyel maruziyetten dakikakalar sonra artış gösterirler ve 0.05 ml gibi küçük hacimli kan örnekleriyle çalışılabilirler. Tanı koydurucu sınırların belirlenememiş olması, ileri teknoloji gerektirmeleri gibi nedenlerle rutin olarak kullanılmaları önerilmemektedir (51,71).

2.1.10.16. Bakteri Genomlarının Ölçümü

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çok az miktarda kanla çalışılabilir ve birkaç saatte sonuç verebilir. Bu nedenle, son yıllarda EBNS ve GBNS' de tanısal yeri olabileceği bildirilmiştir (15). PCR yöntemiyle patojene ait genetik materyal doğrudan saptanabilmekte ve özellikle steril doku sıvılarında enfeksiyon etkenleri gösterilebilir (71).

2.1.11. Ayırıcı Tanı

Yenidoğan sepsisinde görülen belirti ve bulgular, bu hastalığa özgü değildir. Enfeksiyon dışı pek çok durum benzer klinik belirti ve bulgulara neden olabilir. Yenidoğan sepsisin ayırıcı tanısı kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, hematolojik, metabolik, nörolojik ve solunum yolu hastalıklarıyla yapılmalıdır.

Kardiyovasküler sistem hastalıkları: Doğumsal kalp hastalıkları, persistan pulmoner hipertansiyon, miyokardit

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

Solunum yolu hastalıkları: Respiratuvar distres sendromu, aspirasyon pnömonisi, akciğer hipoplazisi, trakeoozefagial fistul, yenidoğanın geçici takipnesi.

Nörolojik hastalıklar: intrakranial kanama, hipoksik iskemik ensefelopati, annenin ilaç bağımlılığı.

Hematolojik hastalıklar: immün trombositopeni, immün nötropeni, ağır anemi, doğumsal lösemi, herediter kanama diyetleri, purpura fulminans, adrenal kanama.

Metabolik hastalıklar: Doğuştan metabolizma hastalıkları (üre siklus defektleri, organik asidemiler, galaktozemi), hipoglisemi, adrenal yetmezlik (30).

2.1.12. Tedavi ve Yaklaşım

Yenidoğan sepsisinde belirti ve bulguların başlama zamanı, etkenin kazanıldığı ortam ve enfeksiyon odağına ilişkin bilgiler temelinde, uygun kültürler alındıktan sonra hastaya özgü faktörler (öncesinde antibiyotik alması, invaziv girişim olması) göz önüne alınarak, olası etkenler ve olası antibiyotik duyarlılığına göre ampirik antibiyotik tedavisi gecikmeden başlanmalıdır. Antibakteriyel spektrumun genişletilmesi ve antibiyotiklerin sinerjistik etkilerinden yararlanabilmek için ikili antibiyoterapi uygulanmalıdır. Tek antibiyotik kullanıldığında dirençli suşların ortaya çıkma olasılığı artar. Aynı zamanda tek bir antibiyotikle bakterisidal aktivite için, daha yüksek doza ihtiyaç duyulması toksisite riskini de arttıracaktır. Ayrıca, yenidoğanda böbrek ve karaciğer immatür olduğu için antibiyotikler özenle seçilmelidir (51).

2.1.12.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsiste Tedavi

Yaşamın ilk günlerinde seçilecek antibiyotik GBS, gram negatif enterik basiller ve *L. monocytogenes*'e etkili olmalıdır. Ampirik tedavide ampisilin veya penisilin G ve bir aminoglikozid (amikasin veya gentamisin) kullanılmalıdır (16,56,73,74).

Sefotaksime direnç gelişiminin çok hızlı olması, *L. monocytogenes* ve enterokoklara etkili olmaması nedeniyle, ampirik tedavide sefotaksim kullanılmamalıdır. Ancak, menenjit varlığı ya da

olasılığında sefotaksim BOS geçişi daha iyi olduğundan, ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir.

Ampisilin GBS, *L. Monocytogenes*, *E.coli* suşlarının yarısı, enterokok ve proteus suşlarına; aminoglikozidler ise klebsiella, enterobakter, pseudomonas aeruginosa, *E.coli* ve proteus suşlarına etkilidir (18,16).

Ampisilin ve bir aminoglikozidin birlikte kullanılmasının GBS ve *L. Monocytogenes* sinerjistik etki göstermesi de bir avantajdır (51).

Klinik sepsis tedavisi 7-10 gün, kanıtlanmış sepsis tedavisi 10 gündür (30) . Klinik bulgular sepsis lehine olan bir bebekte, kan kültüründe üreme olmasa bile sepsis kabul edilerek tedavi tamamlanmalıdır. Tedaviye yanıt bebeğin semptom, bulgu ve laboratuvar tetkikleri ile de takip edilmelidir. Tedaviye başladıktan sonraki 24-48 saat içerisinde bebeğin kliniğinde düzelme olması. WBC sayısı, immatür/total NEU oranı, CRP ve prokalsitonin düzeylerinin tedavinin 48-72. saatine doğru normale yaklaşması tedaviye yanıt alındığını gösterir (51,75).

2.1.12.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsiste Tedavi

Toplum kökenli GBNS tedavisi ampisilin ve gentamisin veya sefotaksim ile 7-10 gün veya klinik cevap alındıktan sonra en az 5-7 gün tedaviye devam edilmesi şeklindedir. Hastane kaynaklı GBNS' nin ampirik tedavisi ünitedeki hastane florası, daha sık görülen patojenler ve antibiyotik duyarlılıklarına göre düzenlenmelidir. Hastanede yatan bebeklerde sık görülen GBNS etkenleri: metisilin duyarlı veya dirençli stafilokoklar, *S. aureus*, enterokoklar, gram negatif enterik bakteriler, *P. aeruginosa* ve başta *Candida albicans* olmak üzere candida türleridir.

Tedavide vankomisin eşliğinde aminoglikozid (gentamisin/amikasin) veya 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim vb.) birlikte başlanmalıdır. Tedavi süresi 10-14 gündür. Çoklu dirençli gram negatif sepsis tedavisinde antibiyograma göre bir aminoglikozid (genellikle amikasin) eşliğinde seftazidim, piperasilin-tazobaktam ya da karbapenem kullanılmalıdır (16,18,36,76).

Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde amfoterisin B ilk seçenektir. Aşırı düşük doğum ağırlığı ve düşük gebelik haftasında doğan, yüksek riskli yenidoğanlara flukonazol ya da amfoterisin B önerilmektedir (16,18). Son yıllarda daha sık görülen vankomisin direnci olan gram

pozitif mikroorganizmaların tedavisinde linezolid, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, *Enterobakter* gibi gram negatiflerin tedavisinde ise kolistin kullanılabileceği önerilmektedir (36).

2.1.13. Prognoza Etkili Olan Etmenler ve Mortalite

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki olumlu gelişmelerle yenidoğan bebeklerde ölüm oranı son 10 yılda %30-40'lardan %5-10'lara gerilemiştir. Ancak morbidite ve mortaliteyi nedeni olmaya devam etmektedir. Doğumda gelişen komplikasyonlar (%11), doğumsal anomaliler (%9), diyare (%8) ve yenidoğan sepsisi (%7) en sık nedenler arasında yer almaktadır (77).

Sepsise bağlı ölümlerin çoğunluğunun, tanı süreci ve uygun antibiyotik tedavisine başlanmasında gecikmeden kaynaklandığı vurgulanmaktadır. Hatta neonatal sepsisin zamanında antibiyotik tedavisi başlanmasına rağmen, %39 oranında ölüm veya major sakatlıkla sonuçlanabildiği bildirilmektedir (29). Mortalite hızı genel olarak %16 olarak bulunmuş olup, gestasyonel yaş ile ters orantılı olarak artmaktadır. Mortalite hızı 22-24. gestasyonel haftada %54, 25-28. gestasyonel haftada %30, 29-33. gestasyonel haftada %12, 37. gestasyonel haftadan sonra doğanlarda ise %3 olarak saptanmıştır (24,68).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Bilim Dalı tarafından Ocak 2017-Şubat 2020 tarihleri arasında tedavi edilen 2180 hastanın dosyası dijital ortamda taranarak kültürlerinde üreme olup GBNS tanısıyla takip edilen 89 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.10.2019 tarihinde alınan 19/09/15 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya postnatal 72. Saat ile 30. günler arasında olan ve kan veya idrar kültüründe üremesi olan yenidoğan bebekler alındı. İlk 72 saat ve 30.günden sonra postnatal yaşa sahip bebekler alınmadı.

Dışlama kriteri olarak intraventriküler kanama, eritrosit transfüzyonu yapılması, intrauterin transfüzyon, majör konjenital anomaliler, ailede talasemi öyküsü ve nekrotizan enterokolit varlığı kabul edildi.

Hastaların verilerine hastane bilgi yönetim sistemi FONET veri tabanından ulaşıldı. Olguların demografik özellikleri, cinsiyeti, gestasyonel yaşı, postnatal yaşı, doğum ağırlığı, anne yaşı, gebelik sayısı, doğum şekli, APGAR skorları (1.ve 5.dk), beslenme şekli, girişimsel işlem durumu, kültürün alındığı vücut sıvısı, kültürde üreyen bakteri, başlangıçta uygulanan tedavi, takiplerde tedavide yapılan değişim, yatış nedeni ve mortalite durumu değerlendirildi.

Araştırma için seçilen vakalardan hastane dışında gelen vakalar için başvuru anında, hastanede yatan olgular için ise sepsis düşünüldüğü zaman alınan kanlar "ilk örnek" olarak değerlendirildi. Tedavinin 7. gününde alınan kan ise "son örnek" olarak değerlendirildi.

Olgulardan yaklaşık 2 cc olarak alınan EDTA'lı venöz kan örnekleri otomatik kan sayım cihazı (Abbot Celldyn 3500 III, USA) ile çalışılmış ve RBC, MCV, ortalama eritrosit hemoglobin (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsatrasyonu (MCHC), HGB, HCT, RDW, Platelet (PLT),

Platelet Crit (PCT), ortalama trombosit volümü (MPV), platelet dağılım genişliği (PDW), WBC, NEU ve Monosit (MON) değerleri tespit edilmişti.

CRP çalışması için 2 cc venöz kan örneği sarı kapaklı jelli tüp kullanılarak toplanmıştı. CRP değerleri, spektrofotometrik kimyasal analiz cihazı Architect C16000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, ABD) ile çalışılmıştı.

Çalışmaya alınan hastalardan sepsis düşünülen olgular klinik ve laboratuvar parametrelerine bakılarak değerlendirildi.

Klinik olarak; Vücut sıcaklığı ($>38,5$ veya <36 °C olması veya ısı düzensizliği), solunumsal anormallikler (Apne, takipne, artmış oksijen veya ventilasyon ihtiyacı), kardiyovasküler sistem bulguları (Bradikardi, taşikardi, idrar çıkışı <1 ml/kg/s, hipotansiyon, bozulmuş periferik perfüzyon) ve gastrointestinal sistem bulgularına (Beslenme intoleransı, emmede azalma, abdominal distansiyon) göre değerlendirildi.

Laboratuvar olarak; WBC sayısı (<4000 /mm³ veya >20.000 /mm³), immatür/total NEU oranı (≥ 0.20), trombosit sayısı (<100.000 /mm³), CRP (>1.5 mg/dl), prokalsitonin (≥ 2 ng/ml), hiperglisemi (>180 mg/dL), hipoglisemi (<45 mg/dl) ve metabolik asidoz (baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mmol/L) durumu değerlendirildi(62).

Klinik ve laboratuvar olarak en az 2 bulgusu olan hastalar sepsis şüphesi ile kan ve idrar kültürü alınıp ampirik antibiyotik başlanmıştı.

Kan kültür örnekleri; venöz yoldan, steril eldiven kullanılarak alındı. Öncesinde sterilitesi povidon iyot ile sağlandı. Alınan 0.5-1 ml'lik kan alınarak VersaTREK REDOX-1 80 mL kültür vasatlarına ekildi. Vasatlar VERSATREK marka (Thermo Fisher Scientific, USA) hemokültür cihazında 7 gün süre ile bekletildi. Bu süre içinde üreme olanlar gram boyası ile boyanıp EMB (Eosin Methylene-blue) ya da kanlı agar besiyerine pasaj yapılarak üremeye bırakıldı. 48 saat içerisinde üremesi olan mikroorganizmaların tanımlanması otomatik bakteri tanımlama sistemi olan VITEK MS (Biomerieux, France) cihazı ile yapıldı. Tanımlaması yapılan mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığı VITEK 2 compact (Biomerieux, France) system kullanılarak gerçekleştirildi.

İdrar kültür örnekleri; steril eldiven kullanılarak perine bölgesi povidon iyot ile 3 defa temizlendikten sonra silikon sonda yardımıyla örnekler toplandı. İşlem sonrası serum fizyolojik ile povidon iyot temizliği yapıldı. Örnekler EMB ya da kanlı agar besiyerine pasaj yapılarak üremeye bırakıldı. 48 saat içerisinde üremesi olan mikroorganizmaların tanımlanması otomatik bakteri tanımlama sistemi olan VITEK MS (Biomérieux, France) cihazı ile yapıldı. Tanımlaması yapılan mikroorganizmaların antibiyogramı VITEK 2 compact (Biomérieux, France) system kullanılarak gerçekleştirildi. İdrarda 100000 CFU/mL üzeri olan üremeler ürosepsis olarak kabul edilirken kan kültüründe olan üremeler sepsis olarak kabul edildi.

3.1. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde yatmış ve kanıtlanmış geç neonatal sepsis tanısı almış, %58.4'ü (n=52) erkek, %41.6'sı (n=37) kız olmak üzere toplam 89 hasta değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 3 ile 20 gün arasında değişmekte olup, ortalaması $6,71 \pm 3,11$ gündü. Tüm hastaların %49.4'ü (n=44) preterm, %50.6'sı (n=45) term bebektir. Doğum ağırlıkları 1050 ile 4100 gr arasında değişmekteydi ve ortalamaları $2765,79 \pm 666,88$ gr'dı. Bunların; %6.7'si (n=6) çok düşük, %34.9'u (n=31) düşük ve %58.4'ü (n=52) normal ağırlıktaydı. Hastaların %32.6'sı (n=29) normal ve %67.4'ü (n=60) ise sezaryen ile doğmuştu (Tablo 6).

Yatışları sırasında %43.8'i (n=39) enteral ve %56.2'si (n=50) parenteral beslenmişti. APGAR skorları incelendiğinde, 1.dk APGAR skorları 4 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalamaları $6,93 \pm 1,04$ idi. 5.dk APGAR skorları ise 5 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalamaları $8,62 \pm 1,28$ idi (Tablo 6).

Tablo-6: Bebek Özellikleri Dağılımı

Bebek özellikleri		N	(%)
Yaş (gün)	Min-Mak (Medyan)	3-20 (6)	
	Ort±Ss	$6,71 \pm 3,11$	
1. dk APGAR	Min-Mak (Medyan)	4-8 (7)	
	Ort±Ss	$6,93 \pm 1,04$	
5. dk APGAR	Min-Mak (Medyan)	5-10 (9)	
	Ort±Ss	$8,62 \pm 1,28$	
Doğum ağırlığı (gr)	Min-Mak (Medyan)	1050-4100 (2800)	
	Ort±Ss	$2765,79 \pm 666,88$	
	Çok düşük	6	(6,7)
	Düşük	31	(34,9)
	Normal	52	(58,4)
Cinsiyet	Erkek	52	(58,4)

	Kız	37	(41,6)
Preterm/term	Preterm	44	(49,4)
	Term	45	(50,6)
Doğum şekli	Normal	29	(32,6)
	Sezeryan	60	(67,4)
Beslenme şekli	Enteral	39	(43,8)
	Parenteral (7 günden uzun)	50	(56,2)

Annelerin yaşları 19 ile 45 arasında değişmekte olup, ortalama 28.60 ± 5.84 yıldır. Annelerin %57.3'ü (n=51) 30 yaşın altındayken, %42.7'si (n=38) 30 yaş ve üzerindedir. Annelerin gebelik sayıları; 1 ile 12 arasında değişmekteydi ve medyan 4 gebelikti (Tablo 7).

Tablo-7: Anne Özellikleri Dağılımı

Anne özellikleri		N	(%)
Anne yaşı (yıl)	Min-Mak (Medyan)	19-45 (28)	
	Ort±Ss	$28,60 \pm 5,84$	
	<30 yaş	51	(57,3)
	≥30 yaş	38	(42,7)
Kaçıncı gebelik	Min-Mak (Medyan)	1-12 (4)	
	Ort±Ss	$4,38 \pm 2,18$	

Hastaların yatış sebepleri incelendiğine; %31.5'i (n=28) solunum sıkıntısı, %19.1'i (n=17) doğum salonunda canlandırma uygulanması %10.1'i (n=9) idrar yapamama, %10.1'i (n=9) EMR, %9.0'u (n=8) erken doğum, %5.6'sı (n=5) taşikardi, %5.6'sı (n=5) beslenme intoleransı, %4.5'i (n=4) koryoamniyonit, %3.4'ü (n=3) sarılık ve %1.1'i (n=1) kusma nedeniyle yatırılmıştı (Tablo 8).

Hastaların %37.1'ine invaziv girişim (n=33) yapılmamıştı ancak, %3.4'ünde (n=3) nefrostomi kateteri, %24.7'sinde (n=22) kısa binazal prong, %3.4'ünde (n=3) idrar sondası, %4.5'inde (n=4) göbek kateteri, %25.8'inde (n=23) entübasyon tüpü ve %1.1'inde (n=1) ise hem göbek kateteri hem entübasyon tüpü vardı (Tablo 8).

Bebeklerin %73.0'ünde (n=65) kan ve %27.0'sinde (n=24) idrar kültüründe üreme olmuştu (Tablo 8).

Üreyen bakteri türleri incelendiğinde; %27.0'sinde (n=24) GBS, %27.0'sinde (n=24) Klebsiella pneumoniae (K.pneumoniae), %22.5'inde (n=20) E.coli, %11.2'sinde (n=10) S.aureus,

%5.6'sında (n=5) Candida türleri, %3.4'ünde (n=3) Proteus türleri ve %3.4'ünde (n=3) Pseudomonas türleri saptanmıştır (Tablo 8).

Kan ve idrar üremeleri ayrı ayrı incelendiğinde ise kanda üreyen mikroorganizmalar sırasıyla GBS (%27.0) (n=24), K.pneumoniae (%27.0) (n=24), E.coli (%22.5) (n=20), S.aureus(%11.2) (n=10), Candida türleri(%5.6) (n=5), Proteus (%3.4) (n=3) ve Pseudomonas türleri (%3.4) (n=3) idi (Tablo 8).

İdrarda üreyen mikroorganizmalar ise E.coli (%12.4) (n=11), K.pneumoniae (%9.0) (n=8), Proteus türleri (%3.4) (n=3), S.aureus (%1.1) (n=1) ve Candida türleri (%1.1) (n=1) şeklindeydi (Tablo 8).

Bebeklerin %69.7'sine (n=62) ampisilin ve gentamisin, %30.3'ü (n=27) ampisilin ve sefotaksim tedavisi başlanmıştı. Olguların %89.9'u (n=80) taburcu olurken, %10.1'i (n=9) hayatını kaybetmişti (Tablo 8).

Tablo-8: Hastalık Özellikleri Dağılımı

		n	%
Yatış sebebi	Solunum sıkıntısı	28	31,5
	Taşikardi	5	5,6
	İdrar yapamama	9	10,1
	Erken menbran rüptürü	9	10,1
	Erken doğum	8	9,0
	Canlandırma	17	19,1
	Beslenme intoleransı	5	5,6
	Koryoamniyonit	4	4,5
	Sarılık	3	3,4
	Kusma	1	1,1
İnvaziv girişim	Yok	33	37,1
	Nefrostomi kateteri	3	3,4
	Nazal CPAP (kısa binazal prong)	22	24,7
	İdrar sondası	3	3,4
	Göbek kateteri	4	4,5
	Entübasyon tüpü	23	25,8
	Göbek kateteri + entübasyon tüpü	1	1,1
Kültür alınma yeri	İdrar	24	27,0
	Kan	65	73,0
Üreyen mikroorganizma toplam	Grup B Streptokok	24	27,0
	Klebsiella Pneumoniae	24	27,0
	Escherichia coli	20	22,5
	Stafilokok aureus	10	11,2
	Candida türleri	5	5,6
	Proteus türleri	3	3,4
	Pseudomonas türleri	3	3,4

Kanda üreyen mikroorganizma	Grup B Streptokok	24	27,0
	Klebsiella Pneumoniae	16	18,0
	Escherichia coli	9	10,1
	Stafilokok aureus	9	10,1
	Candida türleri	4	4,5
	Pseudomonas türleri	3	3,4
İdrarda üreyen mikroorganizma	Escherichia coli	11	12,4
	Klebsiella Pneumoniae	8	9,0
	Proteus türleri	3	3,4
	Candida türleri	1	1,1
	Stafilokok aureus	1	1,1
Aldığı antibiyotik tedavi	Ampisilin ve gentamisin	62	69,7
	Ampisilin ve sefotaksim	27	30,3
Son durum	Şifa ile taburcu	80	89,9
	Hayatını kaybeden	9	10,1

Olgularımızın mortaliteye ilişkin değerlendirmeleri Tablo-9'da sunulmuştur.

Annelerin yaşları ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Bebeklerde mortalite görülme durumuna göre yatış sebebinin solunum sıkıntısı olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, mortalite görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.031$; $p<0.05$).

Preterm bebeklerde, mortalite görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.015$; $p<0.05$).

Sezaryen ile doğan bebeklerde mortalite görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.028$; $p<0.05$).

Cinsiyet ve yatış gün sayısı dağılımlarının mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir etkileri saptanmadı ($p>0.05$).

1. dk ve 5. dk APGAR skorları daha düşük olan bebeklerde mortalite istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktaydı ($p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.05$).

Parenteral beslenen bebeklerde mortalite görülme oranı, enteral beslenenlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.004$; $p<0.05$).

İnvaziv girişim ve üreme yerinin mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede bir etkisi saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-9: Mortaliteye İlişkin Değerlendirmeler

		Mortalite		p
		Yok, (n=80)	Var (n=9)	
		n (%)	n (%)	
Anne yaşı (yıl)	Min-Mak (Medyan)	19-45 (28)	24-37 (28)	^a 0,535
	Ort±Ss	28,51±6,01	29,33±4,18	
Anne yaş düzeyi	≤ 30 yaş	53 (66,3)	6 (66,7)	^b 1,000
	> 30 yaş	27 (33,8)	3 (33,3)	
Yatış sebebi	Solunum sıkıntısı (+)	27 (33,8)	1 (11,1)	^b 0,263
	Solunum sıkıntısı (-)	53 (66,3)	8 (88,9)	
	Taşikardi	5 (6,3)	0 (0)	
	İdrar yapamama	9 (11,3)	0 (0)	
	Erken Mebran rüptürü	9 (11,3)	0 (0)	
	Erken Doğum	6 (7,5)	2 (22,2)	
	Canlandırma	11 (13,8)	6 (66,7)	
	Beslenme İntoleransı	5 (6,3)	0 (0)	
	Kardiyoamniyonit	4 (5)	0 (0)	
	Sarılık	3 (3,8)	0 (0)	
	Kusma	1 (1,3)	0 (0)	
Doğum ağırlığı	Düşük	30 (37,5)	7 (77,8)	^b 0,031*
	Normal	50 (62,5)	2 (22,2)	
Term/preterm	Preterm	36 (45,0)	8 (88,9)	^b 0,015*
	Term	44 (55,0)	1 (11,1)	
Doğum şekli	Normal	29 (36,3)	0 (0)	^b 0,028*
	Sezeryan	51 (63,8)	9 (100)	
Cinsiyet	Erkek	46 (57,5)	6 (66,7)	^b 0,730
	Kız	34 (42,5)	3 (33,3)	
Yatış gün sayısı	Min-Mak (Medyan)	14-28 (18)	15-28 (21)	^a 0,209
	Ort±Ss	20,01±4,78	21,89±4,99	
1. dk APGAR	Min-Mak (Medyan)	5-8 (7)	4-7 (5)	^a 0,001**
	Ort±Ss	7,13±0,86	5,22±0,97	
5. dk APGAR	Min-Mak (Medyan)	6-10 (9)	5-8 (6)	^a 0,001**
	Ort±Ss	8,89±1,02	6,22±0,83	
İnvaziv girişim	Yok	32 (40,0)	1 (11,1)	^b 0,146
	Var	48 (60,0)	8 (88,9)	
Beslenme şekli	Enteral	39 (48,8)	0 (0)	^b 0,004**
	Parenteral	41 (51,3)	9 (100)	
Üreme yeri	Kan	57 (71,3)	8 (88,9)	^b 0,435
	İdrar	23 (28,8)	1 (11,1)	
Üreyen bakteri	Grup B Streptokok	22 (27,5)	1 (11,1)	^b 0,437

	Diğer	58 (72,5)	8 (88,9)	
	Candida	4 (5)	1 (11,1)	
	E.coli	19 (23,8)	1 (11,1)	
	K.pneumoniae	19 (23,8)	5 (55,6)	
	Proteus	3 (3,8)	0 (0)	
	Pseudomonas	2 (2,5)	1 (11,1)	
	S.aureus	10 (12,5)	0 (0)	

^aMann Whitney U Test

^bFisher's Exact Test

*p<0.05

**p<0.01

Mortalite ile hemogram parameterleri arasındaki ilişki Tablo 10'da özetlenmiştir.

Hayatını kaybedenler ile yaşayanlar ilk ölçülen RBC değerleri açısından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Her iki grupta da ilk ölçüme göre son RBC ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (yaşayanlarda; p=0.001 / hayatını kaybedenlerde; p=0.021). Bu düşme hayatını kaybedenlerde yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0.047). Ayrıca; hayatını kaybedenlerin son RBC ölçümleri, yaşayanların son RBC ölçümlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (p=0.001).

Hayatını kaybeden bebeklerin ilk MCV ölçümleri, yaşayan bebeklerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p=0.018) ancak, son MCV ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05). Hayatını kaybeden bebeklerin ilk ölçüme göre son MCV ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05) ancak, yaşayan bebeklerin ilk ölçüme göre son MCV ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001).

Her iki grup arasında ilk MCH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Hayatını kaybedenlerin son MCH ölçümleri, yaşayanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p=0.004). Her iki grupta da ilk ölçüme göre son MCH ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (yaşayanlarda; p=0.001 / hayatını kaybedenler; p=0.017). İlk ölçüme göre son MCH ölçümlerindeki değişim, bebeklerde mortalite görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Her iki grupta da ilk ölçüme göre son MCHC ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). İlk ölçüme göre son MCHC ölçümlerindeki değişim ile mortalite görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Hayatını kaybedenlerin ilk ve son HGB ölçümleri, yaşayanlardan anlamlı derecede daha düşüktür (sırasıyla $p=0.002$; $p=0.001$). Her iki grupta da ilk ölçüme göre son HGB ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (yaşayanlarda; $p=0.001$ / hayatını kaybedenlerde; $p=0.015$). İlk ölçüme göre son HGB ölçümlerindeki değişim, bebeklerde mortalite görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Hayatını kaybedenlerin ilk ve son HCT ölçümleri, yaşayanlardan daha düşüktür (sırasıyla $p=0.002$; $p=0.001$). Her iki grupta da ilk ölçüme göre son HCT ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (yaşayanlarda; $p=0.001$ / hayatını kaybedenlerde; $p=0.021$). İlk ölçüme göre son HCT ölçümlerindeki değişim, bebeklerde mortalite görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Mortaliteye göre bebeklerin ilk ve son RDW ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Yaşayan bebeklerin ilk ölçüme göre son RDW ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Hayatını kaybeden bebeklerin ilk ölçüme göre son RDW ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). İlk ölçüme göre son RDW ölçümlerindeki değişim, bebeklerde mortalite görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Hayatını kaybedenlerin ilk ve son PLT ölçümleri, yaşayanlardan anlamlı derecede daha düşüktü (sırasıyla $p=0.003$; $p=0.001$). Yaşayan bebeklerin ilk ölçüme göre son PLT ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Hayatını kaybeden bebeklerin ilk ölçüme göre son PLT ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Hayatını kaybeden bebeklerde ilk ölçüme göre son PLT ölçümlerinde düşüş, yaşayan bebeklerde ise artış saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$).

Mortaliteye göre bebeklerin ilk PCT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$); hayatını kaybedenlerin son PCT ölçümlerinin, yaşayanlardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Yaşayan bebeklerin ilk ölçüme göre son PCT ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Hayatını kaybeden bebeklerin ilk ölçüme göre son PCT ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Hayatını kaybeden

bebeklerde ilk ölçüme göre son PCT ölçümlerinde düşüş, yaşayan bebeklerde ise artış saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.023$).

Hayatını kaybeden bebeklerin ilk MPV ölçümleri, yaşayanlardan anlamlı derecede yüksekti ($p=0.020$). Mortaliteye göre bebeklerin son MPV ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Yaşayan bebeklerin ilk ölçüme göre son MPV ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$) ancak, hayatını kaybedenlerin ilk ölçüme göre son MPV ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). İlk ölçüme göre son MPV ölçümlerindeki değişim, bebeklerde mortalite görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Mortaliteye göre bebeklerin ilk ve son PDW ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ($p>0.05$). Her iki grupta da ilk ölçüme göre son PDW ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). İlk ölçüme göre son PDW ölçümlerindeki değişim, bebeklerde mortalite görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ($p>0.05$).

Hayatını kaybedenlerin ilk ve son CRP ölçümleri, yaşayanlardan anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla $p=0.013$; $p=0.001$). Yaşayan bebeklerin ilk ölçüme göre son CRP ölçümlerindeki düşüş ($p=0.001$), hayatını kaybedenlerin ise ilk ölçüme göre son CRP ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$).

Mortaliteye göre bebeklerin ilk ve son WBC ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Yaşayan bebeklerin ilk ölçüme göre son WBC ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Hayatını kaybeden bebeklerin ilk ölçüme göre son WBC ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). İlk ölçüme göre son WBC ölçümlerindeki değişim, bebeklerde mortalite görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Mortaliteye göre bebeklerin ilk ve son NEU ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Yaşayan bebeklerin ilk ölçüme göre son NEU ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Hayatını kaybeden bebeklerin ilk ölçüme göre son NEU ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). İlk ölçüme göre son

NEU ölçümlerindeki değişim, bebeklerde mortalite görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Mortaliteye göre bebeklerin ilk ve son MON ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Yaşayan bebeklerin ilk ölçüme göre son MON ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.009$). Hayatını kaybeden bebeklerin ilk ölçüme göre son MON ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). İlk ölçüme göre son MON ölçümlerindeki değişim, bebeklerde mortalite görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo-10: Mortaliteye Göre Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

			Mortalite		^a p
			Yok (n=80)	Var (n=9)	
RBC ($10^3/\text{mm}^3$)	İlk ölçüm	Min (Medyan) /Mak	2,1/ 8,8 (4,6)	3/ 7,6 (4)	0,066
		Ort±Ss	4,64±0,88	4,31±1,37	
	Son ölçüm	Min (Medyan) /Mak	2/ 6,2 (4,2)	2,2/ 3,8 (3,2)	0,001**
		Ort±Ss	4,12±0,81	3,12±0,57	
		^c p	0,001**	0,021*	
	İlk-son ölçüm fark	Min (Medyan) /Mak	-4,3/ 1,3 (-0,4)	-3,8/ 0,1 (-1)	0,047*
		Ort±Ss	-0,52±0,85	-1,19±1,15	
MCV (fL)	İlk ölçüm	Min (Medyan) /Mak	73,3/ 706 (100)	85,6/ 100 (96)	0,018*
		Ort±Ss	107,12±68,28	93,66±5,62	
	Son ölçüm	Min (Medyan) /Mak	75,1/ 113 (94,6)	82/ 114 (89)	0,075
		Ort±Ss	94,99±7,19	91,62±9,42	
		^c p	0,001**	0,139	
	İlk-son ölçüm fark	Min (Medyan) /Mak	-598/ 6 (-5)	-8/ 15 (-4,3)	0,314
		Ort±Ss	-12,14±66,46	-2,03±6,88	
MCH (pg)	İlk ölçüm	Min (Medyan) /Mak	24,5/ 40,4 (33,6)	28/ 35,7 (31,9)	0,055
		Ort±Ss	33,69±2,71	32,03±2,34	
	Son ölçüm	Min (Medyan) /Mak	18,4/ 97,6 (32,4)	26,2/ 33,7 (30,4)	0,004**
		Ort±Ss	33,57±7,93	30,26±2,24	
		^c p	0,001**	0,017*	
	İlk-son ölçüm fark	Min (Medyan) /Mak	-13,4/ 64,9 (-1)	-3,4/ 0,1 (-2)	0,080
		Ort±Ss	-0,12±7,77	-1,77±1,22	
MCHC (g/dl)	İlk	Min /Mak	30,3/ 40,6 (34)	31,8/ 37,1 (33,7)	0,881

	ölçüm	(Medyan)			
		Ort±Ss	33,9±1,7	33,88±1,77	
	Son ölçüm	Min (Medyan) /Mak	28,8/ 42,9 (33,8)	31,2/ 38,1 (33,6)	0,791
		Ort±Ss	34,17±2,29	34,03±2,17	
	İlk-son ölçüm fark	^c p	0,431	0,779	0,995
		Min (Medyan) /Mak	-5/ 7,8 (0,2)	-2,2/ 2,1 (0,3)	
HGB (g/dl)	İlk ölçüm	Min (Medyan) /Mak	1/ 19,9 (15,6)	10,1/ 16,2 (12,6)	0,002**
		Ort±Ss	15,23±3,02	12,59±1,99	
	Son ölçüm	Min (Medyan) /Mak	8,2/ 19,5 (13,9)	6,5/ 13,9 (9,3)	0,001**
		Ort±Ss	13,64±2,43	9,59±2,26	
	İlk-son ölçüm fark	^c p	0,001**	0,015*	0,058
		Min (Medyan) /Mak	-7,7/ 8,3 (-1,8)	-5,7/ 1,3 (-3,7)	
HCT (%)	İlk ölçüm	Min (Medyan) /Mak	17,8/ 60,4 (45,2)	27,2/ 50,6 (35,3)	0,005**
		Ort±Ss	45,48±8,52	37,29±6,85	
	Son ölçüm	Min (Medyan) /Mak	21,5/ 59,9 (38,5)	20/ 41,1 (28)	0,001**
		Ort±Ss	39,13±7,55	28,94±7,03	
	İlk-son ölçüm fark	^c p	0,001**	0,021*	0,324
		Min (Medyan) /Mak	-26,3/ 11,1 (-6,4)	-17,3/ 6,2 (-7,3)	
		Ort±Ss	-6,34±7,15	-8,34±7,73	

^aMann Whitney U Test,

^cWilcoxon Signed Ranks Test,

*p<0.05,

**p<0.01

Tablo 10 devamı: Mortaliteye Göre Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

			Mortalite		^a p
			Yok (n=80)	Var (n=9)	
RDW (%)	İlk ölçüm	Min (Medyan) /Mak	11/ 24 (14,5)	13,6/ 17,3 (14,8)	0,334
		Ort±Ss	14,92±2,03	15,20±1,09	
	Son ölçüm	Min (Medyan) /Mak	1,9/ 19,2 (13,9)	12,6/ 16,6 (14,1)	0,500
		Ort±Ss	13,92±2,12	14,36±1,43	
	İlk- son ölçüm fark	^c p	0,001**	0,066	0,989
		Min (Medyan) /Mak	-11,7/ 6 (-0,7)	-3/ 0,6 (-0,9)	
PLT (10 ³ /mm ³)	İlk ölçüm	Min (Medyan) /Mak	13,3/ 979 (239,5)	6/ 322 (96)	0,003**

		Ort±Ss	269,37±164,74	117,78±122,09	
	Son ölçüm	Min (Medyan) /Mak	103/ 763 (362)	6/ 255 (50)	0,001**
		Ort±Ss	375,25±131,11	71,89±78,59	
		^c p	0,001**	0,069	
	İlk- son ölçüm fark	Min (Medyan) /Mak	-301/ 478 (86,5)	-201/ 22 (-23)	0,001**
		Ort±Ss	105,88±136,08	-45,89±73,94	
PCT (%)	İlk ölçüm	Min (Medyan) /Mak	0/ 0,5 (0,2)	0/ 0,3 (0,1)	0,055
		Ort±Ss	0,21±0,10	0,13±0,11	
	Son ölçüm	Min (Medyan) /Mak	0/ 0,6 (0,3)	0/ 0,2 (0,1)	0,001**
		Ort±Ss	0,28±0,10	0,10±0,08	
		^c p	0,001**	0,401	
	İlk- son ölçüm fark	Min (Medyan) /Mak	-0,2/ 0,3 (0,1)	-0,2/ 0,2 (0)	0,023*
		Ort±Ss	0,06±0,12	-0,02±0,11	
MPV (fL)	İlk ölçüm	Min (Medyan) /Mak	1,1/ 12 (7)	6,5/ 15,9 (7,6)	0,020*
		Ort±Ss	7,03±1,42	9,66±3,47	
	Son ölçüm	Min (Medyan) /Mak	4,6/ 10,2 (7,5)	6,9/ 16,3 (8,1)	0,081
		Ort±Ss	7,43±1,13	9,46±3,43	
		^c p	0,001**	0,678	
	İlk- son ölçüm fark	Min (Medyan) /Mak	-3,8/ 5,8 (0,3)	-6,6/ 9,2 (-0,3)	0,301
		Ort±Ss	0,40±1,35	-0,20±4,51	
PDW (fL)	İlk ölçüm	Min (Medyan) /Mak	12,3/ 24,2 (16,2)	9,1/ 22,1 (15,6)	0,833
		Ort±Ss	16,76±3,38	15,80±3,54	
	Son ölçüm	Min (Medyan) /Mak	10,2/ 24,1 (16,1)	13,2/ 24,3 (15,7)	0,395
		Ort±Ss	16,63±3,57	17,61±3,76	
		^c p	0,903	0,441	
	İlk- son ölçüm fark	Min (Medyan) /Mak	-10,4/ 9,6 (0)	-3,1/ 15,2 (0,2)	0,514
		Ort±Ss	-0,13±3,41	1,81±5,40	
CRP (mg/dl)	İlk ölçüm	Min (Medyan) /Mak	0/ 30,4 (2,1)	0/ 17,1 (7,9)	0,013*
		Ort±Ss	3,01±4,01	7,35±5,47	
	Son ölçüm	Min (Medyan) /Mak	0/ 13,2 (0)	9,1/ 22,3 (12,5)	0,001**
		Ort±Ss	0,24±1,50	13,96±4,74	
		^c p	0,001**	0,008**	
	İlk- son ölçüm fark	Min (Medyan) /Mak	-17,2/ 0 (-2,1)	3/ 9,9 (7,2)	0,001**
		Ort±Ss	-2,77±2,96	6,61±2,84	

^aMann Whitney U Test
**p<0.01

^cWilcoxon Signed Ranks Test

*p<0.05

Tablo 10 devamı: Mortaliteye Göre Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

			Mortalite		^a p
			Yok, (n=80)	Var (n=9)	
WBC (10 ³ /mm ³)	İlk ölçüm	Min /Mak (Medyan)	3,3/ 90 (14,3)	6,2/57,2 (14,8)	0,629
		Ort±Ss	17,28±12,61	22,68±17,31	
	Son ölçüm	Min /Mak (Medyan)	5,7/ 23,3 (11,2)	3,4/25,8 (7,1)	0,189
		Ort±Ss	11,38±3,34	11,00±8,06	
		^c p	0,001**	0,110	
	İlk-son ölçüm fark	Min /Mak (Medyan)	-66,7/ 15,4 (-4,3)	-37/17,1 (-0,6)	0,187
		Ort±Ss	-5,90±11,79	-11,68±17,37	
NEU (10 ³ /mm ³)	İlk ölçüm	Min /Mak (Medyan)	1,2/ 53 (6,2)	0,5/36,6 (8,3)	0,844
		Ort±Ss	8,26±7,77	12,86±13,71	
	Son ölçüm	Min /Mak (Medyan)	1,3/ 11,6 (3,2)	0,5/ 12,2 (1,5)	0,105
		Ort±Ss	3,91±2,13	4,41±4,85	
		^c p	0,001**	0,086	
	İlk-son ölçüm fark	Min /Mak (Medyan)	-50,6/ 8,2 (-2,9)	-30,3/10 (-7,4)	0,355
		Ort±Ss	-4,35±8,22	-8,46±13,13	
MON (10 ³ /mm ³)	İlk ölçüm	Min /Mak (Medyan)	0,3/ 4,4 (1,3)	0,7/ 5,3 (2,1)	0,554
		Ort±Ss	1,53±0,72	2,15±1,51	
	Son ölçüm	Min /Mak (Medyan)	0,5/ 3,4 (1,2)	0,2/ 6 (1,1)	0,491
		Ort±Ss	1,31±0,48	1,90±2,00	
		^c p	0,009**	0,260	
	İlk-son ölçüm fark	Min /Mak (Medyan)	-3,7/ 2,9 (-0,1)	-2,8/ 3,9 (-0,6)	0,355
		Ort±Ss	-0,22±0,83	-0,24±1,82	

^aMann Whitney U Test,

^cWilcoxon Signed Ranks Test,

*p<0.05,

**p<0.01

Term/preterm durumlarına göre değerlendirildiğinde; preterm bebeklerde düşük doğum ağırlığı oranında artma (p=0.001; p<0.05), sezaryen doğum oranında artma (p=0.001 p<0.05), düşük APGAR skoru oranı (1. dk APGAR p=0.001; 5. dk APGAR p=0.001) ve invaziv girişim oranındaki artma (p=0.001; p<0.05) istatistiksel olarak anlamlıydı. Bebeklerin term/preterm durumlarına göre annelerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo-11: Term/ Preterm Olma Durumuna İlişkin Değerlendirmeler

		Term/preterm		p
		Preterm (n=44)	Term (n=45)	
		n (%)	n (%)	
Doğum ağırlığı	Düşük	34 (77,3)	3 (6,7)	^e 0,001**
	Normal	10 (22,7)	42 (93,3)	
Anne yaşı (yıl)	Min-Mak (Medyan)	19-39 (28)	19-45 (29)	^d 0,403
	Ort±Ss	28,07±5,65	29,11±6,03	
Doğum şekli	Normal	0 (0)	29 (64,4)	^e 0,001**
	Sezeryan	44 (100)	16 (35,6)	
1.dk APGAR	Min-Mak (Medyan)	4-8 (6)	4-8 (8)	^a 0,001**
	Ort±Ss	6,36±0,99	7,49±0,76	
5.dk APGAR	Min-Mak (Medyan)	5-10 (8)	6-10 (10)	^a 0,001**
	Ort±Ss	7,84±1,20	9,38±0,83	
İnvaziv girişim	Yok	9 (20,5)	24 (53,3)	^e 0,001**
	Var	35 (79,5)	21 (46,7)	

^aMann Whitney U Test,^dStudent t Test,^ePearson Ki-kare Test,

**p<0.01

Annelerin yaşlarına göre bebeklerin term/ preterm olma, doğum ağırlıkları, doğum şekilleri oranları, 1.dk ve 5.dk APGAR skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05). Anne yaşı 30 ve altında olan bebeklerde invaziv girişim oranı daha yüksekti (p=0.006).

Tablo-12: Annelerin Yaşlarına İlişkin Değerlendirmeler

		Anne yaş (yıl)		p
		≤ 30 yaş (n=59)	> 30 yaş (n=30)	
		n (%)	n (%)	
Term/ Preterm	Preterm	30 (50,8)	14 (46,7)	^e 0,709
	Term	29 (49,2)	16 (53,3)	
Doğum ağırlığı	Düşük	27 (45,8)	10 (33,3)	^e 0,261

	Normal	32 (54,2)	20 (66,7)	
Doğum şekli	Normal	18 (30,5)	11 (36,7)	^e 0,558
	Sezeryan	41 (69,5)	19 (63,3)	
Yaş (gün)	Min-Mak (Medyan)	14-28 (18)	14-28 (18)	^d 0,576
	Ort±Ss	20,41±4,71	19,80±5,04	
1.dk APGAR	Min-Mak (Medyan)	4-8 (7)	5-8 (7)	^a 0,259
	Ort±Ss	6,85±1,06	7,10±0,99	
5.dk APGAR	Min-Mak (Medyan)	5-10 (9)	6-10 (9)	^a 0,892
	Ort±Ss	8,59±1,38	8,67±1,09	
İnvaziv girişim	Yok	16 (27,1)	17 (56,7)	^e 0,006**
	Var	43 (72,9)	13 (43,3)	

^aMann Whitney U Test,

^dStudent t Test,

^ePearson Ki-kare Test,

**p<0.01

İnvaziv girişim yapılan bebeklerin preterm olma oranı daha yüksektir (p=0.001).

İnvaziv girişimi yapılan bebeklerin 1.dk ve 5.dk APGAR skorları, invaziv girişim yapılmayanlardan daha düşüktü (p=0.006; p=0.001).

Tablo-13: İnvaziv Girişime İlişkin Değerlendirmeler

		İnvaziv girişim		p
		Yok (n=33)	Var (n=56)	
		n (%)	n (%)	
Term/ Preterm	Preterm	9 (27,3)	35 (62,5)	^e 0,001**
	Term	24 (72,7)	21 (37,5)	
1.dk APGAR	Min-Mak (Medyan)	6-8 (7)	4-8 (7)	^a 0,006**
	Ort±Ss	7,36±0,65	6,68±1,15	
5.dk APGAR	Min-Mak (Medyan)	7-10 (9)	5-10 (8)	^a 0,001**
	Ort±Ss	9,30±0,77	8,21±1,36	

^aMann Whitney U Test,

^dStudent t Test,

^ePearson Ki-kare Test,

**p<0.01

5. TARTIŞMA

Neonatal sepsis yaşamın ilk 28 gününde bakteriyel, viral veya fungal (maya) etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler ve diğer klinik belirtilerle kendini gösteren morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde belirleyen sistemik bir hastalıktır. Klasik olarak kesin tanısı steril vücut sıvılarından (kan, idrar, BOS, eklem sıvısı, plevral ve peritoneal sıvı) etkenin izole edilmesi ile konur. Neonatal sepsis, görüldüğü postnatal yaşa göre erken ve geç olarak sınıflandırılır. Erken sepsis yaşamın ilk 72 saatinde ortaya çıkan ve doğumdan önce veya doğum sırasında genellikle vertikal olarak anneden bebeğe bulaşma sonucunda oluşmaktadır. Geç başlangıçlı sepsis ise yaşamın 3.gününden sonra ortaya çıkan ve hastane ortamı veya toplumla etkileşim neticesinde meydana gelmektedir (22).

Geç başlangıçlı sepsis için immatürite, düşük doğum ağırlığı intravasküler kateter uygulaması, invaziv mekanik ventilasyon ve uzun süreli total parenteral beslenme, kötü hijyen koşulları ve uzun süreli yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatma risk faktörleri arasında sayılmaktadır (8,9). Bizim çalışmamızda muhtemel altta yatan sepsis nedenleri %3.4'ünde nefrostomi kateteri, %24.7'sinde kısa binazal prong, %3.4'ünde idrar sondası, %4.5'inde göbek kateteri, %25.8'inde entübasyon tüpü ve %1.1'inde ise hem göbek kateteri hem entübasyon tüpü idi.

Akbarian-Rad ve ark. tarafından İran'da yapılan geniş çaplı meta analizde sepsis sıklığının kızlara göre erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir(78). Shehab El-Din ve ark. tarafından Mısır merkezli yapılan prospektif çalışmada EBNS ve GBNS'nin erkeklerde daha fazla görüldüğü

belirtilmiştir(79).Yine Giannoni ve ark. yaptıkları bir çalışmada hem hastane kaynaklı hem de toplum kaynaklı GBNS sıklığının erkeklerde kızlardan daha fazla olduğunu göstermişlerdir(80).Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak GBNS sıklığı erkeklerde (%58.4) kızlara (%41.6) göre daha fazla idi. Bu durumun nedeni olarak da X kromozomu üzerinde bulunan genlerin varyasyonu olduğu düşünülmektedir (23).

GBNS için en önemli risk faktörü doğum ağırlığı (DA) ve gestasyonel yaş (GY) olarak kabul edilmektedir (4,7,81-83). Tsai ve ark. tarafından 713 kültür pozitif GBNS'li olgunun değerlendirildiği çalışmada GY 28 haftanın altında %36.3 oranında GBNS görülürken, GY 29-32 hafta, 33-36 hafta ve 37 hafta üstü olan bebeklerde sırasıyla %29.6, %17.5 ve %16.5 oranında görülmektedir. Aynı çalışmada 1000 gr altında olan hastalarda %33.6 oranında görülürken 1001-1500 gr arasında %23.2, 1501-2000 arasında %10.9, 2000 gr üstü hastalarda %7.5 oranında GBNS görüldüğü bildirilmiştir (4). Boghossian ve ark. 32 haftanın ve 1500 gr altında olan 15178 bebeği inceledikleri çalışmada GY ve DA azaldıkça GBNS' nin arttığını ve erkek bebeklerde daha fazla görüldüğünü rapor etmişlerdir (2). Aynı şekilde Freitas ve ark. yaptıkları 1506 hastayı içeren çalışmada GY ve DA azaldıkça GBNS sıklığının arttığını literatürle benzer olarak bildirmişlerdir (84). Literatürden farklı olarak çalışmamızda term (%50.6) ve 2500 (%58.4) gr üstü bebeklerde GBNS sıklığı daha fazlaydı. Bu duruma ünitemizde prematür hasta sayısının az olması ve görece term hastaların sayıca fazla olmasının rol aldığını düşünmekteyiz.

GBNS postnatal görülme yaşı yapılan çalışmalarda farklılık arz etmektedir. Boghossian ve ark. yaptıkları çalışmada GBNS görülme yaşı 10. gün ile 20. gün arasında yoğunlaşmakta ve ortalama 16. günde görüldüğünü rapor etmişlerdir (2). Tsai ve ark. çalışmalarında ise GBNS görülme yaşı 17-53 gün arasında değişmekte olup ortalama 28.gün olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada GBNS tanımı için en erken 6.gün sınır olarak alınmıştır (4). Yaptığımız çalışmada da hastalarımızda sepsis görülme yaşı 3 ile 20. gün arasında değişmekte olup, ortalaması 6,71±3,11 gündü.

Olivier ve ark. tarafından 20038 bebeği içeren gözlemsel çalışmada GBNS ile doğum şekli arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastaların %49' u normal yolla %51'i ise sezaryen ile doğmuştu. Bu çalışmada doğum şekli ile GBNS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte KoNS sepsisi sezaryen doğum olanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (85). El Manouni El Hassani ve ark. 755 hasta ile yaptıkları çok merkezli vaka kontrollü çalışmada hastaların %46.1' i normal yolla %53.9'u ise sezaryen ile doğmuştur (86). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak

sezaryen doğum (%67.4) normal doğuma (%32.6) göre daha fazla idi. Bahsedilen her iki çalışmada da hasta popülasyonu preterm bebeklerden oluşmaktaydı. Çalışmamızda hasta popülasyonumuzun yarısı matür idi. Bu farklılığın hastanemizin referans merkez olması ve riskli gebeliklerin sayıca fazla olması matür bebeklerin sezaryen ile doğmasına neden olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

GBNS için önemli bir diğer risk faktörü invaziv girişim yapılmasıdır (22). Shah ve ark. 32 haftanın altında olan 7509 hastayı inceledikleri çalışmada düşük GY, 4 günden uzun süren santral kateter varlığı, 7 günden uzun süren parenteral beslenme (TPN), 5.dk APGAR skoru 7'nin altında olması ve uzun süreli oral beslenmenin olmaması halinde bakteriyel sepsis riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada gram pozitif bakteriyel sepsisi olan hastaların %96' sı gram negatif sepsisi olan hastaların da %90'ı 7 günden uzun süre ile parenteral nutrisyon desteği aldığı raporlanmıştır (87). Kawagoe ve ark. tarafından hastane kaynaklı enfeksiyon ile risk faktörlerini araştırdıkları 5 yıllık prospektif çalışmada TPN, invaziv mekanik ventilasyon, santral ve periferik venöz kateter kullanımı, uzun süreli hastane yatışı (>14 gün), düşük GY ve DA sepsis riskini arttırdığını bildirmişlerdir. Özellikle de TPN kullanımının sepsisi en çok arttıran etken olduğu çalışmada ifade edilmiştir (88). Tröger ve ark. tarafından yapılan çalışmada da uzun süreli TPN kullanımının sepsis açısından riskli olduğu vurgulanmıştır (89). Yukarıda bahsettiğimiz her üç çalışmada da özellikle sepsis ile TPN kullanımı arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmektedir. Okada ve ark. yaptıkları çalışmalarda TPN kullanımının NEU fonksiyonlarını bozduğu ve bakteriyel kolonizasyondan sonra sitokin üretimini azaltarak enfeksiyona yatkınlık oluşturduğunu göstermişlerdir (90,91). Bizim yaptığımız çalışmada da hastalarımızın %62.9' una invazif girişim yapılmıştı. Olgularımızın %24.7'sinde (n=22) kısa binazal pronglu nazal CPAP kullanılırken %25.8'inde (n=23) entübasyon tüpü kullanılmıştı. Bununla birlikte hastalarımızın %56.2' si 7 günden uzun süreli parenteral beslenmekte idi. Bu bulgular literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Su ve ark. Tayvan merkezli prospektif çalışmada nozokomiyal neonatal enfeksiyon gelişen hastaların %28.3' ünde santral venöz kateter, %36.9' una endotrakeal tüp ve %2.2' sine idrar sondası takılmıştır (92). Yalaz ve ark. 600 neonatal enfeksiyonu bulunan hastaların %16.5' inde nCPAP uygulaması mevcut olduğunu yayınlamışlar (93). Çalışmamızda da hastaların %3.4'ünde (n=3) nefrostomi kateteri, %24.7'sinde (n=22) kısa binazal prong (nCPAP), %3.4'ünde (n=3) idrar sondası, %4.5'inde (n=4) göbek kateteri, %25.8'inde (n=23) entübasyon tüpü ve %1.1'inde (n=1) ise hem göbek kateteri hem entübasyon tüpü vardı.

GBNS etyolojisinde yer alan en önemli mikroorganizmalar arasında KoNS, Enterobacter türleri, GBS, E.coli, P.aeruginosa, K. pneumoniae, S.aureus, L.monocytogenes ve Candida türleri bulunur (9,22). Son zamanlarda önemli oranda listerioz olgularının azaldığı bildirilmektedir (94). Bununla birlikte gelişmiş ve gelişmemekte olan ülkelerde yenidoğan geç sepsisinde en sık izole edilen patojenin uzun süre hastane yaşına bağlı olarak intravenöz kateter kullanımı neticesinde KoNS olduğu bildirilmektedir (9,95,96).

Abdellatif ve ark. 7 yıllık retrospektif çalışmalarında kan kültüründe üreme olan 125 hastanın % 47.2' sinde KoNS, %16.8' inde K. pneumoniae, %7.2' sinde E.coli, %5.6' sında P.aeruginosa, %3.2 sinde Candida türleri ve %1.6' sında GBS ürediğini bildirmişlerdir (97). Freitas ve ark. Brezilya merkezli yaptıkları çalışmada kan kültürlerinin % 66' sında gram pozitif %25' inde gram negatif ve %9' unda mantar üremesi olduğunu belirtmişlerdir. Üremelerin detaylı incelemesinde ise %50 KoNS, %10 enterokok, %7 S.aureus, %8 K. Pneumoniae, %2 E.coli ve %9 Candida türleri olarak görülmüştür(84). Yine Boghossian ve ark. özellikle ÇDDA bebekleri inceledikleri çalışmalarında kan kültüründeki üremelerin %76.8' inin gram pozitif, %15.7' sinin gram negatif ve %7.5' inin mantarlara ait olduğunu tespit etmişlerdir. Mikroorganizmalar detaylandırıldığında ise %53.2 KoNS, %10.7 S.aureus, %1.8 GBS, %4.5 E.coli, %4 Klebsiella türleri ve %6.4 Candida türlerinin ürediğini rapor etmişlerdir(2). Yukarıda bahsedilen üç çalışmada da GBNS'de en sık izole edilen etkenin KoNS olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise kanda üreyen mikroorganizmalar sırasıyla GBS (%27.0) (n=24), K.pneumoniae (%27.0) (n=24), E.coli (%22.5) (n=20), S.aureus (%11.2) (n=10), Candida türleri(%5.6) (n=5), Proteus (%3.4) (n=3) ve Pseudomonas türleri (%3.4) (n=3) şeklindeydi. Literatürden farklı olarak ünitemizde GBS en sık izole edilen patojen olarak değerlendirilmiştir. Bunun nedeni olarak da ünitemizde santral kateter kullanımının çok sık olmamasına bağlamaktayız. Candida türlerinin üremesi ise literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Mohseny ve ark. 32 haftanın altındaki yenidoğan bebeklerin 212 tane idrar kültürlerini inceledikleri çalışmada 24 üreme tespit edilmiş. Candida albicans %54, E.coli %13, S.aureus %13 ve K.pneumoniae %1 oranında ürediğini bildirmişleridir(98). Drumm ve ark. 11 yıllık bir zaman diliminde 527 ÇDDA bebeği inceledikleri çalışmada üriner sistem enfeksiyonuna bağlı geç sepsis gelişen yenidoğanların idrar kültürlerinde %20.6 Klebsiella türleri, %19.2 Enterobakterler, %17.4 Enterokoklar, %15.9 E.coli, %6 Proteus türleri ve %5.6 Candida türlerinin ürediğini tespit etmişlerdir(99). Bununla birlikte Ismaili ve ark tarafında 0-3 ay arası bebeklerin inceledikleri

çalışmada etkenlerin %88' nin E.coli, %7' sinin K.pneumoniae %1' nin S.aureus ve enterobakter olduklarını bildirmişleridir (100). Çalışmamızda da ürosepsise neden olan mikroorganizmaların oranı E.coli (%12.4) (n=11), K.pneumoniae (%9.0) (n=8), Proteus türleri (%3.4) (n=3), S.aureus(%1.1) (n=1) ve Candida türleri (%1.1) (n=1) şeklindeydi.

Erişkin sepsisli hastalarda hematolojik sistemin en yaygın anormallikleri anemi, trombositopeni ve hemostatik sistemin aktivasyonudur. Hematolojik organ sisteminin disfonksiyonu, ciddi sepsisin erken bir tezahürüdür ve bu hastalığı olan hemen hemen tüm hastalarda görülür. Hematolojik organ sisteminin disfonksiyonu, çoklu organ fonksiyon bozukluklarına ve ölüme katkıda bulunabilir (101).

Neonatal sepsisli hastalarda ise WBC ve trombositler eritrositlerden daha çok etkilenmektedir. Gram pozitif, gram negatif ve mantar enfeksiyonlarda RBC ve lenfosit sayısındaki değişimin nasıl olduğu tam bilinmezken toplam beyaz küre sayısı, NEU ve trombosit sayısındaki değişim iyi tanımlanmıştır. Buna göre mantar enfeksiyonlarında NEU ve trombosit sayısı daha derin olarak düşmektedir (14). Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların çoğunda anemi meydana gelmekte ve bunun birden fazla nedeni tanımlanmıştır. Tetkikler için sık kan alınması, nutrisyonel element eksikliği, eritropoietin eksikliği ve eritrosit yaşam ömrünün kısalması bunlardan bazılarıdır. Özellikle sepsis ve SIRS durumunda proinflamatuvar sitokinler (TNF-a ve IL-1) eritrosit yaşam süresinin kısalmasına ve anemiye neden olmaktadır (102). Yapılan bazı çalışmalarda sepsisin eritrositlerin farklı komponentleri üzerindeki etkilerinden de bahsedilmektedir (103-106). Bunlardan bazıları eritrosit sayısı, içeriği, boyutu, şekli ve esnekliğinde yaptığı değişiklikler olarak sayılabilir (65).

Septik hastalarda HTC, HGB, RBC sayısı azalırken MCV' de anlamlı değişimin olmadığı bildirilmiştir (65). Yenidoğan döneminde de aneminin en önemli ve sık nedenlerinden birisi tanınasal amaçlı yapılan flebotomi sonucunda kan kaybının olmasıdır. Bunun yanında eritrosit ömrünün erişkinlere göre kısa olması kritik yenidoğan yoğun bakımdaki hastaların RBC sayısının düşmesine neden olmaktadır (107,108).

Piagnerelli ve ark. yaptıkları çalışmada yoğun bakım hastaları sepsitik ve non-sepsitik olarak ikiye ayrılmış. Kontrol gruba da eklenen çalışmada sepsisli hastaların hem kontrol grubu hem de non-sepsitik hastalara göre HTC, HGB ve RBC değerleri anlamlı derecede düşük olmasına rağmen MCV değerinde istatistiksel fark bulunmamıştır (105). Yine Piagnerelli ve ark. tarafından yapılan

çalışmada septik hastalarda septik olmayan hastalara göre HTC, HGB ve RBC değerleri anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (109). Sipahi ve ark. akut enfeksiyon sonrası hematolojik parametrelerin değişikliklerini inceledikleri çalışmalarında enfeksiyonun 3. Gününde istatistiksel olarak anlamlı derecede HGB değerinde düşme tespit etmişlerdir. Bununla birlikte HTC, RBC, MCV, MCHC ve RDW değerlerinde anlamlı fark bulamamışlardır (111). Martin ve ark. tarafından yapılan çalışmada kontrol grubuna göre sepsisli hastalarda HGB, MCV ve HCT değeri daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (111). Çalışmamızda da mortalite gelişen sepsisli hastaların yaşayan hastalara göre tedavinin 7. gününde bakılan HTC, HGB ve RBC değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p=0.001$). Bununla birlikte hayatını kaybeden bebeklerin yaşayan bebeklere göre tedavinin 7. gününde bakılan MCV ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Görüldüğü üzere literatürde eritrosit indeksleri ve sepsis arasında ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcut olup var olan çalışmaların sonuçları farklılık arz etmektedir. Bu konuda geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüyoruz.

Retrospektif ve prospektif olarak yapılan çalışmalarda, kritik hastalarda artmış RDW' nin sepsis ve septik şok mortalitesinin güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (112,113). Eritrosit dağılım genişliği (RDW) intrauterin gelişme geriliği durumunda, term ve pretermelerde GBNS açısından değerlendirilmiştir. Özellikle preterm bebeklerde GBNS tanılı hastalarda RDW değeri istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (114).

Martin ve ark. RDW ile neonatal sepsis arasındaki ilişkiyi araştırdıkları 502 yenidoğanı içeren çalışmada kontrol grubuna göre sepsisli hastalarda RDW değeri septik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Septik hastalarda RDW değeri %20 ve üzerinde olduğunda mortalite gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir (111). Sadaka ve ark. 279 septik hastayı inceledikleri çalışmada 1. gün RDW değerine göre hastalar 5 gruba ayrılmış. RDW değeri % 17.5 üzerinde mortalite 35.6 kat artarken, % 19.4 üzerinde iken mortalitenin 43.1 kat arttığını bulmuşlardır (112). Gram-negatif bakteriyemisi olan septik hastalarda RDW' yi araştıran benzer bir retrospektif çalışmada, Ku ve ark. sepsisin başlangıcındaki RDW' nin %14.6' nın üzerinde olması halinde mortaliteyi bağımsız olarak arttırdığını bildirmişlerdir (115). Jo ve ark. 566 septis ve septik şoklu hastayı inceledikleri çalışmalarında 28 gün sonunda yaşamını kaybeden hastaların RDW değerleri hayatta kalanlara göre anlamlı derce yüksek olduğunu ve özellikle %15.7' nin üzerindeki değerlerde mortalite %44 oranında olduğu bildirilmiştir (116). Ellahony ve ark. tarafında neonatal sepsisli 500 term bebeği inceledikleri çalışmada RDW değeri

arttıkça mortalitenin arttığını ve sepsisten ağır sepsise gidildikçe RDW değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir (117). Yine farklı bir çalışmada Doğan ve ark. 86 GBNS tanılı hastayı incelemişlerdir. Bu çalışmada özellikle gram negatif sepsisi olan yenidoğanlarda yatışlarında bakılan RDW değerine göre sepsis başlangıcındaki RDW değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (118). Bizim çalışmamızda mortalite gelişen septik bebeklerin tedavi başlangıcında ve tedavinin 7. Günündeki RDW değeri yaşayan bebeklere yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan çoğu çalışmada mortalite ile RDW arasında güçlü ilişki olmasına rağmen çalışmamızda bu ilişkinin gösterilememesi mortalite gelişen hastaların sayısının hayatta kalan hastaların sayısından oldukça az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Neonatal sepsisli hastalarda trombositler de diğer kan elemanları gibi etkilenmektedir (14). Neonatal trombositopeni 5.persentilin altındaki trombosit değeri olarak tanımlanır. Bu değer 32 hafta altındaki bebekler için mm^3 te 104 bin, 32 haftanın üzerindeki bebeklerde ise 123 bin olarak belirlenmiştir (119). Bununla birlikte trombositopeni sınırını mm^3 te 50 bin, 80 bin ve 150 bin olarak bildiren yayınlarda mevcuttur (120).

Ree ve ark. Tarafından trombositopeni ile neonatal sepsis arasındaki ilişkiyi inceledikleri 460 hastayı içeren çalışmalarında vakaların yarısında trombositopeni (<150 bin) görüldüğü %20 sinde de ağır trombositopeni (<50 bin) mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca septik yenidoğanlarda trombositopeni varlığı mortaliteyi 4 kat arttırdığını ifade etmişlerdir (121). Levit ve ark tarafından yapılan ÇDDA' lı GBNS tanısı ile takip edilen 424 yenidoğan bebeği içeren çalışmada, trombositopenisi mevcut olan hastalarda mortalite gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir (122). Hanaganahalli ve ark. tarafından yapılan çalışmada da neonatal sepsisli hastalarda trombosit sayısının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düştüğünü belirtmişlerdir (123). Kara ve ark. tarafından septik yenidoğanlar ile trombosit testleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada kontrol grubu ile sepsis grubu arasında trombosit sayısı açısından bir fark tespit edilememiştir (124). Resch ve ark. tarafından trombositopeninin nedenlerini araştırdıkları çalışmalarında 371 yenidoğan içerisinde trombositopeninin en sık nedenlerinden bir tanesinin sepsis olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte trombositopeni ile mortalite arasında bir ilişki bulamamışlardır (125). Çalışmamızda hayatını kaybeden hastaların tedavi başlangıcında ve tedavinin 7. Gününde bakılan PLT değerleri hayatta kalanlara göre literatürle uyumlu olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü.

Trombosit sayısı gibi trombositlerin aktivasyon ve fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan trombosit indekslerinden MPV, kandaki trombosit yüzdesi olan plateletcrit (PCT) ve PDW de etkilenmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında endotoksemi varlığında PLT ve PCT değerinde düşme olurken MPV ve PDW değerinde artış olmaktadır (126). Hanaganahalli ve ark. tarafından yapılan çalışmada sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre MPV'nin arttığı bildirilirken PCT'nin azaldığı rapor edilmiştir (123). Shaaban ve ark tarafından erken başlangıçlı sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmada sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre MPV'nin anlamlı derecede arttığını bununla birlikte mortalite gelişen hastalarda da yaşayan hastalara göre MPV'nin istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (127). Catal ve ark tarafından yapılan çalışmada mortalite gelişen septik hastalarda kontrol grubuna MPV ve PDW değerlerinde anlamlı derecede artma olduğunu bildirmişlerdir. MPV'nin 10.75 üzerinde olduğu değerlerde mortalitenin arttığını raporlamışlardır (128). Golwala ve ark. tarafından pediatrik hastalarda platelet indekslerini araştırdıkları çalışmada mortalite gelişen hastalarda PLT ve PCT değerinde azalma olurken MPV ve PDW değerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim tespit edememişlerdir (129). Bununla birlikte Patrick ve ark. sepsisli yenidoğanlarda MPV ve PDW'nin arttığını yayınlamışlardır (130). Çalışmamızda da mortalite gelişen yenidoğanlarda hayatta kalanlara göre literatürle uyumlu olarak MPV değerinde artma PCT değerinde azalma tespit edildi. PDW değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Sepsis tanılı hastalarda etkilenen diğer kan elemanları WBC'lerdir. WBC'lerin neonatal sepsis için pozitif belirleyici değeri çok azdır. Normal aralığı İlk 24 saat için 6 000–30 000/mm³ arasındayken daha sonra 5 000–20 000/mm³ arasındadır. Nötropeni varlığı NEU'den daha değerli olduğu bildirilmektedir (16). Hornik ve ark tarafında 1996-2009 yılları arasında 293 YDYBÜ ve 37,826 yenidoğan bebeği kapsayan çalışmalarında artmış WBC ve NEU sayısı ile azalmış WBC sayısı GBNS ile istatistiksel olarak anlamlı derece de ilişkili olduğu bildirilmiştir (131). Ellahony ve ark. yaptıkları çalışmada mortalite gelişen septik hastalarda yaşayan hastalara göre WBC değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir (117). Celik ve ark. tarafından yapılan çalışmada sepsisli yenidoğanlar kontrol grubuna göre karşılaştırıldıklarında WBC değerinde anlamlı bir değişim tespit edememişlerdir (132). Başka bir çalışmada Hanaganahalli ve ark. kanıtlanmış ve klinik sepsisi kontrol grubunu göre kıyasladıklarında WBC değerleri arasında anlamlı değişimin olmadığını belirtmişlerdir (123). Bizim yaptığımız çalışmada da WBC ve NEU değerlerinin mortalite gelişen ve yaşayan hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

CRP, enfeksiyon veya doku hasarı gibi bir ilk tetikleyiciden 4 ila 6 saat sonra pro-enflamatuar sitokinlere yanıt olarak karaciğer tarafından sentezlenen iyi tanımlanmış bir akut faz reaktantıdır. 10 ila 12 saatte önemli ölçüde yükselir ve ilk hasardan 24 ila 48 saat sonra zirve yapar. Tekrarlayan ölçümler neonatal sepsiste sensitivitesini arttırmaktadır (45,133,134). Ayrıca seri CRP ölçümleri tedavi altındaki enfekte yenidoğanların tedaviye yanıtını değerlendirmede yararlıdır (135,136). Belirli aralıkla bakılan normal CRP değerleri %99 oranında sepsisin olmadığını gösteren güçlü bir göstergedir (137). Li ve ark. tarafından 404 pediatrik yoğun bakım hastasını inceledikleri çalışmalarında CRP ve RDW değerinin artması ile mortalite arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (138). Aydemir ve ark. tarafından 427 yenidoğan bebeği kapsayan çalışmalarında sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede CRP' nin arttığını ifade etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada sepsik hastaların %20.6' sında mortalite geliştiği belirtilmiştir (139). Ellahony ve ark. RDW ile neonatal sepsis arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada hem sepsis şiddeti artan yenidoğanlarda hem de mortalite gelişen septik CRP değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını raporlamışlardır (117). Hanaganahalli ve ark. sepsis hastalarını kontrol grubunu göre kıyasladıklarında CRP değerleri arasında anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir (123). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak mortalite gelişen hastalar yaşayan hastalara göre CRP değerleri daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Bununla birlikte yaşayan hastalarımızda CRP değerlerinin tedavinin 7. gününde istatistiksel olarak anlamlı düşmesi literatürle uyumlu olarak tedavi takibinde kullanılabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Neonatal sepsis mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli klinik durumdur. GBNS, son zamanlarda yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak prematür bebek sayısının artmasıyla sıklığı artmaya başlamıştır. Hematolojik değerlendirmeler ucuz ve ulaşılabilir olması nedeniyle YDYBÜ sıklıkla kullanılmaktadır. Hematolojik bazı parametreler sepsisle ilişkilendirilmiş ve prognoz tahmininde kullanılmıştır. Bizde yaptığımız çalışmada sonuç olarak;

1. GBNS erkek bebeklerde daha sık görülmektedir.
2. 7 günden uzun süreli parenteral beslenme GBNS riskini arttırmaktadır.
3. GBNS kliniği spesifik olmayan belirtileri içermektedir.
4. Grup B Streptokok, K.pneumoniae ve E.coli en sık izole edilen patojenlerdir.
5. GBNS' te mortalite %10 olarak belirlenmiştir.
6. DDA, preterm ve parenteral beslenen bebeklerde mortalite daha fazla idi.
7. Eritrosit göstergelerinden RBC, HGB ve HCT mortalite gelişen hastalarda düşük olarak izlenirken MCV' de değişiklik saptanmadı.

8. RDW istatistiksel olarak anlamlı olmasa da mortalite gelişen septik hastalarda yüksek bulundu.

9. Trombosit göstergelerinden mortalite gelişen hastalarda MPV değerinde artma PCT ve PLT değerinde azalma olduğu görüldü.

10. CRP mortalite gelişen hastalarda yüksek seyretmekte tedaviye rağmen düşmeyen değerler mortalite ile ilişkilidir.

10. YYBÜ'lerinde enfeksiyon kontrol önemlerine azami özen gösterilmesi, gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılması ve enteral beslenmeye erken geçilmesi GBNS sıklığını ve mortaliteyi azaltacaktır.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları:

1.Çalışmaya sadece kültür-pozitif hastalar alındığı ve bunlardan bazılarında LP yapılmadığı için menajitli olguların gerçek oranı belirlenememiştir.

2.Çalışma YYBÜ'sinde hasta bebekler üzerinde yapıldığı için insidans hesaplanamamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Qazi SA, Stoll BJ. Neonatal sepsis: a major global public health challenge. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(1 Suppl):1-2.
2. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr.* 2013;162(6):1120-4.
3. Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):9-14.
4. Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(1):7-13.
5. Hammoud MS, Al-Taiar A, Thalib L, Al-Sweih N, Pathan S, Isaacs D. Incidence, aetiology and resistance of late-onset neonatal sepsis: a five-year prospective study. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(7):604-9.
6. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics.* 2005;116(3):595-602.

7. Shim GH, Kim SD, Kim HS, et al. Trends in epidemiology of neonatal sepsis in a tertiary center in Korea: a 26-year longitudinal analysis, 1980-2005. *J Korean Med Sci.* 2011;26(2):284-9.
8. Tripathi S, Malik GK. Neonatal Sepsis: past, present and future; a review article. *Internet Journal of Medical Update*, 2010; 5(2):45-54.
9. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition.* 2015;100(3):257-63.
10. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020;54(2):142-58.
11. Meem M, Modak JK, Mortuza R, Morshed M, Islam MS, Saha SK. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J Glob Health.* 2011;1(2):201-9.
12. Ng PC, Lam HS. Biomarkers in neonatology: the next generation of tests. *Neonatology.* 2012;102(2):145-51.
13. Rubin LG, Sánchez PJ, Siegel J, et al. Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis: a survey of neonatologists' practices. *Pediatrics.* 2002;110(4):42-3.
14. Manzoni P. Hematologic Aspects of Early and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Clin Perinatol.* 2015;42(3):587-95.
15. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3 Suppl):45-9.
16. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):88-100.
17. Zaidi AK, Ganatra HA, Syed S, et al. Effect of case management on neonatal mortality due to sepsis and pneumonia. *BMC Public Health.* 2011;11 Suppl 3(Suppl 3):13-4.
18. Cengiz AB. Yenidogan Sepsisi/Neonatal Sepsis. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi.* 2009;3(4):174-5.
19. Van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Maciolek MA, Fleer A, Krediet TG. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology.* 2010;97(1):22-8.
20. Klein J. Bacterial sepsis and meningitis. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* 2001;943-8.
21. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect.* 2014;68 Suppl 1:24-32.
22. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017;390(10104):1770-80.

23. Fanaroff A, Walsh MC. Fanar off and Martin' s Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. St. Louis, Missouri: Mosby. Elsevier; 2011;
24. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues [published correction appears in Pediatrics. 2011 Aug;128(2):390]. Pediatrics. 2011;127(5):817-26.
25. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D, İçağasıoğlu D, Gültekin A, Toksoy HB, Çetinkaya M, Tanzer F, Cevit Ö, Kara S. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi. 2005;27(2):63-8.
26. Argent AC. Recognizing Pediatric Sepsis: Do the Concepts Help Us to Focus Appropriately? Pediatr Crit Care Med. 2016;17(5):460-1.
27. Ovalı F. Yenidoğan enfeksiyonları. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006: 107-60.
28. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. Pediatr Neonatol. 2016;57(4):265-73.
29. Mussap M, Puxeddu E, Puddu M, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in premature and full term critically ill newborns with sepsis and SIRS. Clin Chim Acta. 2015;451(Pt A):65-70.
30. Stoll B, Shane A. Infections of the neonatal infant. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics Philadelphia (PA): Elsevier; 2016; 20: 909-925
31. Turkish Neonatal Society; Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. Turk J Pediatr. 2010;52(1):50-7.
32. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. J Paediatr Child Health. 2010;46(6):337-42.
33. Annagür A, Örs R. Yenidoğan sepsisi. Selçuk Pediatri 2013;1(1):1-11.
34. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL. Krugman's infectious diseases of children: Mosby St Louis, MO; 2004; sayfa no
35. Bizzarro MJ, Jiang Y, Hussain N, Gruen JR, Bhandari V, Zhang H. The impact of environmental and genetic factors on neonatal late-onset sepsis. J Pediatr. 2011;158(2):234-8.

36. Tzialla C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. *Clin Chim Acta*. 2015;451(Pt A):71-7.
37. Silveira Rde C, Giacomini C, Procianoy RS. Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. *Sepse e choque séptico no período neonatal: atualização e revisão de conceitos*. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(3):280-90.
38. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA. Infectious diseases of the fetus and newborn infant: Saunders Philadelphia; 1976;
39. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):1-7.
40. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(1 Suppl): 10-8.
41. Hakan N, Aydın M, Zenciroğlu A, Tanır G, Okumuş N. Klebsiella Sepsisinin Klinik Özellikleri ve Antibiyotik Duyarlılık Paterni: Üçüncü Düzey Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki 8 Yıllık Deneyimlerimiz. *JGON*. 2017; 14(3): 110-3.
42. Stoll BJ. Infections of neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2005: 17: 623-40.
43. Graham PL 3rd. Simple strategies to reduce healthcare associated infections in the neonatal intensive care unit: line, tube, and hand hygiene. *Clin Perinatol*. 2010;37(3):645-53.
44. Hanley J. Neonatal infections: group B streptococcus. *BMJ Clin Evid*. 2008; 323-4.
45. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25-36.
46. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta*. 2015;451(Pt A):46-64.
47. Arısoy ES. Yenidoğan Sepsisi: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Ankem Derg* 2010;24(Ek 2):168-75.
48. Davis J, Christie S, Fairley D, Coyle P, Tubman R, Shields MD. Performance of a Novel Molecular Method in the Diagnosis of Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants. *PLoS One*. 2015;10(8):136-472.
49. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-15.

50. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 2001;357(9261):989-94.
51. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatric Clinics of North America*. 2004 Aug;51(4):939-59.
52. Saez-Llorens X, McCracken G. Perinatal bacterial diseases. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 1,929-66
53. Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16(2):13-6.
54. Wu TW, Tabangin M, Kusano R, Ma Y, Ridsdale R, Akinbi H. The utility of serum hepcidin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. *J Pediatr*. 2013;162(1):67-71.
55. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. *Neonatology*, McGraw Hill Lange, New York, 2009; 6: 665-72.
56. Bonadio WA, Hennes H, Smith D, et al. Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(2):111-4.
57. Uslu S, Can E, Bolat F, Cömert S, Nuhoğlu A. Yenidoğan döneminde nozokomiyal sepsis ve kontrol stratejileri. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2010;44(2):45-51.
58. Turhan EE, Gürsoy T, Ovalı F. Factors which affect mortality in neonatal sepsis. *Türk Pediatri Ars*. 2015;50(3):170-5.
59. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem*. 2004;50(2):279-87.
60. Kimberlin DW, Debra LP, Richard JW. Neonatal sepsis. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister RF, Gershon AA (eds): *Rudolph's Pediatrics China*: Mc Graw Hill, 2011: 902-12.
61. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr*. 1982;138(4):331-7.
62. European Medicines Agency (EMA). Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis London; 2010 [updated 8 June 2010].
63. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(2):125-31.
64. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(1):16-9.
65. Bateman RM, Sharpe MD, Singer M, Ellis CG. The Effect of Sepsis on the Erythrocyte. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1932-3.

66. Mikhael M, Brown LS, Rosenfeld CR. Serial neutrophil values facilitate predicting the absence of neonatal early-onset sepsis. *J Pediatr*. 2014;164(3):522-8.
67. Ibarra JO, Valdez PT, Mendez EV, Rojas AL, Flores GL, Bocanegra AC, et al. Evaluation of the Light-Cycler® SeptiFast Test in Newborns With Suspicion of Nosocomial Sepsis. *Iran J Pediatr*. 2015;25(1):253-4.
68. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Revised Guidelines from CDC, Recommendations and Reports. 2010;59(RR10):1-32.
69. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998;26(3):664-72.
70. 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(4):275-81.
71. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21(3):223-7.
72. Ng PC, Lam HS. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond. *Clin Perinatol*. 2010;37(3):599-610.
73. Satar M, Ozlü F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *Turk J Pediatr*. 2012;54(5):449-57.
74. Heath PT, Okike IO, Oeser C. Neonatal meningitis: can we do better? *Adv Exp Med Biol*. 2011; 719:11-24.
75. Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8th Edition; Saunders, 2015;6:217-71.
76. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):170-8.
77. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation Child Mortality Report 2019 [Internet]. Available from: [http://www.childmortality.org/files_v22/download/UN IGME Child Mortality Report 2019.pdf](http://www.childmortality.org/files_v22/download/UN_IGME_Child_Mortality_Report_2019.pdf).
78. Akbarian-Rad Z, Riahi SM, Abdollahi A, et al. Neonatal sepsis in Iran: A systematic review and meta-analysis on national prevalence and causative pathogens. *PLoS One*. 2020;15(1):227-570.

79. Shehab El-Din EM, El-Sokkary MM, Bassiouny MR, Hassan R. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Implicated Pathogens: A Study from Egypt. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 509484.
80. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2018; 201:106-14.
81. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116(3):595-602.
82. 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(2 Pt 1):285-91.
83. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol*. 2003;27(4):293-301.
84. Freitas FTM, Araujo AFOL, Melo MIS, Romero GAS. Late-onset sepsis and mortality among neonates in a Brazilian Intensive Care Unit: a cohort study and survival analysis. *Epidemiol Infect*. 2019;147: 208-9.
85. Olivier F, Bertelle V, Shah PS, Drolet C, Piedboeuf B. Association between birth route and late-onset sepsis in very preterm neonates. *J Perinatol*. 2016;36(12):1083-7.
86. El Manouni El Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, et al. Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. *Neonatology*. 2019;116(1):42-51.
87. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS; Canadian Neonatal Network. Risk Factors and Outcomes of Late-Onset Bacterial Sepsis in Preterm Neonates Born at < 32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol*. 2015;32(7):675-82.
88. Kawagoe JY, Segre CA, Pereira CR, Cardoso MF, Silva CV, Fukushima JT. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: a 5-year prospective cohort study. *Am J Infect Control*. 2001;29(2):109-14.
89. Tröger B, Göpel W, Faust K, et al. Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(3):238-43.
90. Okada Y, Papp E, Klein NJ, Pierro A. Total parenteral nutrition directly impairs cytokine production after bacterial challenge. *J Pediatr Surg*. 1999;34(2):277-80.

91. Okada Y, Klein NJ, Pierro A. Peter Paul Rickham Prize--1998. Neutrophil dysfunction the cellular mechanism of impaired immunity during total parenteral nutrition in infancy. *J Pediatr Surg.* 1999;34(2):242-5.
92. Su BH, Hsieh HY, Chiu HY, Lin HC, Lin HC. Nosocomial infection in a neonatal intensive care unit: a prospective study in Taiwan. *Am J Infect Control.* 2007;35(3):190-5.
93. Yalaz M, Altun-Köroğlu Ö, Ulusoy B, Yıldız B, Akisu M, et al. Evaluation of device-associated infections in a neonatal intensive care unit. *The Turkish journal of pediatrics* 2012; 54: 128-35.
94. Lee B, Newland JG, Jhaveri R. Reductions in neonatal listeriosis:“Collateral benefit” of Group B streptococcal prophylaxis?. *Journal of Infection*, 2016, 72.3: 317-23.
95. Bizzarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, Dembry LM, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Neonatal sepsis 2004-2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr.* 2015;166(5):1193-9.
96. Jean-Baptiste N, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M, et al. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(7):679-86.
97. Abdellatif M, Al-Khabori M, Rahman AU, Khan AA, Al-Farsi A, Ali K. Outcome of Late-onset Neonatal Sepsis at a Tertiary Hospital in Oman. *Oman Med J.* 2019;34(4):302-7.
98. Mohseny AB, van Velze V, Steggerda SJ, Smits-Wintjens VEJ, Bekker V, Lopriore E. Late-onset sepsis due to urinary tract infection in very preterm neonates is not uncommon. *Eur J Pediatr.* 2018;177(1):33-8.
99. Drumm CM, Siddiqui JN, Desale S, Ramasethu J. Urinary tract infection is common in VLBW infants. *J Perinatol.* 2019;39(1):80-5.
100. Ismaili K, Lolin K, Damry N, et. al. Febrile urinary tract infections in 0- to 3-month-old infants: a prospective follow-up study. *J Pediatr* 2011; 158:91-4.
101. Goyette RE, Key NS, Ely EW. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(6):645-59.
102. Scharf M, Fink MP. Red blood cell physiology in critical illness. *Crit Care Med.* 2003;31(12 Suppl): 651-7.
103. Baskurt O.K, Gelmont D, Meiselman H.J. Red blood cell deformability in sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157:421–7.

- 104.**De Oliveira Y.P.A, Pontes-de-Carvalho L.C., Couto R.D., Noronha-Dutra A.A. Oxidative stress in sepsis. Possible production of free radicals through an erythrocyte-mediated positive feedback mechanism. *BJID*. 2017;21:19–26.
- 105.**Piagnerelli M, Boudjeltia K.Z, Brohee D, Piro P, Carlier E, Vincent J.L, Lejeune P, Vanhaeverbeek M. Alterations of red blood cell shape and sialic acid membrane content in septic patients. *Crit. Care Med*. 2003;31:2156–62.
- 106.**Piagnerelli M, Zouaoui Boudjeltia K., Gulbis B., Vanhaeverbeek M, Vincent J.L. Anemia in sepsis: The importance of red blood cell membrane changes. *TATM*. 2007;9:143–9.
- 107.**Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, MSCE, Tasker RC and Wilson KM. *Nelson Textbook Of Pediatrics* (21th ed): Blood Disorders. philadelphia: Elsevier, 2020; 961-74.
- 108.**Kling PJ. Iron Nutrition, Erythrocytes, and Erythropoietin in the NICU: Erythropoietic and Neuroprotective Effects. *Neoreviews*. 2020;21(2):80-8.
- 109.**Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Rapotec A, et al. Neuraminidase alters red blood cells in sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1244-50.
- 110.**Sipahi T, Köksal T, Tavit B, Akar N. The effects of acute infection on hematological parameters. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21(6):513-20.
- 111.**Martin SL, Desai S, Nanavati R, Colah RB, Ghosh K, Mukherjee MB. Red cell distribution width and its association with mortality in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(12):1925-30.
- 112.**Sadaka F., O'Brien J., Prakash S. Red cell distribution width and outcome in patients with septic shock. *J. Intensive Care Med*. 2013;28: 307–13.
- 113.**Kim C.H., Park J.T., Kim E.J., Han J.H., Han J.S., Choi J.Y., Han S.H., Yoo T.H., Kim Y.S., Kang S.W., et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit. Care*. 2013;17(6):R282
- 114.**Garofoli F, Ciardelli L, Mazzucchelli I, et. al: The red cell distribution width (RDW): value and role in preterm, IUGR (intrauterine growth restricted), full-term infants. *Hematology* 2014; 19: 365-9.
- 115.**Ku NS, Kim HW, Oh HJ, et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in patients with gram-negative bacteremia. *Shock*. 2012;38(2):123-7.
- 116.**Jo YH, Kim K, Lee JH, et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med*. 2013;31(3):545-8.

117. Ellahony DM, El-Mekawy MS, Farag MM. A Study of Red Cell Distribution Width in Neonatal Sepsis [published online ahead of print, 2017 Oct 27]. *Pediatr Emerg Care*. 2017;10.1097/PEC.0000000000001319.
118. Dogan P, Guney Varal I. Red cell distribution width as a predictor of late-onset Gram-negative sepsis. *Pediatr Int*. 2020;62(3):341-6.
119. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, et al. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2009;29:130–6.
120. Del Vecchio A. Evaluation and management of thrombocytopenic neonates in the intensive care unit. *Early Hum Dev* 2014;90(2):51–5.
121. Ree IMC, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, Fijnvandraat KJ, Steggerda SJ, Lopriore E. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoS One*. 2017;12(10):185-581.
122. Levit O, Bhandari V, Li FY, Shabanova V, Gallagher PG, Bizzarro MJ. Clinical and laboratory factors that predict death in very low birth weight infants presenting with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(2):143-6.
123. Hanaganahalli SB, Sreeram S, Bompada M, Kuppannagari SK, Suresh PK, Philipose CS. Is MPV a Predictive Marker for Neonatal Sepsis? A Pilot Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(7):548-52.
124. Kara S, Emeksiz Z, Alioğlu B, Dallar Bilge Y. Effects of neonatal sepsis on thrombocyte tests. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(9):1406-8.
125. Resch E, Hinkas O, Urlsberger B, Resch B. Neonatal thrombocytopenia-causes and outcomes following platelet transfusions. *Eur J Pediatr*. 2018;177(7):1045-52.
126. Yilmaz Z, Eralp O, Ilcol YO. Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia. *Vet Clin Pathol*. 2008;37(2):159-3.
127. Shaaban HA, Safwat N. Mean platelet volume in preterm: a predictor of early onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(2):206-11.
128. Catal F, Tayman C, Tonbul A, et al. Mean platelet volume (MPV) may simply predict the severity of sepsis in preterm infants. *Clin Lab*. 2014;60(7):1193-200.
129. Golwala ZM, Shah H, Gupta N, et al. Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW), Platelet Count and Plateletcrit (PCT) as predictors of in-hospital paediatric mortality: a case-control Study. *Afr Health Sci*. 2016;16(2):356-62.

130. Patrick CH, Lazarchick J. The effect of bacteremia on automated platelet measurements in neonates. *Am J Clin Pathol.* 1990;93(3):391-4.
131. 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(8):803-807.
132. Celik IH, Arifoglu I, Arslan Z, Aksu G, Bas AY, Demirel N. The value of delta neutrophil index in neonatal sepsis diagnosis, follow-up and mortality prediction. *Early Hum Dev.* 2019;131:6-9.
133. Makhoul IR, Yacoub A, Smolkin T, Sujov P, Kassis I, Sprecher H. Values of C-reactive protein, procalcitonin, and Staphylococcus-specific PCR in neonatal late-onset sepsis. *Acta Paediatr.* 2006;95(10):1218-23.
134. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77(3):221-7.
135. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics.* 1999;104(3 Pt 1):447-53.
136. Kawamura M, Nishida H. The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. *Acta Paediatr.* 1995;84(1):10-3.
137. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2010;37(2):421-38.
138. Li G, Jia P, Zhao J, et al. Usefulness of RBC distribution width and C-reactive protein to predict mortality in pediatric non-cardiac critical illness. *Am J Emerg Med.* 2019;37(12):2143-50.
139. Aydemir C, Aydemir H, Kokturk F, Kulah C, Mungan AG. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):253-4.

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı

HARRAN ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI	
TARİH	: 18.11.2019
OTURUM	: 05
SAAT	: 13. ³⁰

19/05/04	Karar: Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğreti Üyesi Doç. Dr. Doğan KÖSE'nin yürütücüsü olduğu “ Geç Neonatal Sepsiste Trombosit ve Eritrosit İndexleri İle Bunların Prognoz Üzerine Olan Etkisi” başlıklı çalışmaya ilgili kurum izni alması koşulluyla Etik Kurul Onayı verilmesine Oy birliği ile karar verilmiştir. ASLI GİBİDİR Prof. Dr. Mehmet Ali EREN Kurul Başkanı
----------	---

Ek-2: Turnittin Orjinallik Raporu



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. :42518002800

Adı, Soyadı : Halil DOLAP

Anabilim Dalı:Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Tezin Adı :Geç Neonatal Sepsiste Trombosit ve Eritrosit İndeksleri ve Prognoza Etkisi

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen Geç Neonatal Sepsiste Trombosit ve Eritrosit İndeksleri ve Prognoza Etkisi çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 70 sayfalık kısmına ilişkin, 11/08/2020 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %10'tır.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 11/08/2020

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Halil DOLAP

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım 11./08/2020

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Doç.Dr. Doğan KÖSE

İmzası:

GEÇ NEONATAL SEPSİSTE TROMBOSİT VE ERİTROSİT İNDEKSLERİ VE PROGNOZA ETKİSİ

ORIJİNALLIK RAPORU

% 10	% 9	% 3	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

	www.neonatology.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
	www.biomedsearch.com İnternet Kaynağı	% 1
	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	www.selcukpediatri.org İnternet Kaynağı	% 1
	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.ulusaltezmerkezi.net İnternet Kaynağı	<% 1

	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<% 1
10	worldwidescience.org İnternet Kaynağı	<% 1
	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
12	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
13	millipediatri.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
14	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1
15	mafiadoc.com İnternet Kaynağı	<% 1
16	www.jscimedcentral.com İnternet Kaynağı	<% 1
17	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
18	www.lebpedsoc.org İnternet Kaynağı	<% 1
19	www.norokongre2019.org İnternet Kaynağı	<% 1
20	TÜRKMEN KAYNAK, Münevver, TELLİ, Murat,	

ERİŞEN, Seda, GÜZÜNLER, Melike and EYİĞÖR, Mete. "Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi", TUBITAK, 2010.

Yayın

<% 1

21

www.turkpediatri.com

İnternet Kaynağı

<% 1

22

nobelmedicus.com

İnternet Kaynağı

<% 1

23

link.springer.com

İnternet Kaynağı

<% 1

24

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% 1

25

thieme-connect.com

İnternet Kaynağı

<% 1

26

www.ankemdernegi.org.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

27

Submitted to Istanbul University

Öğrenci Ödevi

<% 1

28

Submitted to The University of Manchester

Öğrenci Ödevi

<% 1

29

polen.itu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

30

openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% 1

31	SÖNMEZER, Meliha Ayla and TÖLEK, Necla. "Bakteriyel enfeksiyonlarda ve Sepsiste Biyobelirteçler", Türk Klinik Mikrobiyoloji ve enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2015. Yayın	<% 1
32	www.guncelpediatrici.com İnternet Kaynağı	<% 1
33	www.dovepress.com İnternet Kaynağı	<% 1
34	nagoya.repo.nii.ac.jp İnternet Kaynağı	<% 1
35	www.emedicine.com İnternet Kaynağı	<% 1
36	www.jceionline.org İnternet Kaynağı	<% 1
37	www.cshd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
38	Submitted to University of Greenwich Öğrenci Ödevi	<% 1

Alıntıları çıkart

üzerinde

Eşleştirmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde