



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

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

GEÇ BAŞLANGIÇLI SEPSİS TANISI ALAN PREMATÜRE
YENİDOĞANLARDA ARDIŞIK ORGAN YETMEZLİK
DEĞERLENDİRME SKORU (nSOFA) VE LAKTAT DEĞERLERİNİN
MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

Dr. Elif Demirci Aşansu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2023



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**GEÇ BAŞLANGIÇLI SEPSİS TANISI ALAN PREMATÜRE
YENİDOĞANLARDA ARDIŞIK ORGAN YETMEZLİK
DEĞERLENDİRME SKORU (nSOFA) VE LAKTAT DEĞERLERİNİN
MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

Dr. Elif Demirci Aşansu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sevilay Topçuoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2023

TEŞEKKÜR

Başhekimimiz Doç. Dr. İlhan Şanverdi'ye,

Tezimin hazırlığı süresince hemen her aşamasında yardımını esirgemeyip yol gösteren, sabır ve fedakarlık ile değerli bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, hekimlik ve neonatoloji adına çok şey öğrendiğim ve öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım kıymetli tez danışmanım ve değerli hocam; Sayın Prof. Dr. Sevilay Topçuoğlu'na,

Beraberinde çalıştığı biz asistanlarını her daim ve her koşulda koruyup kollayan, bizden hiçbir zaman desteğini ve yardımını esirgemeyen, zorluklar karşısında sorumluluk verip bizleri cesaretlendiren ve yanımızda olduğunu hissettiren kliniğimizin eğitim sorumlusu değerli hocam; Sayın Prof. Dr. Abdülkadir Bozaykut'a,

Mesleğine, öğrenmeye, öğretmeye olan enerjisini ve hastalarına olan yaklaşımını her daim örnek aldığım, bu uzun ve meşakkatli asistanlık süresince yorgunluğumuzu gösterdiği anlayış, sabır ve hoşgörü ile bertaraf eden değerli hocam; Sayın Prof. Dr. Rabia Gönül Sezer Yamanel'e,

Uzmanlık eğitimim içerisinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, değerli öğütleri ve tavsiyeleri ile yanımda olan, mesleki gelişimime katkı sağlayan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve Zeynep Kamil'i anlamlı kılan Başasistanlarımız; Dr. Nihan Uygur Külcü, Dr. Özlem Erdede, Dr. Erdal Sarı ile Dr. Serpil Değirmenci ve Dr. Pelin Demirci başta olmak üzere tüm uzman abilerime ve ablalarım,

Yan dal rotasyonlarım esnasında kendilerini tanıma şansı bulduğum, tecrübelerini benimle paylaşan, bilimsel temeller ışığında eğitimimizi şekillendiren değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Güner Karatekin'e, Prof. Dr. Ayla Güven'e, Doç. Dr. Elif Özalkaya'ya, Doç. Dr. Nevzat Aykut Bayrak'a, Doç. Dr. Mustafa Çakan'a, Doç. Dr. Nazmiye Nilgün Karadağ'a, Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu'na, Dr. Emek Uyur'a, Dr. Merve İşeri Nepesov'a, Dr. Nurdan Erol'a ve Dr. Abdullah Alpınar'a,

Gece gündüz beraber çalışıp ailemden çok birlikte vakit geçirdiğim, zorluklar karşısında omuz omuza verip yorgunlukları, sevinçleri, hüznüleri, yediğimizi,

içtiğimizi ve acısıyla tatlısıyla anıları paylaştığım başta eş kıdemlerim Dr. Zeyneb Afra Yartaşı Dinçel, Dr. Zeynep Züleyha Tek Sadık, Dr. İlke Aktaş ve kıdemlim Dr. Ceren Altıntaş Meşe olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm Zeynep Kamil ailesine,

Evlatları olmaktan her daim gurur duyduğum, yaşamım boyunca her zaman sevgilerini yanımda hissettiğim, her şartta ve zorlukta beni destekleyen, dert ortağım ve yol arkadaşım olan, zorlu asistanlık süresince oğluma benden daha iyi bakan canım annem Yasemin Demirci'ye, en güzel sohbetlerimin ortağı, merhametini ve sevgisini üzerimden eksik etmeyen ve beni ben yapan canım babam Mehmet Demirci'ye, anne şefkati ile üzerimde çokça emeği bulunan canım ablam Cennet Burcu Kars'a, her zaman iyi ki varlar dediğim, dert ortaklarım olan canım kardeşlerim Ahmet Mustafa Demirci'ye ve Taha Burak Demirci'ye,

Hayatıma girdiği andan itibaren her günümü güzelleştirip her işimi kolaylaştıran, mesleki tecrübeleri ile yol gösteren, her daim sevgisi ile içimi ısıtan, asistanlık süresince tüm streslerime ortak olup bana güç ve huzur veren sevgili eşim Op. Dr. Mustafa Akif Aşansu'ya,

Varlığına her daim şükrettiğim hayatımın en güzel hediyesi ve anlamı olan, sayesinde anneliği tattığım gözümün nuru biricik oğlum Yusuf Selim'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Neonatal Sepsis Tanısı ve Sınıflandırılması	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etken Mikroorganizmalar	4
2.4. Risk Faktörleri	5
2.5. Yenidoğan Sepsisinde Klinik Bulgular.....	6
2.6. Yenidoğan Sepsisinde Tanı ve Risk Hesaplama Skorları.....	7
2.7. Yenidoğan Sepsisinde Laboratuvar Bulguları	8
2.7.1. Kan Kültürü.....	8
2.7.2. Beyin Omurilik Sıvı Kültürü.....	10
2.7.3. İdrar Kültürü.....	10
2.7.4. Trakeal Aspirat Kültürü	11
2.7.5. Diğer Kültürler	11
2.7.6. Spesifik Olmayan Laboratuvar Bulguları	11
2.8. Yenidoğan Sepsisine Klinik Yaklaşım	19
2.9. Tedavi	20
2.9.1. Antibiyotik Tedavisi.....	20
2.9.2. Antifungal Tedavi	22
2.9.3. Destek Tedavileri	22
2.10. Prognoz	23
2.11. Önleme.....	24
2.12. nSOFA Skoru Tanımı ve Tarihçesi.....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Çalışmanın Etik Kurul ve Tez Konusu Hakem Onayı.....	29
3.2. Çalışmanın Bölgesi	29
3.3. Çalışmanın Yöntemi	29
3.3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	29
3.3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	29
3.4. Çalışma Süreci	29
3.4.1. Çalışma Veri Tabanı Oluşturulma Süreci	30
3.5. İstatiksel Analiz	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	33
4.2. Kültür ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi	41
4.3. Laktat ve nSOFA Skorunun Değerlendirilmesi	47
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	72

KISALTMALAR

AGA	: Doğum ağırlığı gestasyon haftası ile uyumlu
APGAR	: American Pediatric Gross Assessment Record
BPD	: Bronkopulmoner displazi
C/S	: Sezaryen
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CRP	: C-reaktif protein
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlıklı
DIC	: Yaygın damar içi pıhtılaşma
EMA	: European Medicines Agency
EMR	: Erken membran rupture
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GBS	: Grup B streptokok
GC-CSF	: Granülosit uyarıcı faktör
HFO	: Yüksek frekanslı ventilatör
hsCRP	: Yüksek sensitiviteli C-reaktif protein
HSV	: Herpes Simpleks Virus
I/T	: İmmatür nötrofil sayısı/Total nötrofil sayısı
ICAM	: Interselüler adezyon molekülü
IL1	: Interlokin-1
IL6	: Interlokin-6
IL8	: Interlokin-8
IUGR	: İnrauterin gelişme geriliği
IVIG	: İntravenöz immün globülin
IVK	: İntra ventriküler kanama
KiO2	: Küvöz içi oksijen
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
LGA	: Doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre fazla
LP	: Lumbal ponksiyon
MPV	: Mean Platelet Volume, Ortalama Trombosit Hacmi
MV	: Mekanik ventilasyon

NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NICHD	: Uluslararası Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü
nSOFA	: Yenidoğanın ardışık organ yetmezlik skoru
NSVD	: Normal Spontan Vajinal Doğum
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PVL	: Periventriküler lökomalazi
RDS	: Respiratuar Distress Sendromu
ROP	: Prematüre Retinopatisi
SAA	: Serum amiloid A
SGA	: Doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre düşük
SVK	: Santral venöz katater
TND	: Türk Neonatoloji Derneği
TNF	: Tümör nekroz faktör
TPN	: Total parenteral nütrisyon
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Yenidoğan sepsisinde etkenler ve risk faktörleri	5
Tablo 2.2. Yenidoğan sepsisinde izlenen klinik bulgular.....	6
Tablo 2.3. EMA sepsis risk skorlaması	7
Tablo 2.4. Töller'in sepsis skorlaması.....	8
Tablo 2.5. Term bebekte ilk 1 ayda beyin omurilik sıvısı ortalama değerleri	10
Tablo 2.6. Preterm bebekte ilk 1 ayda beyin omurilik sıvısı ortalama değerleri.....	10
Tablo 2.7. Postnatal yaş ve gestasyonel haftaya göre nötrofil sayısı	12
Tablo 2.8. Yenidoğan sepsisinde ampirik antibiyotik tedavisi	20
Tablo 2.9. Yenidoğan sepsisinde etken spesifik antibiyotik tedavisi.....	21
Tablo 2.10. Yenidoğan sepsisinde özellikli durumlarda antibiyotik tedavisi	21
Tablo 2.11. Yenidoğan ardışık organ yetmezliği (nSOFA) bileşenleri ve skoru (0-15 puan aralığında).....	28
Tablo 4.1. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler	34
Tablo 4.2. Hastaların geç sepsis dönemine ilişkin klinik özellikleri.....	36
Tablo 4.3. Sepsise bağlı ölen ve yaşayan hastalar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması	39
Tablo 4.4. Hastalardan alınan kültürlerin üreyen patojenlere göre sınıflandırılması	41
Tablo 4.5. Kan kültüründe üreyen etkenler	42
Tablo 4.6. Kan kültüründe üreyen mikroorganizma dağılımı	42
Tablo 4.7. BOS kültüründe üreyen etkenler.....	43
Tablo 4.8. İdrar kültürü etkenleri	43
Tablo 4.9. Trakeal aspirat kültüründe üreyen etkenler.....	44
Tablo 4.10. Sağkalım durumuna göre kültürde üreme durumunun karşılaştırılması	44
Tablo 4.11. 0. saat sepsis anındaki laboratuvar verilerinin ölüm ve sağkalım durumuna göre karşılaştırılması	45
Tablo 4.12. 0. saat sepsis anındaki laboratuvar verilerinin kültürde üreme durumuna göre karşılaştırılması	46
Tablo 4.13. Sepsis tanısı öncesi ve sonrası alınan laktat değerlerinin karşılaştırılması	47

Tablo 4.14. nSOFA skorunun karşılaştırılması 48

Tablo 4.15. Laktat ve nSOFA skorunun mortalite için ROC analizi sonuçları..... 49



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Yenidoğan sepsisinde IL-6, IL-8, CD64, CRP, PCT Belirteçlerin Zamansal Grafiği	15
Şekil 4.1. Antenatal öyküye göre dağılım.....	35
Şekil 4.2. Sepsis kaynaklı ölümü öngörebilmek için nSOFA skoruna ait ROC eğrileri	50
Şekil 4.3. Sepsis kaynaklı ölümü öngörebilmek için laktat değerlerine ait ROC eğrileri	50
Şekil 4.4. -24. saat ölen ve sağ kalan hastalar arasında laktat ve nSOFA skoruna göre hastaların dağılımı.....	51
Şekil 4.5. 0. saat ölen ve sağ kalan hastalar arasında laktat ve nSOFA skoruna göre hastaların dağılımı.....	52
Şekil 4.6. +12. saat ölen ve sağ kalan hastalar arasında laktat ve nSOFA skoruna göre hastaların dağılımı	53
Şekil 4.7. +24. saat ölen ve sağ kalan hastalar arasında laktat ve nSOFA skoruna göre hastaların dağılımı	54
Şekil 4.8. +48. saat ölen ve sağ kalan hastalar arasında laktat ve nSOFA skoruna göre hastaların dağılımı	55
Şekil 4.9. -24. saatte laktat düzeyine göre oluşturulan gruplarda, nSOFA düzeylerinde gözlenen hastane içi mortalite hızı grafiği.....	56
Şekil 4.10. 0. saatte laktat düzeyine göre oluşturulan gruplarda, nSOFA düzeylerinde gözlenen hastane içi mortalite hızı grafiği	57
Şekil 4.11. +24. saatte laktat düzeyine göre oluşturulan gruplarda, nSOFA düzeylerinde gözlenen hastane içi mortalite hızı grafiği.....	58
Şekil 4.12. -24. saatte nSOFA skoru mortalite hızı grafiği.....	59
Şekil 4.13. 0. saatte nSOFA skoru mortalite hızı grafiği	59
Şekil 4.14. +12. saatte nSOFA skoru mortalite hızı grafiği.....	60
Şekil 4.15. +24. saatte nSOFA skoru mortalite hızı grafiği.....	60
Şekil 4.16. +48. saatte nSOFA skoru mortalite hızı grafiği.....	61

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada geç başlangıçlı sepsis nedeni ile takip edilen hastalarda, laktat değeri ve nSOFA skoru birlikte değerlendirildiğinde sepsise bağlı mortaliteyi öngörebilme gücünün saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu amaçla, 32 hafta ve altında, yenidoğan yoğun bakımda geç başlangıçlı sepsis nedeni ile izlenmiş olan 100 bebek geriye dönük olarak hasta dosyalarından taranmıştır. Bu hastaların sepsis tanı anı 0. saat kabul edildiğinde, -24, 0, +12, +24 ve +48. saatlerdeki hemogram, kan gazı, CRP, PCT, laktat değerleri değerlendirilmiş ve her saat için nSOFA skorları hesaplanmıştır. Laktat değerleri ve nSOFA skorlarının mortalitesi için ROC analizleri yapılarak, ölen ve sağ kalan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 100 hastadan 64'ü, herhangi bir kültüründe üremesi olup kanıtlanmış geç başlangıçlı sepsis olarak kabul edilmiştir ve 36'sı herhangi bir kültüründe üremesi olmamış ancak klinik ve laboratuvar bulguları sepsis ile uyumlu olması nedeni ile klinik geç başlangıçlı sepsis olarak kabul edilmiştir. Hastaların 43'ü kız, 57'si erkek olup, ortalama gestasyon haftaları 27 hafta (22-32), ortalama doğum ağırlıkları 965 gramdır (320-2190). Enfeksiyon odakları değerlendirildiğinde en sık %57 oranında pnömoni, en az ise %1 oranında abse odağı izlenmiştir.

Hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizma dağılımlarına bakıldığında, sırasıyla en sık üreyen etkenler; %26 (n:26) *Staphylococcus hemolyticus*, %16 (n:16) *Staphylococcus epidermidis*, %8 (n:8) *Klebsiella pneumonia*, %6 (n:6) *Staphylococcus capitis*ti. Ölen ve sağ kalan hastalar arasında kültürde üremesi olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,103).

nSOFA skoru sepsis kaynaklı ölen ve sağ kalan hastalar arasında -24 (p:0,041), 0 (p:<0,001), +12 (p:0,003), +24 (p:<0,001), +48. (p:<0,001) saatlerinde karşılaştırıldığında, ölen hastalarda nSOFA skoru istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır.

Laktat 2 mmol/L'nin üzerinde ve nSOFA skoru 4'ün üzerinde kestirim değerleri kabul edilip, ölen hastalar değerlendirildiğinde saat ilerledikçe daha fazla

kişinin bu skor açısından beraberlik gösterdiği dikkat çekmektedir. -24. saatte ölenlerin %35,3'ü, 0. saatte ölenlerin %50'si, +12. saatte ölenlerin %68,8'i, +24. saatte ölenlerin %87,5'i, +48. saatte ölenlerin ise %73,3'ünün laktat değeri 2 mmol/L'nin üzerinde ve nSOFA skoru 4'ün üzerindedir.

Laktat ve nSOFA skorunun, sepsis kaynaklı mortaliteyi öngörme durumunu değerlendirmek için ROC analizleri yapılmıştır. ROC analizi ile elde edilen en iyi AUC değerleri +24. saatte elde edilmiştir, laktat için 0,859, nSOFA için 0,962'dir.

Sonuç: Yendioğan ölümlerinin en önemli sebebi olan sepsis için, erken dönemde kullanılan risk hesaplama skorları sayesinde sepsise bağlı mortalitenin azalması beklenmektedir. Çalışmamızda laktat değeri 2 mmol/L'nin üzerinde ve nSOFA skoru 4'ün üzerinde olan hastalarda, mortalite oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve mortaliteyi öngörebilme açısından sepsis şüphesi öncesinden başlanarak ardışık olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the predictive power of lactate levels and nSOFA score in assessing sepsis-related mortality in patients with late-onset sepsis.

Materials and Methods: To achieve this goal, a retrospective analysis was conducted using medical records of 100 infants who were monitored in the neonatal intensive care unit due to late-onset sepsis in infants born at 32 weeks gestation or less. Hemogram, arterial blood gas, CRP, PCT, and lactate values were evaluated at -24, 0, +12, +24, and +48 hours from the time of sepsis diagnosis, which was considered as hour 0. Additionally, nSOFA scores were calculated for each hour. ROC analyses were performed to compare lactate levels and nSOFA scores between deceased and surviving patients and determine if there were statistically significant differences.

Results: Among the 100 included patients, 64 had confirmed late-onset sepsis with positive cultures, while 36 were considered as clinical late-onset sepsis due to compatible clinical and laboratory findings despite negative cultures. Of the patients, 43 were female and 57 were male, with a mean gestational age of 27 weeks (range: 22-32) and a mean birth weight of 965 grams (range: 320-2190). The most common site of infection was pneumonia, accounting for 57% of cases, while abscess was the least common, observed in only 1% of cases.

Regarding the distribution of microorganisms isolated from blood cultures, the most frequently identified pathogens were *Staphylococcus hemolyticus* (26%, n=26), *Staphylococcus epidermidis* (16%, n=16), *Klebsiella pneumoniae* (8%, n=8), and *Staphylococcus capitis* (6%, n=6). No significant difference was found between deceased and surviving patients with regard to culture-positive and culture-negative cases (p=0.103).

When comparing nSOFA scores between sepsis-related deceased and surviving patients at -24 (p=0.041), 0 (p<0.001), +12 (p=0.003), +24 (p<0.001), and +48 hours (p<0.001), statistically higher nSOFA scores were observed in deceased patients.

Lactate levels above 2 mmol/L and nSOFA scores above 4 were considered predictive values, and as the hours progressed, an increasing number of patients showed concordance in terms of these scores among the deceased. At -24 hours, 35.3% of the deceased had lactate levels above 2 mmol/L and nSOFA scores above 4, while these values were observed in 50% at hour 0, 68.8% at +12 hours, 87.5% at +24 hours, and 73.3% at +48 hours.

ROC analyses were performed to evaluate the ability of lactate and nSOFA score to predict sepsis-related mortality. The highest AUC values obtained from the ROC analysis were at +24 hours, with 0.859 for lactate and 0.962 for nSOFA.

Conclusion: Early implementation of risk assessment scores in the diagnosis of sepsis, which is the leading cause of neonatal deaths, is expected to reduce sepsis-related mortality. Our study demonstrated that elevated lactate levels above 2 mmol/L and nSOFA scores above 4 were significantly associated with higher mortality rates and could be used consecutively to predict mortality, starting before suspected sepsis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk bir ayında ortaya çıkan, kan kültüründe spesifik bir etkenin üretildiği ve enfeksiyona dair sistemik semptomların eşlik ettiği klinik bir durumdur (1-2). Bu klinik durum; özellikle preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir (2). Gelişmiş ülkelere göre ülkemizde mortalite ve morbidite oranı daha yüksektir. Ancak son dönemdeki ileri tetkik ve tedaviler sayesinde mortalite oranı %30-40'lardan %5-10'lara kadar gerilemiştir (3).

Yenidoğan sepsis kliniği; nonspesifik semptomlardan septik şoka kadar giden geniş bir yelpazede izlenebilir. Hipotermi, hipertermi, huzursuzluk, letarji, taşipne, taşikardi, beslenmede azalma, kapiller dolum zamanında uzama ve hipotansiyon gibi multiple sistemlerde bulgu verebildiği ve özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip olması nedeniyle erken tanı ve tedavisi açısından önemli bir klinik durumdur (4).

Tanısal değerlendirmede altın standart; kan kültüründe etkenin gösterilmesidir. Ancak kan kültüründe üreme olmayan, laboratuvar ve klinik olarak sepsis tanısı alan bebeklerde zamanında ve uygun tedavi başlamak ve gerçekten sepsis olmayan bebekleri dışlamak çok önemlidir. Bu nedenle başvuru anında aldığımız kan kültürlerine ilaveten, beyaz kan hücresi sayımı, mutlak nötrofil sayısı, olgunlaşmamış (immatür)/total nötrofil oranı (İ/T), C-reaktif protein (CRP) diğer laboratuvar tetkiklerine de gereksinim duyulmaktadır (5).

Yeni kan kültürü teknolojileri ile %80-90 oranında ilk 48-72 saat içerisinde eğer üreme mevcut ise kan kültüründen sinyal gelmektedir. Sepsis şüphesi ile ampirik antibiyotik tedavisine başlanan bebeklerde, 48-72 saatin sonunda eğer üreme sinyali yok ve klinik ve laboratuvar olarak iyiye antibiyotik tedavisi kesilebilmektedir. Bu sayede mevcut antibiyotik direncinin önüne geçilebilmekte ve eğer kültürde üreme varsa antibiyograma göre tedavi revize edilebilmektedir (6-7).

Yenidoğan sepsisinde klinik bulguların özgü olmaması nedeni ile, yenidoğan yoğun bakım bilim dalındaki gelişmelere rağmen sepsis dışı klinik tablolarla karışabilmektedir (2).

Geç sepsis; postnatal 4. gün ve 28. gün arasında ortaya çıkan sepsis durumudur. Geç sepsiste prematürelilik, düşük doğum ağırlığı, yetersiz anne sütü, uzun dönem hastanede kalış süresi, sık entübasyon ve kan alınması gibi invazif işlemler başlıca risk faktörleridir. Erken sepsisten farklı olarak; koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Eschericia coli*, *Klebsiella pneumonia*, enterokoklar ön planda izlenmektedir (4).

Literatüre bakıldığında gelişmiş ülkelerde doğum ağırlıklarına göre geç sepsis insidansı; 501-750 gram arasında %51,2, 1500 gram ve altında %15-25 arasında, 2500 gram üzerinde ise %1,6'dır. Ülkemizde ise %6,4-%14,1 oranında izlenmekte ve mortalite oranı %0-75 oranında bildirilmektedir (1).

Bu çalışmada amacımız; yenidoğan yoğun bakımda yatan, gestasyon haftası 32'nin altında ve geç sepsis nedeni ile izlenmekte olan bebeklerde sepsisin ortaya çıkış anı 0. saat kabul edildiğinde, -24, 0, +12, +24 ve +48. saatlerde nSOFA skorlarının ve laktat değerlerinin, ölen ve sağ kalan hastalarla karşılaştırıldığında mortaliteyi ön görme üzerine anlamlı bir etkisinin olup olmadığını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Neonatal Sepsis Tanısı ve Sınıflandırılması

Neonatal sepsis, postnatal ilk 28 günde ortaya çıkan enfeksiyona dair sistemik semptomların eşlik ettiği, kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Term ve geç preterm bebeklerde insidansı düşük olmasına rağmen, sebep olabileceği komplikasyonlar açısından bir an önce tanınıp tedavi başlanması gereken bir durumdur. Preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise sepsis, neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Bu nedenle sepsis şüphesinin dahi ekarte edilemediği durumlarda hızlıca tedavi başlanmalı ve daha kötü sonuçlar doğmasının önüne geçilmelidir (1,7).

Yenidoğan sepsisi oluş zamanına göre sınıflandırılır. Erken sepsis, anneden vertikal geçen patojenin etken olduğu, doğumdan postnatal 72. saate kadar ortaya çıkabilen enfeksiyonlardır. Geç sepsis ise postnatal 72. saatten 28. güne kadar ortaya çıkan, neonatal çevreden horizontal kaynaklı veya nadiren anneden vertikal kaynaklı patojenin gecikmiş olarak oluşturduğu enfeksiyondur. 28. günden itibaren taburculuğa kadar saptandığında ise çok geç başlangıçlı sepsis olarak tanımlanır (1,7).

Yenidoğan sepsisi, klinik ve laboratuvar bulgularının sepsisi desteklediği ve etkenin üretildiği durumlarda ‘kanıtlanmış sepsis’, klinik ve laboratuvar bulgularının sepsisi düşündürdüğü ancak etkenin üretilmediğinde ise ‘klinik sepsis’ olarak (1,6,7).

2.2. Epidemiyoloji

Yenidoğan sepsisi açısından dünya geneline bakıldığında; canlı doğumların 1000’de 1 ila 8.1’inde gözlenirken, gelişmiş ülkelerde bu oran daha düşük saptanmıştır [4]. Erken sepsis insidansı; gestasyonel haftaya göre değerlendirildiğinde; 25 haftanın altında %3,5; 25-28 hafta arasında %1,9; 29 haftadan büyük bebeklerde %1; doğum ağırlıklarına göre değerlendirildiğinde ise 500 gr ve altında %1,7; 501-750 gr arasında %2,2; 751-1000 gr arasında %1,9; 1001-1250 gr arasında %1,5; 1251-1500 gr arasında %0,8 olarak belirlenmiştir. Geç sepsis insidansı; gestasyonel haftaya göre değerlendirildiğinde; 25 haftanın altında %41, 25-28 hafta arasında %21, 28-32 hafta arasında %10 ve doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde ise 500 gr ve altında %43, 501-750 gr arasında %43, 751-1000 gr arasında %28, 1001-1250 gr arasında %15,

1251-1500 gr arasında %7 olarak belirlenmiştir. Yenidoğan sepsisinde mortalite pretermelerde daha yüksek izlenirken, son yıllarda tanı ve tedavideki gelişmeler sayesinde mortalite oranı %30-40'lardan %5-10'lara gerilemiştir (3).

2.3. Etken Mikroorganizmalar

Erken sepsiste en sık izlenen etkenler Grup B Streptokok (GBS) ve *E. coli* ' dir. Preterm bebeklerde ise sıklık olarak, *E. coli*, GBS'nin önüne geçmektedir. Bunların dışında *Listeria monocytogenes*, tiplendirilemeyen *Haemophilus influenza* diğer Gram negatif enterik basiller ve stafilokoklar etken olarak sayılabilir. Koagülaz negatif stafilokokların erken sepsisteki önemi tam aydınlatılamamış bir durumdur. Koagülaz negatif stafilokok pozitif kan kültürü olan hastalarda bu sonucun kontaminasyon mu yoksa gerçek bir üreme mi olduğunu değerlendirmek zordur. Ancak son yapılan çalışmalarda kontaminasyon yerine, üreme kabul edilerek tedavi başlanması daha uygun bir yaklaşım olarak değerlendirilmiştir (8).

Geç başlangıçlı sepsis etkenlerine bakıldığında ise en sık görülen ajanlar koagülaz negatif stafilokoklardır ve bunların içinde birinci sırayı *S. epidermidis* alır. Diğer etkenler, %22 oranında diğer Gram pozitif bakteriler (*S. aureus*, *Enterococcus*, GBS), %18 oranında Gram negatif bakteriler (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*) ve %12 oranında mantarlar (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*) izlenmektedir (9).

Yenidoğan sepsisinde nadiren de olsa viral etkenler izlenmekte olup bunların başında Herpes virüs ve enterovirus etkenleri gelmektedir. Herpes viral enfeksiyon menenjit, yüksek mortalite ve morbiditesi olması nedeni ile hızlı tanı alıp tedavinin başlanması gereken bir durumdur (10). Yenidoğanda enterovirus enfeksiyonu meningoensefalit, miyokardit, akut hepatit ve sarılık tablosu ile kendini gösterebilir. Enterovirus enfeksiyonu postnatal ilk 10 günde ortaya çıktığında, annenin enfeksiyon geçirme zamanına bağlı olarak yetersiz antikor oluşumu nedeni ile yeterli bir immün yanıt oluşturamazlar (11).

2.4. Risk Faktörleri

Preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin, term bebeklere göre yenidoğan sepsisi açısından riskleri 3-10 kat daha fazladır. Maternal koryoamnionit, maternal GBS taşıyıcılığı, maternal üriner sistem enfeksiyonu, doğum esnasında forseps kullanımı, intrauterin monitorizasyon kullanımı özellikle erken sepsis için risk faktörleridir. Bunlara ek olarak yeni yapılan çalışmalarda düşük neonatal vitamin D düzeylerinin erken neonatal sepsis ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (1,12). Metabolik hastalıklar, hipoksi, asidoz, hipotermi gibi immün sistemi baskılayan durumlar, intrapartum maternal ateş, 5. dakika Apgar skorunun ≤ 6 olması, kanıtlanmış fetal distres olması, 18 saati aşan erken membran rüptürü (EMR) öyküsü olması, mekanik ventilasyon, katater ya da sonda takılması gibi girişimsel işlemlere maruziyet ise hem erken sepsiste hem de geç sepsiste risk faktörü olarak bilinmektedir [4]. Tablo 2.1’de yenidoğan sepsisinde etkenler ve risk faktörleri gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Yenidoğan sepsisinde etkenler ve risk faktörleri

Sepsis	Etkenler	Risk Faktörleri
Erken Başlangıçlı Sepsis	Grup B streptokok <i>E. coli</i> <i>S. viridans</i> Enterokoklar <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> Diğer Gram negatif basiller	Prematürite ve düşük doğum ağırlığı Maternal koryoamnionit Maternal intrauterin işlemler Erken membran rüptürü
Geç Başlangıçlı Sepsis	Koagülaz negatif stafilokoklar <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>C. albicans</i> <i>K. pneumonia</i> Enterokoklar <i>P. aeruginosa</i> Grup B streptokok	Prematürite ve düşük doğum ağırlığı Uzun hastane kalış süresi İnvazif işlemler Katater ilişkili enfeksiyonlar Mekanik ventilasyon Uzun süreli antibiyotik kullanımı

Pretermelerde term bebeklere göre immün sistemin daha baskılanmış olmasının nedeni; anneden geçen koruyucu Ig G antikorlarının 3. trimesterde geçişinin tamamlanmamış olması, epiteliyal mukoza bariyerlerin immatür olması, invazif prosedürlere (entübasyon, santral katater, üriner kateterizasyon) termlere göre daha

fazla ihtiyaç duymaları, parenteral nutrisyon, histamin blokerleri ve proton pompa inhibitörleri kullanımıdır (13). Hastanede kalış süresinin uzaması, santral katater olması, intravenöz lipit, postnatal kortikosteroid tedavisi ve antenatal 3. kuşak sefalosporin dahil antibiyoterapi tedavisi mantar enfeksiyonu açısından dikkatli olunması gereken durumlardır (14).

2.5. Yenidoğan Sepsisinde Klinik Bulgular

Yenidoğan sepsisinde klinik bulgular; nonspesifik bulgulardan septik şoka kadar olabilir. Nonspesifik bulgular; solunumsal distres, mekanik ventilasyonda izlenen hastalarda ventilasyon desteğinde artış, letarji ya da hipotoni, apne, beslenme intoleransı, hipotermi ya da hipertermi, hipotansiyon, kanıtlanmış dolaşım bozukluğu ve kalp tepe atımında artıştır. Erken neonatal sepsiste çoğu bebekte belirti ve bulgular ilk 24 saatte, hemen hepsinde ise ilk 48 saatte ortaya çıkmaktadır ve intrapartum taşikardi ve mekonyum boyalı amniyotik sıvı erken sepsis için uyarıcı olmalıdır. Altta yatan etkenlerde; klinik bulgularda spesifik olarak yol gösterici olabilir. Örneğin Gram negatif sepsis; fulminan klinikle gidebilen ciddi sepsis ya da septik şok, hatta 48 saat içinde ölüm ile sonuçlanabilen klinik seyir gösterebilmektedir. Koagülaz negatif stafilokoklarda ise; hipoksi, apne, bradikardi, letarji ve gastrik rezidü ön plandadır. Apne, grup B streptokoka bağlı geç sepsis için klasik bir bulgu iken persistan pulmoner hipertansiyon da erken sepsis ile ilişkili olabilir (8). Yenidoğan sepsisinde izlenen klinik bulgular tablo 2.2’de görülmektedir.

Tablo 2.2. Yenidoğan sepsisinde izlenen klinik bulgular

Respiratuvar Sistem	Taşıpne, apne, çekilme, burun kanadı solunumu, non-invazif ya da invazif solunum desteği ihtiyacı
Kardiyovasküler Sistem	Bradikardi ya da taşikardi, kapiller dolum zamanında uzama, hipotansiyon
Hematolojik Sistem	Sarılık, kanama
Nörolojik Sistem	Letarji, hipotonisite, huzursuzluk, emmede azalma, uykuya eğilim, ısı düzensizliği nöbet
Gastrointestinal Sistem	Kusma, ishal, hepatomegali, abdominal distansiyon
Cilt Bulguları	Kutsi marmaratus, abse, püstül, omfalit

2.6. Yenidoğan Sepsisinde Tanı ve Risk Hesaplama Skorları

Yenidoğan sepsisi, pediatrik mortalite ve morbiditenin major nedenlerinden biri olması nedeni ile tanı konması ve uygun tedavisinin başlanması çok önemlidir. 2015 yılında Global Burden of Disease (Küresel Hastalık Yüğü) tarafından yapılan araştırmalar yenidoğan ölümleri arasında, yenidoğan sepsisinin üçüncü sırada yer aldığını ortaya koymuştur. Sepsis başlangıcında çeşitli ve belirsiz semptomların olması hem ebeveynler hem de sağlık çalışanları tarafından tanının gözden kaçmasına sebep olabilir (15). Bu nedenle tanısal değerlendirmeyi kolaylaştırmak amacı ile laboratuvar ve klinik bulguların birlikte değerlendirildiği skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu amaçla en sık kullanılanlar; Töller ve European Medicines Agency (EMA) risk hesaplama skorlarıdır.

European Medicines Agency (EMA); 6 klinik kategoriden en az ikisinde pozitif bulgular olması klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir (16). Tablo 2.3’de EMA Sepsis skorlaması gösterilmiştir.

Tablo 2.3. EMA sepsis risk skorlaması (1,16)

Klinik bulgular	Laboratuvar bulguları
Vücut ısısı: >38,5 °C veya <36 °C veya ısı düzensizliği	Lökosit sayısı: <4000/mm ³ veya >20.000/mm ³
Solunumsal: Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı	İmmatür/total nötrofil oranı: ≥ 0,2
Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi veya ritm düzensizliği İdrar çıkış hızı <1ml/kg/saat Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon	Trombosit sayısı: <100.000/mm ³
Gastrointestinal: Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon	CRP>1,5 mg/dl veya prokalsitonin ≥ 2ng/ml
Cilt ve cilt altı lezyonlar: Peteşi, Sklerem	Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dl veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45mg/dL veya 2,5 mMol/L)
Non-spesifik: İritabilite, Letarji, Hipotonisite	Metabolik asidoz: Baz açığı > 10 mEq/L veya serum laktat >2 mmol/L

Töllner sepsis skorlamasında klinik bulgular numaralandırılmış olup, 0-4 puan arasında sepsis yok, 5-10 puan arasında sepsis şüphesi ve 10 puandan fazla ise olası sepsisi göstermektedir (17). Tablo 2.4'te Töllner sepsis skorlaması gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Töllner'in sepsis skorlaması (1,17)

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

2.7. Yenidoğan Sepsisinde Laboratuvar Bulguları

Yenidoğan sepsisinde altın standart tanı yöntemi; kan kültüründe etken mikroorganizmanın üretilmesidir. Ancak hızlı bir şekilde tedaviye başlanması gerektiği için kan kültürü dışında tanıya yardımcı birden fazla test kullanılabilir. Bunlardan başlıca kullanılanları; tam kan sayımında lökositoz, lökopeni ya da nötropeni, procaltocin >2ng/mL, immatür/total nötrofil oranının >0,2, CRP>1,0 mg/dL olması ve trombositopeninin eşlik etmesi şeklindedir (1).

2.7.1. Kan Kültürü

Kan kültürü farklı yollardan elde edilebilir; venöz, arteriyel, umbilikal katater ya da santral kataterlerden alınarak gönderilebilir. Duyarlılığı ise alınan örnek sayısına ve her tüpe alınan kan volümüne bağlıdır. Ancak özellikle çok düşük doğum ağırlıklı

bebeklerde yeterli örnek volümü elde edebilmenin zorluğu ve antepartum antibiyotik kullanımı kültür duyarlılığını negatif yönde etkileyebilmektedir (4).

Klinik olarak kanıtlanmış mevcut moleküler diagnostik testlerin yokluğunda, kan kültürü hala en çok kullanılan tanısal testtir. Modern kan kültürü sistemleri, antimikrobiyal nötrleştirme özellikleri ve sürekli okuma ve algılama sistemleri ve spesifik pediatrik kültür şişeleri sayesinde kan kültürlerinin sonuçlandırılmasında en optimize sonucu elde etmemizi sağlamaktadır. Bu sistemler sayesinde intrapartum antibiyotik kullanımı ve düşük miktarda bakteriyemi olsa bile eğer en az 1ml kan volümü mevcut ise 1-10 koloni oluşturan patojen kolonileri bile güvenilir sayılabilir. Antimikrobiyal nötralizasyon elementleri içeren kültür besiyerleri etkin bir şekilde beta laktam ve gentamisin gibi antibiyotikleri nötralize etmektedir (6,7).

Aynı anda iki ayrı kültür şişesinde örnekleme yapılması birden fazla patojen varlığında üremenin kolaylaşmasını sağlamaktadır. Bunun için bir aerop, bir de anaerop kültür şişesi olması üremelerin daha da optimize edilmesini sağlayabilmektedir. Çoğu neonatal patojen; Grup B streptokok, *E. coli*, koagülaz negatif stafilokok ve *S. aureus* dahil anaerop ortamlarda üremektedir (6,7).

Erken sepsis nedeni ile takip edilen yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada bir pediatrik aerop kültür şişesi ve bir erişkin anaerop kültür şişesi kullanılması sayesinde kültür üremelerinde %16 artış sağlanmıştır (6).

İnfanthların da dahil edildiğı bir çalışmada yeterli kan volümü ile kan kültüründe üreme olması arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmaya göre yeterli kan volümü ile çalışılan kan kültür örneklerinde üreme oranı, yetersiz volüm ile çalışılana göre daha anlamlı bulunmuştur. Yetersiz volüm ile üreme olmaması arasında da korele bir ilişki bulunmaktadır. İnfanthlar için en az 0.5-1 ml, daha büyük çocuklar için ise 1-30 ml arasında yeterli volüm ön görüleri mevcuttur (18).

Kan kültüründe; koagülaz negatif stafilokok etkeninin 2 ya da daha fazla üremesi olursa kontaminasyon dışlanarak bakteriyemi olarak kabul edilebilir (13).

2.7.2. Beyin Omurilik Sıvı Kültürü

Beyin omurilik sıvısı kültürü sepsis şüphesi olan her bebekte menenjit bulguları silik olabileceğinden değerlendirilmesi gereken bir tetkiktir. Kan kültüründe üremesi olan, sepsisi düşündürecek klinik bulguları olan ve antibiyotik tedavisine rağmen klinik düzelme göstermeyen tüm yenidoğanlarda lomber ponksiyon (LP) yapılması endikedir. İdeal olan uygulama şekli ise antibiyotik tedavisi henüz başlanmamışken yapılandır. Elde edilen serebrospinal sıvı örneğinden Gram negatif, rutin kültür, hücre sayımı, protein ve glukoz tetkikleri gönderilmelidir. Serebrospinal sıvı laboratuvar inceleme sonuçları, hastaların gestasyonel haftasına, kronolojik yaşına ve doğum kilosuna göre değişebilmektedir. Tablo 2.5 ve Tablo 2.6’te term ve preterm bebeklerde ilk 1 ayda ortalama hücre sayımı, protein ve glukoz değerleri belirtilmiştir (19).

Tablo 2.5. Term bebekte ilk 1 ayda beyin omurilik sıvısı ortalama değerleri

Postnatal Gün	Ortalama Hücre Sayısı (mm ³)	Ortalama Protein Değeri (mg/dL)	Ortalama Glukoz Değeri (mg/dL)
0-28 gün	8,2 (0-22)	90 (20-170)	52 (34-119)

Tablo 2.6. Preterm bebekte ilk 1 ayda beyin omurilik sıvısı ortalama değerleri

Postnatal Gün	Ortalama Hücre Sayısı (mm ³)	Ortalama Protein Değeri (mg/dL)	Ortalama Glukoz Değeri (mg/dL)
0-28 gün	9	115 (65-150)	50 (24-63)

Lumbar ponksiyonun kontraendike olduğu durumlar ise; trombositopeni, LP yapılacak bölgede cilt bütünlüğünün bozulmuş olması, meningomyelosel ve genel durum bozukluğudur.

2.7.3. İdrar Kültürü

Yenidoğanlarda erken neonatal sepsiste idrar kültüründe üreme olasılığının düşük olması ve izole bir idrar yolu enfeksiyonundan ziyade yaygın bakteriyemi nedeni üreme olabileceğinden postnatal 6. güne kadar idrar kültürü alınması rutin olarak önerilmez (7). İdrar kültürü örnekleme için yenidoğanlarda en uygun yöntem ya suprapubik aspirasyon ya da sonda ile idrar alınması şeklindedir. Suprapubik aspirasyonda 1000 CFU/mL yeterli iken, sonda ile alındığında 50000 CFU/mL veya

üzerinde ya da 10000-50000 CFU/mL arasında ise tam idrar tahlilinde pyürinin eşlik etmesi tanı konması için gerekmektedir. Alınan idrar örneği mümkün olduğunca hızlı bir şekilde çalışılmalı ve eğer çalışma süresi uzayacaksa buzdolabında saklanmalıdır (7,20,21).

2.7.4. Trakeal Aspirat Kültürü

Trakeal aspirat kültürü hastanın ilk entübasyonu sonrası gönderildiğinde eğer üremesi olursa anlamlı kabul edilebilir. Günlerce entübe olan hastalarda trakea ve bronşların steril olmaması nedeni ile alınan örnek aslında oradaki enfeksiyondan ziyade, kolonizasyonu gösterebilir (7). Bu sebeplerle trakeal aspirat örneği sepsis için anlamlı kabul edilmez.

2.7.5. Diğer Kültürler

Yenidoğanın klinik bulgularına göre farklı bir enfeksiyon odağı düşünülüyorsa örneğin; akıntılı cilt enfeksiyonundan, eklem aralığından, abse içeriğinden ve gastrik aspirattan örnek gönderilebilir (22). Ancak koltuk altı, kasık bölgesi ve dış kulak yolu gibi vücut yüzey bölgelerinden Gram boyama ve kültür tetkikleri herhangi bir katkı sunamayacağı için gönderilmemelidir (7,22).

2.7.6. Spesifik Olmayan Laboratuvar Bulguları

Yenidoğan sepsisinde inflamasyona bağlı olarak birçok akut faz reaktanı ve sitokinde yükseklik saptanır. Ancak bu testler birçok parametreden etkilenebileceğinden yüksek duyarlılıklarına rağmen çoğu düşük özgüllüğe sahiptir. Bununla birlikte sepsis tanısı koymada, tedaviye başlarken ve tedaviyi sonlandırırken bu testlerden faydalanılmaktadır (23).

2.7.6.1. Beyaz Küre Sayımı

Beyaz küre sayımı parametrelerinden özellikle kullanılanlar; total lökosit sayısı ve periferik yayma incelemesinde immatür/total nötrofil oranı, absolü nötrofil sayısı, absolü band sayısıdır (24).

Çok merkezli ve geniş kapsamlı yapılan iki çalışmada, total lökosit sayısının 5.000'den küçük, absolü nötropeni ($ANC < 1000$ nötrofil/microL) ve immatür/total nötrofil oranında artış olması kültür pozitif kanıtlanmış erken neonatal sepsis ile daha anlamlı bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise kültür pozitif kanıtlanmış geç sepsis

tanılı 37.826 yenidoğan incelenmiş olup; total lökosit sayısının <1000 ya da $>50.000/\text{microL}$, absolü nötrofil sayısının $>17.670/\text{microL}$, artmış immatür/total nötrofil oranı ($>0,2$) ve düşük trombosit sayısı ($<50.000/\text{microL}$) olması daha anlamlı bulunmuştur (25).

Yenidoğanlarda total lökosit sayısı postnatal ilk 24 saatte $6.000-30.0000/\text{mm}^3$ arasında olup daha sonrası için $5.000-20.000/\text{mm}^3$ 'tür. Kanıtlanmış sepsislerin yarısında total lökosit sayısı normal aralıkta saptanmaktadır. Maternal ateş, doğum şekli, hipertansiyon ve preeklampsi, intraventriküler hemoraji, hemolitik hastalık, pnömotoraks, nöbet gibi birçok klinik durum ise lökosit sayısında farklılıklara sebep olabilir. Bu nedenle lökosit sayısı diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmelidir (1).

Sepsis için en anlamlı olan tam kan sayımı parametresi nötrofillerdir. Nötrofiller kemik iliğinde yapılır ve oradan dolaşıma katılırlar ve yarı ömürleri yaklaşık 24 saat kadardır. Nötropeni, nötrofiliye göre sepsis tanısı için daha spesifiktir (26,27). Tablo 2.7'de gestasyonel hafta ve postnatal yaşa göre nötrofil sayıları verilmiştir (1,25).

Tablo 2.7. Postnatal yaş ve gestasyonel haftaya göre nötrofil sayısı

	0. Saat	6-8. Saat sonrasında
<28 Hafta	500/mm ³	1000/mm ³
28-36 Hafta	1000/mm ³	1500/mm ³
>36 Hafta	3500/mm ³	7500/mm ³

İmmatür/total nötrofil oranı neonatal sepsiste, nötrofil indeksleri arasında en iyi sensitiviteye sahip olan belirteçtir. Ancak periferik yaymayı değerlendiren kişiye bağlı olarak farklılıklar ortaya çıkabilir. 32 haftanın altındaki yenidoğanlarda bu oranın <0.22 olması, o yenidoğanın sağlıklı olma ihtimalinin %96 olduğunu gösterir. Bu durumda negatif prediktif değeri, geniş bir normal aralığa sahip olması nedeni ile pozitifte göre daha anlamlıdır. Doğumda normal immatür/total nötrofil oranı 0,16, postnatal 60. saatte ise bu oran 0,12 kabul edilir ve 0,2'den yüksek olması sepsis için anlamlı kabul edilir. Bunlara ek olarak, kritik hastalıklarda kemik iliği baskılanması

ve düşük bant sayımları, yanlış düşük oranların ortaya çıkmasına sebep olabilir (1,23,25).

2.7.6.2. Platelet Sayısı

Platelet sayısının normalden daha düşük olması sepsis için daha anlamlı bir bulgudur ve genelde sepsisin geç döneminde ortaya çıkar. Trombositopeni; trombosit sayısının $<150.000/\text{microL}$ olmasıdır ve yenidoğanlarda büyük çocuklara kıyasla daha sık izlenir. Yapılan çalışmalarda tüm yenidoğanların %1-5'inde gözlemlendiği söylenirken, yenidoğan yoğun bakımda yatan yenidoğanların ise bu oran %25-30'unda trombositopeni saptanmıştır. Prematüritelik arttıkça trombositopeni görülme sıklığı da o kadar artmaktadır. İlk 3 gün içinde gerçekleşen trombositopeniler erken başlangıçlı, daha sonra ortaya çıkanlar ise geç başlangıçlı trombositopeni olarak değerlendirilir. Erken başlangıçlı trombositopenilerde sebep nadiren neonatal sepsis veya nekrotizan enterokolittir, ön planda maternal hipertansiyona bağlı kronik fetal hipoksi, maternal diyabet, alloimmün trombositopeni, konjenital enfeksiyonlar, intrauterin büyüme kısıtlılığı, kromozomal anomaliler, hemolitik hastalıklar ve Wiskott-Aldrich sendromu gibi nedenler izlenir (1,28,29).

Trombositopeni, trombosit sayısına göre sınıflandırılır; 100.000 ile 149.000/microL arasında ise hafif, 50.000 ila 99.000/microL arasında ise orta ve $<50.000/\text{microL}$ ise şiddetlidir. Özellikle 50.000/microL'den küçük değerlerde kanama riskinin artmasına bağlı olarak ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1,29).

Yapılan bazı çalışmalarda trombosit sayısındaki düşüklüğe ek olarak ortalama platelet volüm (MPV) değerlerinde artmada neonatal sepsis açısından anlamlı bulunmuştur. MPV değerlerindeki artmanın sebebi, sepsise bağlı trombosit yapımında artış veya trombosit yıkımındaki artıştır. Geç sepsis tanılı prematüre yenidoğanlarda bu oran erken sepsis ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (30).

2.7.6.3. C-reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP) bir akut faz reaktanı olup, karaciğerde üretilir ve sepsis dahil vücutta meydana gelen tüm inflamatuvar süreçlerde kan düzeyi yükselir. CRP

sentez süreci; IL-1 β , IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörü tarafından düzenlenir. CRP değerinin 1mg/dL'nin üzerine çıkması neonatal sepsis için %90 sensitiviteye sahiptir. CRP enfeksiyonun ortaya çıkmasından itibaren 4-18 saatte ölçülebilecek düzeylere çıkar ve 8-60 saat arasında pik seviyelerine ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 24-48 saattir. Antibiyotik tedavisine yanıt olarak 5 ila 10 gün içerisinde CRP değerinin normal aralığa ulaşması beklenir. Bu nedenle ardışık CRP seviyelerinin ölçülmesi enfeksiyonun iyileşmesini ve antibiyotiğe yanıtı takip edebilmek açısından daha kullanışlıdır (1, 31–33).

2.7.6.4. Yüksek sensitiviteli CRP (hs-CRP)

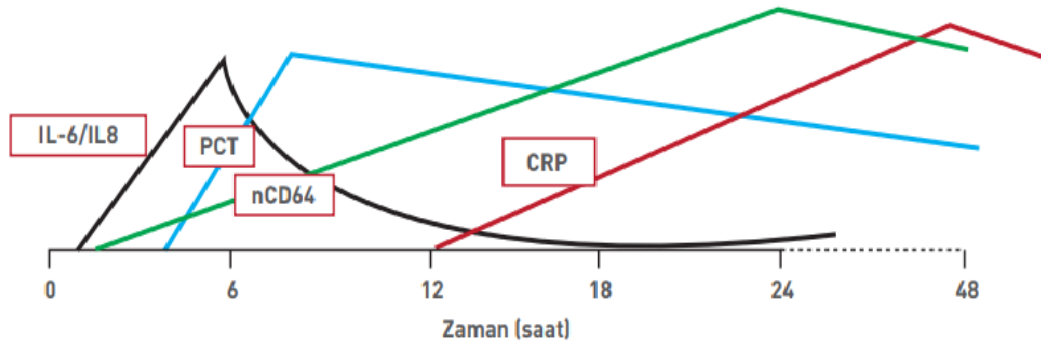
Neonatal sepsiste CRP'ye göre daha hassas bir parametredir. Kabul edilen cut-off değeri 1mg/L'dir. Yapılan bir çalışmada hs-CRP değeri 0,5mg/L'nin altında ise enfeksiyon riski yok, 0,5-1mg/L ise düşük derece enfeksiyon riski, 1-3 mg/L arasında orta derecede enfeksiyon riski, 3mg/L üzerinde ise yüksek derece enfeksiyon riski varlığı kabul edilmiştir. Ancak yeni bir parametre olması nedeni ile, neonatal sepsiste kullanılması amacı ile daha birçok çalışmaya ihtiyaç vardır (34).

2.7.6.5. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin tiroid bezinin C-hücrelerinden salgılanan ve kalsiyum metabolizmasında rol alan kalsitonin adlı hormonun prekürsörüdür. 116 aminoasitten meydana gemiş bir prohormondur ve 3 ana peptidten oluşur. Sistemik enflamasyonun olmadığı sağlıklı insanlarda standart yolaklar ile üretilir ve vücutta ölçülemeyecek düzeylerde dir. Ancak bakteriyel enfeksiyona bağlı sistemik enflamasyonun tetiklendiği durumlarda neredeyse tüm dokularda üretilerek plazmada belli düzeylerin üzerine çıkar. Bu yolağın tetikleyicileri özellikle; bakteriyel endotoksinler, tümör nekroz faktör alfa, IL-1beta ve IL-6'dır. Tüm bakteriyel enfeksiyonlarda aynı seviyelerde yükselmesi beklenmez, örneğin *S. pneumoniae* ya da *H. İnfluenza*'da diğer tipik bakteriyel etkenlere göre daha anlamlı yükseklikler olur. Bakteriler dışında Candida gibi bazı mantarlar, malarya gibi bazı parazitlerde de prokalsitonin yüksekliği beklenir. Enfeksiyon dışı sistemik enflamatuvar süreçlerde de örneğin; şok, travma, operasyon, kronik böbrek rahatsızlıkları gibi prokalsitonin değerlerinde yükselme beklenir (35,36).

Prokalsitonin inflamatuvar süreçlerinin başlaması ile 2-4 saat içinde yükselmeye başlar ve 24-48 saat içinde pik seviyelerine ulaşır. İnflamatuvar süreç ne kadar ciddi ise prokalsitonin seviyeleri doğru orantılı olarak o kadar yükselir ve eğer tedaviye yanıt varsa onunla korele olarak azalmaya başlar. Yarılanma ömrü yaklaşık 24-36 saat olup eğer enflamasyon süreci devam ederse prokalsitonin üretilmeye devam eder ve plato çizmeye başlar (36).

Neonatal sepsiste prokalsitonin seviyeleri 2-2,5 ng/ml'nin üzerinde olması beklenirken, yenidoğanlarda normal aralık 0,5 ng/ml'nin altıdır. Postnatal 0. saatten itibaren artmaya başlaması ise; asfiksi, intraventriküler kanama, maternal hipertansiyon ve koryoamniyonit ile ilişkili olabilir (1,37). PCT, CRP ile kıyaslandığında plazma seviyelerinin daha erken yükselmesi sebebi ile sepsis tanısında kullanırken daha avantajlıdır.



Şekil 2.1. Yenidoğan sepsisinde IL-6, IL-8, CD64, CRP, PCT belirteçlerin zamansal grafiği (1,38)

2.7.6.6. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)

Sistemik ve lokal inflamatuvar süreçlerde, malign hastalıklarda, doku iskemisinde ve enfeksiyon hastalıklarında yükselen bir akut faz reaktanıdır. Ancak enfeksiyon durumlarında diğer nedenlere göre belirgin olarak daha yüksektir. Yaş ve cinsiyete bağlı olarak farklı aralıklara sahiptir. Yarılanma ömrünün 4-6 gün olması nedeni ile takibi genelde haftalık olarak yapılır. Eritrositer anormallikler, lökositöz, kardiyak yetmezlik, malnütrisyon, yanlış ölçüm teknikleri sebebi ile ESR her zaman doğru sonuçları vermeyebilir. Normal aralıkları yenidoğanlarda; 0-2 mm/saat iken yenidoğan döneminden ergenliğe kadar 3-13 mm/saat olarak kabul edilir. Enfeksiyon

başlangıcında yüksek değerleri ile tanıya yardımcı iken, tedavi ve klinik iyileşmenin takibinde yarılanma ömrünün uzun olması nedeni ile efektif bir parametre değildir (38).

2.7.6.7. Serum amiloid A proteini (SAA)

Serum amiloid A proteini bir akut faz proteinidir ve başta karaciğer olmak üzere, adipositler, düz kaslar, makrofajlar ve endotelial hücrelerde IL-6 ve TNF uyarısı ile salgılanır. Öncelikli etkisi anti-inflamatuardır. Prostaglandin E2 üretimini ve nötrofillerin oksidatif stresini azaltır, antikor üretimini azaltır, trombosit aktivasyonunu inhibe eder ve fibroblastlar tarafından kollajenaz salgılanmasını indükler (39). SAA lenfosit ve fagositer hücrelerin adezyonunu ve kemotaksisini artırır. Ancak kronik inflamasyona sahip hastalarda, dokularda amiloid birikimine neden olarak organ disfonksiyonlarına neden olur (40).

CRP'den farklı olarak hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonları takiben daha hızlı ve yüksek bir çıkış yapar ve bu artış normal değerinin yaklaşık 1.000 katı kadardır. Klinik şüphe durumlarında CRP'den daha duyarlı sonuçlar verebilmektedir (39). Ancak preterm sepsis tanılı bebekler ile yapılan bir çalışmada SAA düzeyleri mortalite ile ters orantılı olarak bulunmuştur. Güvenilir kitler kullanıldığı takdirde, sepsisin erken bir belirteci olarak kullanılabilir (34).

2.7.6.8. Lipopolisakkarit

Gram negatif patojenler tarafından salgılanan endotoksinler ile etkileşime girerek enfeksiyon başlangıcından yaklaşık 6-8 saat sonra plazmada yükselir. Yüksek sensitiviteye sahip olması ve negatif prediktif değerinin daha anlamlı olması nedeni ile özellikle erken sepsiste bir tanı aracı olarak kullanılabilir. Antenatal klinik durumlardan ve doğum sonrası 48 saate kadar geçen zamandaki fizyolojik durumlardan etkilenmemesi bir diğer avantajıdır (34).

2.7.6.9. Sitokinler

Toll like reseptörlerin patojen tarafından indüklenmesi sonucu, monosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokin ve kemokinler salınarak inflamatuvar süreci başlatırlar. Sitokinler yenidoğan sepsisinde umut vaat eden yeni markerlar olup, özgüllük ve ortaya çıkış zamanı nedeni sorunları çözülmeyi beklemektedir. Tümör

nekroz faktör immün cevabın ilk yanıtı olup, diğer sitokinlerin salınmasını tetikler. Takiben interlökin 6, interlökin 8, gama interferon, interselüler adezyon molekülü (ICAM) gibi faktörler salınır. Bu biomarkerların sensitivite ve spesifiteleri birbirine benzemektedir (39,41).

Tümör Nekroz Faktör alfa

Enflamasyon sürecini takiben ilk 1 saatte makrofaj ve monositlerden salınır ve ortalama 3 saat içinde dolaşımdan kaybolur. Özellikle IL-6 stimülasyonunu uyarak, immün ve non-immün sistemler üzerinde etkilidir. Kestirim değeri 7.5 pg/ml olarak kabul edildiğinde %93 oranında spesifiteye sahiptir (39,41).

Yenidoğanlarda septik şoku gösteren primer markerdir. Yüksek düzeylerde saptanması hastalığın ciddiyeti ile korelidir. TNF alfa vazodilatasyon ve vasküler geçirgenliği artırır ve hipoproteinemi ile birlikte septik şokun derinleşmesine neden olur. Lökosit ve platelet adezyonunu stimüle eder ve koagülasyonu bozarak dissemine intravasküler koagülasyonu tetikleyebilir. Bakteriyel enfeksiyonun belirti ve bulguları ortaya çıktığında, plazmada TNF alfa konsantrasyonunun arttığını kabul eden çalışmalar mevcuttur, ancak yarı ömrünün kısa olması nedeni ile klinik kullanımı kısıtlıdır (42).

İnterlökin 6

İnterlökin (IL) 6 ilk olarak B lenfosit farklılaşma faktörü olarak tanımlanmış olup bir proinflatuar sitokindir. Enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklar, hematopoetik ve onkojenik durumlarda immün sistemin bir yanıtı olarak salgılanır. T ve B lenfositlerin farklılaşmasında ve proliferasyonunda, makrofaj ve osteoklast aktivasyonunda, tümör nekroz faktör alfa ve IL-1 ile vasküler endotelial büyüme faktörü yapımında rol alır. Vücutta meydana gelen sistemik veya lokal inflamatuvar süreçlerde ortaya çıkan ateş, iştahsızlık ve CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının plazma değerlerinin yükselmesi ile yakından ilişkilidir (43).

Neonatal sepsiste ilk ortaya çıkan markerlardan biri olması ve negatif prediktif değeri yüksek olması nedeni ile tanısal değeri yüksektir. Neonatal sepsiste cut-off

değeri 10-500 pg/ml olarak bildirilmiştir. Tedaviye başlanması ile düşmeye başlar ve 24 saat içinde normal aralıkta saptanır (1,42).

İnterlökin 8

İnterlökin 8, nötrofillerin salınmasında, aktivasyonunda ve kemotaksisinde görevlidir. Neonatal sepsiste hem erken hem de geç sepsiste IL-8 seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda cut-off değeri 70 pg/ml olarak belirlenmiştir. Yarılanma ömrü IL-6 gibi kısadır ve sepsis tanısında CRP ile kullanılması önerilmektedir. Plazma düzeyleri gestasyonel haftadan ve yaştan bağımsızdır (39,41).

2.7.6.10.Hücre yüzey antijenleri

CD64

Fc gama reseptörü 1 alfa olarak bilinen CD64, immünglobulin G afinitesi yüksek olan lökosit yüzeyindeki immünglobulin bağlayan reseptördür. Bakteriyel enfeksiyonlarda interferon gama, tümör nekroz faktör ve granülosit koloni stimülatör faktör tarafından CD64 ekspresyonu arttırılır. Artan CD64 miktarı sitokin salınımını tetikler ve böylece patojenlerin fagositozu ve hücre içi ölümleri kolaylaşır (39).

Bakteriyel enfeksiyon esnasında CD64 düzeyleri açısından yaşa bağlı farklılık izlenmezken, sağlıklı preterm ve term bebeklerin sağlıklı yetişkinlerinkinden daha yüksek bulunmuştur. 50 mikrolitre gibi minimal kan örneği kullanılması ve kolay ve hızlı laboratuvar sonucu alınması gibi avantajları sayesinde, hem erken hem de geç sepsiste CD64 düzeyleri yüksek kullanılabilir. Klinik seyir ve antibiyotik tedavisine yanıtı takip edilebilmesi amacı ile seri CD64 düzeyleri bakılması önerilmektedir (39).

CD11b

CD11b, beta integrin adezyon protein ailesinin bir üyesi olup, enfeksiyon esnasında nötrofil göçünde görevli olan bir hücre yüzey markerıdır. Enfeksiyonu takiben 5 dakika içinde kanda seviyesi yükselmeye başlar ve 30 dakikada pik seviyesine ulaşır. Weirch ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda neonatal sepsis için, negatif ve pozitif prediktif değeri, sensitivitesi ve spesifitesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tanısal doğruluk açısından iyi bir belirteç olmasına rağmen her

hastanede kullanılabilecek bir tetkik olmaması nedeni ile rutin klinik pratikte yeri yoktur (34,44).

2.7.6.11.Moleküler diagnostik testler

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), microarray ve in situ hibridizasyon gibi moleküler teknikler, hızlı tanı ve daha düşük kan volümü ile çalışma imkânı sağlamaları ve antenatal kullanılan antibiyotikten etkilenmemeleri ile kan kültüründen daha avantajlıdır. Ancak hem pahalı olmaları hem de her laboratuvarında çalışma imkânı olmaması nedeni ile sık kullanılan tetkikler değildir (31).

Neonatal sepsiste özellikle 16S rRNA ve 23S rRNA kullanımına dair araştırmalar mevcuttur. Bu iki RNA bölümü tüm bakteriler tarafından taşınmaktadır. Farklı bakteri türleri büyüme hızlarına bağlı olarak bu RNA parçalarından farklı sayılarda kopya içermektedir. 1233 yenidoğanın katıldığı, 16S rRNA ile kan kültürü karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada; 16S rRNA PCR sonuçlarının kan kültürüne göre negatif prediktif değerinin daha anlamlı olduğu, daha yüksek spesifiteye ve daha düşük sensitiviteye sahip olduğu ortaya konulmuştur. Tam kandan 40 adet kadar bakteri ve mantar patojeni tanımlayan multipleks PCR tekniği için ticari kitler artık mevcuttur ancak henüz FDA tarafından onay almamıştır (39,41).

Herpes simplex virüs (HSV) ensefalitinin teşhisi için ise BOS örneğinde HSV PCR'nin çalışılması bu durum için altın standarttır. Kan örneğinden çalışılan HSV PCR'nin, sistemik HSV enfeksiyonunun teşhisindeki rolü ise tam olarak aydınlatılamamıştır (32).

2.8. Yenidoğan Sepsisine Klinik Yaklaşım

Neonatal sepsis şüphesi olan bir bebekten öncelikle spesifik olmayan sepsis tarama testleri istenmeli ve ardından kan kültürü alınmalı, lomber ponksiyon yapılmalı ve akciğer grafisi çekilmelidir. Altın standart tanı yöntemi kan kültüründe etkenin gösterilmesi olmasına rağmen, spesifik olmayan tarama testlerinden öncelikle beyaz küre sayımı ve CRP tetkikleri istenmeli ve bu sonuçlar birlikte değerlendirilmelidir. Klinik ve laboratuvar bulguları sepsis düşündüren bebeklere antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Kan kültüründe üremesi olan veya klinik ve laboratuvar olarak sepsis düşünülen bebeklerde antibiyotik tedavisi 7-10 güne tamamlanmalı ve eğer lomber

ponksiyon sonuçları menenjit ile uyumlu ise tedavi süresi 14-21 gün olarak belirlenmelidir (24).

2.9. Tedavi

2.9.1. Antibiyotik Tedavisi

Yenidoğan enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisi ampirik olarak veya bilinen etkene göre planlanabilir. Erken ya da geç sepsis olması veya hastane yada toplum kaynaklı olması antibiyotik seçimini etkileyen parametrelerdir. Bu sebeple hastadan iyi bir öykü alınmalı, tam bir fizik muayene yapılmalı ve olası enfeksiyon odaklarından kültür alınmalıdır. Erken sepsiste başlangıç ampirik antibiyoterapisi; ampisilin yanına bir aminoglikozit eklenerek planlanır. Eğer Gram negatif menenjitten şüpheleniliyor ise bu tedavilerin yanına 3. veya 4. Kuşak sefalosporin grubu eklenmelidir. Eğer etken geniş spektrumlu beta laktamaz üreten Gram negatif basil grubu ise tedaviye meropenem gibi bir karbapenem türevi eklenmelidir. Bunların dışında bir seçenek olarak ampisilin-sulbaktam ve piperasilin tazobaktam kombinasyonu kullanılabilir ancak menenjit şüphesi olan bebeklerde piperasilin tazobaktamın santral sinir sistemine penetrasyonunun düşük olması sebebi ile kullanımı önerilmemektedir. Tablo 2.8'de ampirik antibiyotik tedavisi gösterilmiştir (2).

Tablo 2.8. Yenidoğan sepsisinde ampirik antibiyotik tedavisi (45)

	Antibiyotik Tedavisi
Erken sepsis	Ampisilin + Gentamisin
Toplum kaynaklı geç sepsis	Ampisilin + Gentamisin ya da Ampisilin + 3. veya 4. kuşak sefalosporin (seftazidim, sefepim, sefotaksim)
Hastane kaynaklı geç sepsis	Gentamisin + Vankomisin

Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda en sık koagülaz negatif stafilokoklar izlenmekte olup, daha az sıklıkta *S. aureus* ve Gram negatif basiller izlenmektedir. Yeni gelişen teknolojilerle birlikte eş zamanlı sonuç sağlayan kan kültür teknikleri MRSA ile kolonize olmayan bebeklerde, nafisilin gibi bir beta laktamaz antistafilokokal antibiyotik ile aminoglikozit kombinasyonu sayesinde dar spektrumlu bir tedavi başlanarak yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde vankomisin kullanımının azaltıldığına dair çalışmalar mevcuttur (4).

Kültürde üremesi ve antibiyotik duyarlılıkları belli olduktan veya enfeksiyon bölgesi belirlendikten sonra daha spesifik antibiyotik seçimi yapılabilir. Bu amaçla tablo 2.9 ve 2.10’da etkene göre ve özellikli durumlarda antibiyotik tedavisi gösterilmiştir.

Tablo 2.9. Yenidoğan sepsisinde etken spesifik antibiyotik tedavisi (45)

	Antibiyotik Tedavisi
Grup B Streptococcus	Penisilin G
E.coli	Ampisilin Ampisilin dirençli ise 3. veya 4. kuşak sefalosporin (seftazidim, sefepim, sefotaksim) veya meropenem
Birden fazla ilaç dirençli Gram negatif basil	Meropenem
L. monocytogenes	Ampisilin + Gentamisin
MSSA	Sefazol veya nafsilin
MRSA	Vankomisin
Koagülaz negatif stafilokok	Vankomisin

Tablo 2.10. Yenidoğan sepsisinde özellikli durumlarda antibiyotik tedavisi (45)

	Antibiyotik Tedavisi
Toplum kaynaklı menenjit	Ampisilin + Gentamisin + 3. veya 4. kuşak sefalosporin (seftazidim, sefepim, sefotaksim)
Hastane kaynaklı menenjit	Gentamisin + Vankomisin + 3. veya 4. kuşak sefalosporin (seftazidim, sefepim, sefotaksim)
Pnömoni	Ampisilin + Gentamisin veya alternatif olarak; *Ampisilin + 3. veya 4. kuşak sefalosporin (seftazidim, sefepim, sefotaksim) *Vankomisin + 3. veya 4. kuşak sefalosporin (seftazidim, sefepim, sefotaksim) *Vankomisin + Gentamisin
Cilt, umbilikal, yumuşak doku, eklem veya kemik enfeksiyonları	Vankomisin + Gentamisin veya alternatif olarak; *Vankomisin + Nafsilin + Gentamisin *Vankomisin + 3. veya 4. kuşak sefalosporin (seftazidim, sefepim, sefotaksim)
Katater kaynaklı enfeksiyon	Vankomisin + Gentamisin
Gastrointestinal sistem kaynaklı anaerob enfeksiyon	Ampisilin + Gentamisin + Klindamisin veya alternatif olarak; *Ampisilin + Gentamisin + Metronidazol *Gentamisin + Piperasilin tazobaktam

Tedavi başlangıcından sonraki ilk 24-48 saat içinde klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme olması, tedaviye uygun yanıt alındığını göstermektedir. Erken sepsis ve toplum kaynaklı geç sepsis nedeni ile takip edilen yenidoğanlarda ampisilin ve aminoglikozit kombinasyonunda tedavi süresi 7 ila 10 gün ve hastane kaynaklı geç sepsis nedeni ile takip edilen yenidoğanlarda ise tedavi süresi 10-14 gün olarak planlanmalıdır. Yenidoğan menenjitlerinde ise tedavi; etken Gram pozitif ise 14 gün, etken Gram negatif ise 21 gün olarak planlanmalıdır. Bunlara ek olarak eğer kemik ve eklem enfeksiyonları mevcut ise tedavi süresi 3 ila 6 haftaya kadar uzatılabilir (24).

2.9.2. Antifungal Tedavi

Prematüre, çok düşük doğum ağırlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, invazif işlemler ve parenteral nutrisyon gibi yüksek risk faktörlerini taşıyan infantlarda şüphelenildiğinde ampirik antifungal tedavi başlanabilir ve tedavide flukonazol kullanılır. Ancak invazif kandidiyazis tedavisinde ilk seçenek amfoterisin B olmalıdır (24).

2.9.3. Destek Tedavileri

Yenidoğan sepsisinde destek tedavileri olarak; nötrofil sayısını arttırmaya yönelik granülosit makrofaj koloni simülatör faktör (GC-CSF) veya IVIG (intravenöz immün globülin) verilmesi ve mikro dolaşımı düzenleyici pentoksifilin tedavisi kullanılabilir. Ancak GC-CSF ve IVIG ile ilgili yapılan son çalışmalar bu iki tedavinin mortalite ve morbidite üzerinde çok etkili olmadığını göstermektedir. Pentoksifilin ise mikro dolaşımı düzeltir ve sepsiste bir akut faz reaktanı olan TNF alfanın konsantrasyonlarını azaltır. Yapılan çalışmalarda kültür kanıtlanmış sepsis nedeni ile pentoksifilin başlanan yenidoğanlarda hayatta kalma oranlarında artış saptanmıştır (4). Yine de geniş kapsamlı çalışmalarla bu bulguların kanıtlanmasına ihtiyaç vardır.

Bunlara ek olarak hastanın rutin yoğun bakım izleminde yakın takibi gerekmektedir. Vital bulguları, sıvı elektrolit dengesi, asit baz dengesi, glukoz dengesi ve yeterli kalori alımı yakından takip edilmelidir. Yeterli oksijenizasyon ve perfüzyonun sağlanması için gerekirse hasta entübe edilerek mekanik ventilatör ve inotrop desteği almalıdır. Adrenal yetmezlik gelişmesi durumunda kortikosteroid

tedavisi, yaygın pıhtılaşma bozukluğu gelişirse taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu verilmelidir (1,4,24).

2.10. Prognoz

Mortalite

Yenidoğan sepsisi, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde önemli bir ölüm sebebidir ve erken sepsiste bu oran %25 iken, geç sepsiste %18'dir. Tüm yaşlarda Gram negatif ve mantar enfeksiyonları, Gram pozitiflere göre daha yüksek bir mortalite oranına sahiptir. Gram negatif bakteriler içerisinde de *Pseudomonas aureginosa* en yüksek mortaliteye sahiptir (46-48).

Term bebeklerde ise geç sepsis için mortalite oranı pretermlere göre daha düşüktür ve %4 civarındadır. Ancak immün yetmezlik, mekonyum aspirasyonu, galaktozemi, kardiyak ya da pulmoner anomalilerin eşlik etmesi ve özellikle mantar enfeksiyonlarında bu oranda anlamlı bir yükselik saptanmaktadır (46,47).

Tek merkezli, çok düşük doğum ağırlıklı ve geç sepsis nedeni ile takip edilen 424 bebeğin katıldığı bir çalışmada mortaliteyi arttıran bazı risk faktörleri tespit edilmiştir. Bu risk faktörleri;

- Gram negatif veya mantar patojen
- Entübasyon ihtiyacı
- Vazopresör tedavi ihtiyacı
- Hipoglisemi
- Trombositopeni
- Nekrotizan enterokolit olarak saptanmıştır (14,46,48).

Morbidite

Sepsis nedeni ile takip edilen çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan bebekler, kronik akciğer hastalıkları, uzun hastane kalım süreleri, patent duktus arteriosus, nekrotizan enterokolit gelişimi ve nörogelişimsel gerilik açısından risk taşımaktadırlar. Gram negatif enfeksiyonlar, Gram pozitif enfeksiyonlar ile karşılaştırıldığında uzun hastane kalış süreleri ve hastane maliyeti açısından daha ön plandadır (47,48).

Uluslararası Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü (NICHD) tarafından, 6093 çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarla yapılan prospektif bir çalışmada, sepsis geçirip hayatta kalanların sepsis geçirmemiş olanlara göre nörogelişimsel gerilik açısından daha yüksek bir orana sahip olduğu görülmüştür (48).

Erken sepsis ve koryoamniyonite bağlı intrauterin enfeksiyonlar pretermelerde bronkopulmoner displazi ve gelişimi riskini arttıran faktörlerdendir. Özellikle 36 haftanın ve 1500 gramın altında doğmuş olmak bu riski daha da arttırmaktadır. Bronkopulmoner displazi geliştiren bebeklerde postnatal ilk bir yaşta wheezing ve reaktif hava yolu hastalıkları açısından daha sık hastane başvurusu izlenmektedir. Aslında erken postpartum dönemde intrauterin koryoamniyonite bağlı gelişen proinflatuar sitokinler respiratuar distres sendromu açısından koruyucu gibi görülsede uzun dönemde bronkopulmoner displazi açısından riski arttırmaktadır (41).

Preterm bebeklerin başka bir önemli morbidite sorunu ise oluşabilecek beyin hasarıdır. Yapılan birçok çalışmada intrauterin enfeksiyonlar, erken sepsis gibi enflamasyon nedenlerine bağlı olarak periventriküler lökomalazi, nörogelişimsel gerilik ve serebral palsiye neden olabilmektedir. Prematürelilik ve eşlik eden komorbiditeler arttıkça beyin hasarı oluşma riskide artmaktadır. Bunun altında inflamatuar mediyatörlerin veya farklı bakteri suşlarının farklı yollar üzerinden oluşturdukları nöronal hasar yatmaktadır. Bunlara ek olarak prematüre retinopatisi erken sepsis ile ilişkili bulunmuştur (41).

Term bebeklerde ise morbidite en sık, grup B streptokok kaynaklı erken sepsiste görülmektedir. Hayatta kalan bebeklerin yaklaşık yarısında ciddi nörolojik sekel, nöbet, körlük, sağırılık ya da işitme kaybı ve konuşma ve bilişsel gerilik gibi ciddi komplikasyonlar izlenmektedir (41).

Bunlara ek olarak nadiren sepsise bağlı; endokardit, damar hasarına bağlı tromboz, pulmoner emboli izlenebilmektedir (41).

2.11. Önleme

Erken sepsisi önlemek amacıyla kanıtlanan tek strateji intrapartum antibiyotik profilaksisidir. CDC tarafından penisilin profilaksisi; prenatal GBS pozitif kültüre

sahip annelere veya GBS taşıyıcılığı bilinmeyen annelere yapılması önerilmektedir (6,41).

Sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlara yönelik yenidoğan sepsisin önlenmesi amacı ile öncelikle enfeksiyon kontrol önlemlerine dikkat edilmelidir (6,24,41,48).

El hijyeni

Sağlık hizmetleri ile ilgili enfeksiyonlardan korunmak amacı ile ilk ve en kolay yapılacak şey; hasta başı el temizliğidir. Hastane personeline ve diğer hastalarda bulunan veya hastane ortamındaki patojenler, hasta bakımını yapan ya da hastayı muayene edenden geçebilmektedir. Her hastanın immün durumu, patojen çeşitliliği ve enfeksiyon önlemek için tercih edilen antimikrobiyal tedavileri farklılık gösterdiğinden risk derecesinde değişmektedir (48).

Katater bakımı

Yenidoğanlarda katater ilişkili enfeksiyonları önlemek amacı ile belli kılavuzlar hazırlanmıştır. Kataterlerin yerleştirilmesi ve bakımı için kılavuz yönergelerine bağlı kalınması çok önemlidir. Bu kılavuzlar; steril teknik ve antiseptik ajan kullanımı ve günlük ve haftalık bakım ve temizliğini içermektedir. Dekstrozu ve amino asitli mayii içeren tüpler 4 ila 7 günde bir değiştirilmelidir. Rutin olarak katater ilişkili enfeksiyonları önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımı ise önerilmemektedir (48).

Katater ihtiyacı kalmadığı zaman, katater bekletilmeden çıkarılmalı ve periferik damar yolları kullanılmalıdır. TPN (Total parenteral nütrisyon) bağımlılığından kurtulmak için ise mümkünse anne sütü ile enteral beslenme başlanmalıdır.

Aile yönetimi

Yenidoğan yoğun bakım ziyaretleri kısıtlanarak kalabalık bir ortam oluşması önlenmelidir. Hasta yakınlarına el temizliği anlatılmalı ve mümkünse eldiven ve önlük giydirilmelidir.

Antibiyotik yönetimi

Antibiyotik yönetimindeki amaç; antibiyotik direncini ve mantar oluşumunun kolaylaşmasını engellemektir. Antibiyotik kullanımı muhtemel bakteriyel enfeksiyonlar ile sınırlandırılmalı ve bakteriyel bir enfeksiyon tanımlanmadığında ampirik antibiyotik tedavisi vakit kaybetmeden kesilmelidir. Antibiyotik seçimlerinde ise mutlaka kültür duyarlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır (48).

Profilaktik Tedaviler

Yeterli mevcut kanıt olmasa da enteral laktoferrin ve probiyotik kullanımı bu amaçla bazı klinikler tarafından önerilmektedir.

Laktoferrin

Demiri bağlayan proteindir ve memelilerde inflamatuvar olarak enfeksiyona verilen cevabın bir parçasıdır. Kolostrum, anne sütü, gözyaşı ve tükürükteki başlıca whey proteinidir. Mevcut kanıtlara göre, preterm infantlarda enteral laktoferrin kullanımı geç sepsis riskini azaltmaktadır. Ancak rutinde kullanımı önerilmemektedir (6,24,41,48).

2020 yılında yapılan bir meta analizde, plasebo kullanımı ile karşılaştırıldığında, laktoferrin kullanılan grupta bakteriyel etkenli kültür pozitif geç sepsis oranı daha düşük saptanmıştır (48).

Probiyotik

Probiyotikler, barsakta kolonize olan ancak patojen olarak kabul edilmeyen mikroorganizmalardır. Rutin olarak preterm bebeklerde geç sepsisi önlemek amacıyla kullanılması önerilmemektedir. Etkinliği kanıtlanmamıştır ve mortaliteyi azalttığına dair şüpheler mevcuttur. Bunların dışında hangi hastada, hangi sıklıkta, ne dozda ve hangi suşların kullanılması gerektiği cevaplanmamış sorulardır (6,24,41,48).

1300 yenidoğanın dahil edildiği ve plasebo karşılaştırmalı bir çalışmada pretermelerde geç sepsis açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (48).

2.12. nSOFA Skoru Tanımı ve Tarihçesi

1994 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği tarafından erişkin yoğun bakımda sepsis nedeni ile takip edilen hastalarda organ yetmezliği açısından değerlendirme skoru SOFA geliştirilmiştir. Bu skora sisteminde solunum sistemi PaO_2/FiO_2 oranı, koagülasyon sistemi platelet sayısı, hepatik sistem bilirubin değeri, kardiyovasküler sistem ortalama arteriyel basınç değeri, santral sinir sistem Glasgow koma skoru, renal sistem idrar çıkış hızı ve kreatin değeri üzerinden değerlendirilmektedir. Sepsis başlangıcından itibaren belli aralıklarla hesaplanan SOFA skorunun ardışık olarak yükselmesi, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (50).

2019 yılında Polin ve ark., SOFA skora sistemini yenidoğana uyarlayarak retrospektif bir çalışma ile nSOFA skorunun geç sepsis tanısı almış, preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortaliteyi ön görmedeki yerini araştırmışlardır (51). Yenidoğanlarda sepsis nedeni ile takip edilen hastalar için, bu popülasyona özel olarak uygulanabilir organ işlev bozukluğunun fonksiyonel bir tanımını yapmayı [neonatal SOFA (nSOFA)] gerektirir ve bu, varsayılan enfeksiyon ortamında ölüm oranını öngörür. Enfeksiyonu tanımlamak bu çalışmanın amacı olmamakla birlikte, sepsis nedeni ile takip edilen hastalarda organ disfonksiyonuna bağlı olarak artmış olan mortalite riskini ortaya koymaktır.

Mekanik ventilasyon ihtiyacı, oksijen ihtiyacında artma, vazoaaktif inotrop desteği ihtiyacı ve bunlara eşlik eden trombositopeninin olması, geç sepsiste mortaliteyi arttıran risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir. Bu verilerin rehberliğinde prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite oranını tahmin etmek amacı ile nesnel ve elektronik sağlık kaydı ile otomatikleştirilmiş nSOFA puanlama sistemi geliştirilmiştir (51). Tablo 2.11’de nSOFA skora sistemi gösterilmiştir.

Tablo 2.11. Yenidoğan ardışık organ yetmezliği (nSOFA) bileşenleri ve skoru (0-15 puan aralığında) (51)

Solunum sistemi kriterleri	0 Entübe değil veya entübe olan ancak SpO ₂ /FiO ₂ >300	2 Entübe ve SpO ₂ /FiO ₂ <300	4 Entübe ve SpO ₂ /FiO ₂ <200	6 Entübe ve SpO ₂ /FiO ₂ <150	8 Entübe ve SpO ₂ /FiO ₂ <100
Kardiyovas küler Sistem Kriterleri	0 İnotrop ya da sistemik steroid ihtiyacı yok	1 İnotrop ihtiyacı yok ancak sistemik steroid tedavisi alıyor	2 Tekli inotrop tedavisi mevcut ancak sistemik steroid tedavisi almıyor	3 2 ya da 3'lü inotrop tedavisi mevcut ya da tekli inotrop ile birlikte sistemik steroid tedavisi mevcut	4 2 ya da 3'lü inotrop tedavisi ve sistemik steroid tedavisi birlikte
Hematolojik Sistem Kriterleri	0 Platelet sayısı >150.000	1 Platelet sayısı 100-149.000	2 Platelet sayısı <100.000	3 Platelet sayısı <50.000	

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Etik Kurul ve Tez Konusu Hakem Onayı

Çalışmamıza 1 Mart 2019 - 31Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemizde doğan, yenidoğan yoğun bakım ünitemize yatan, gestasyon haftası ≤ 32 hafta olan ve geç sepsis nedeni ile takip edilen hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamız için gerekli izinler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 24 Ağustos 2022 tarihinde 93 numaralı karar ile alınmıştır.

3.2. Çalışmanın Bölgesi

Çalışmamız İstanbul ilinde, Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır.

3.3. Çalışmanın Yöntemi

Çalışmamız geriye dönük retrospektif olarak planlanmıştır.

3.3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatmakta olan gestasyon haftası ≤ 32 hafta olan ve geç sepsis nedeni ile takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Majör konjenital ya da kromozomal anomalileri olan hastalar
2. Bebek ve anne bilgilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Çalışma Süreci

Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri, o sepsis atağındaki beslenme durumları, laboratuvar bulguları, mevcut kültürlerindeki üremeleri, non-invazif ya da invazif solunum desteği ihtiyaçları, antibiyotik ve antifungal tedavileri ve sepsis anı 0. saat olarak kabul edildiğinde -24, 0, +12, +24, +48. saatlerdeki nSOFA skorları ve laktat değerleri kayıt altına alınmıştır. Hastaların klinik seyrinde ortaya çıkan; intraventriküler kanama, respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi,

prematür retinopatisi, patent duktus arteriyosus ve nekrotizan enterokolit açısından komorbiditeleri de kayıt altına alınarak tez veri tabanı oluşturulmuştur.

Geç sepsis atağı nedeni ile tedavi alan hastaların klinik takiplerinde ölenler ve sağ kalanlar olarak iki grup oluşturulmuştur. Ölen ve sağ kalan hastalar arasında nSOFA skorları ve laktat değerleri arasında mortaliteyi öngörme açısından anlamlı bir fark olup olmadığının ortaya konması amaçlanmıştır.

3.4.1. Çalışma Veri Tabanı Oluşturulma Süreci

1. Sepsis anı 0. saat kabul edildiğinde, hastaların -24, 0, +12, +24, +48. saatlerde bakılan hemogram, CRP, kan gazı, prokalsitonin laboratuvar bulguları kayıt altına alındı.

2. KNS'nin sepsis etkeni kabul edilmesinde CDC'nin kriterleri kullanıldı. Sepsis kliniği olan yenidoğanlardan 48 saat içinde alınan iki ayrı kan kültüründe aynı KNS üremesi olması durumunda sepsis etkeni kabul edildi (2). Tek kan kültüründe üreme olan KNS'ler, aynı kan kültüründe birden farklı KNS üremesi olanlar, 48 saat içinde alınan iki kan kültüründe farklı KNS üreyen kan kültürleri kontaminasyon olarak kabul edildi.

3. Bell evrelemesi doğrultusunda evre 2 ve üzerinde olan NEK durumları sepsis odağı olarak kabul edildi (52).

4. RDS, doğum sonrası erken dönemde ortaya çıkan solunum sıkıntısı bulgularının ve akciğer filminde buzlu cam görünümünün eşlik ettiği bir klinik durumdur. Hastalara klinik olarak tanı konmuş olup, endotrakeal sürfaktan tedavileri kayıt altına alınmıştır.

5. BPD, gebelik yaşı 32 haftanın altında olan hastalar için, postnatal 28. Günden veya düzeltilmiş 36 haftalık olduktan sonra hala devam oksijen ihtiyacı durumudur. Bu sebeple yenidoğan yoğun bakımda postnatal 28 günden önce ölen veya taburcu olan hastalar değerlendirilmeye alınmamıştır.

6. Çocuk kardiyoloji uzmanları tarafından hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı konan hastalar değerlendirilmeye alınmış ve medikal veya cerrahi tedavi uygulanmış olanlar kayıt altına alınmıştır.

7. Radyoloji veya yenidoğan uzman hekimleri tarafından yapılan transfontanel ultrason ile tanı konan intraventriküler kanamalı hastalar, Volpe evrelemesine göre kayıt altına alınmıştır (53).

8. Uzman göz hekimleri tarafından, Türk Neonatoloji Derneği rehberleri doğrultusunda ROP tanısı konan ve tedavi alan hastalar kayıt altına alınmıştır (1). Rehberlere göre ilk muayene edilme süresi öncesinde taburcu olan veya ölen hastalar değerlendirilmeye alınmamıştır.

9. Hastaların geç sepsis atağı esnasında aldıkları antibiyotik ve antifungal tedaviler en uzun süreleri kabul edilerek kayıt altına alınmıştır.

10. Hastaların yenidoğan yoğun bakım yatış süreleri boyunca ve geç sepsis atağındaki invazif veya non invazif mekanik ventilatör durumları ve ventilasyon süreleri hasta dosyalarına bakılarak kayıt altına alınmıştır.

11. Sepsis atağı esnasında mevcut olan santral katater durumları kayıt altına alındı.

12. Hastaların gestasyon yaşı, annelerin son adet tarihi belli değilse Ballard veya erken ultrasona göre belirlenen gestasyon yaşı doğumhane dosyasına bakılarak kayıt altına alındı.

13. Hastaların doğum ağırlıkları Fenton intrauterin gelişme eğrilerine göre; <10 persentil ise SGA, 10-90 persentil ise AGA, >90 persentil ise LGA olarak kabul edildi.

14. Yenidoğan yoğun bakım yatış süresi boyunca, sepsis dışı neden ile ölen hastalar kayıt altına alındı.

15. Hastaların nSOFA sepsis skorları, arşiv dosya taraması ve laboratuvar verileri ile hesaplanarak kayıt altına alınmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 21.0 (SPSS version 21.0 (Armonk, NY, USA: IBM Corp) ile yapıldı. Sıralı değişkenler için median ve çeyrekler arası aralık değerleri verildi. Kategorik verilerde oran ve yüzde değerleri kullanıldı. Sürekli

değişkenler, aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma; kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin ikili karşılaştırılmasında normalite testi olarak Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı; normal dağılımlarda Student t testi, normal dağılım olmayanlarda non-parametrik yöntem olan Mann Whitney U testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile analiz edildi; buna göre median $\pm$ standart sapma (SS) veya median (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Kategorik değişkenler gözlem sayısı (n) ve % ile ifade edildi. Normal dağılıma uymayan (varyansların homojen olmadığı) ikili gruplar Mann Whitney U Testi ile analiz edilmiştir. Tanısal yeterliliği değerlendirmede gerçek pozitif hızının (sensitivite) yanlış pozitif hızına (1-Spesifite) göre grafiği çizilerek alıcı işlem karakteristikleri [*Receiver Operating Curve (ROC)*] analizi yapılmıştır. Analizde eğri altında kalan alan [*Area under the curve (AUC)*] için en büyük “1” ve en küçük değer ise “0.50” alınmıştır. ROC analizinde “0.50” altı çıkan değerler için “daha küçük test sonuçları daha pozitif testi gösterir” zıt yönde öngörülebilirlik için ROC analizi yapılmıştır. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 1 Mart 2019 - 31Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemizde doğan, yenidoğan yoğun bakım ünitemize yatan, gestasyon haftası ≤ 32 hafta olan ve geç sepsis nedeni ile takip edilen 100 hasta dahil edilmiştir.

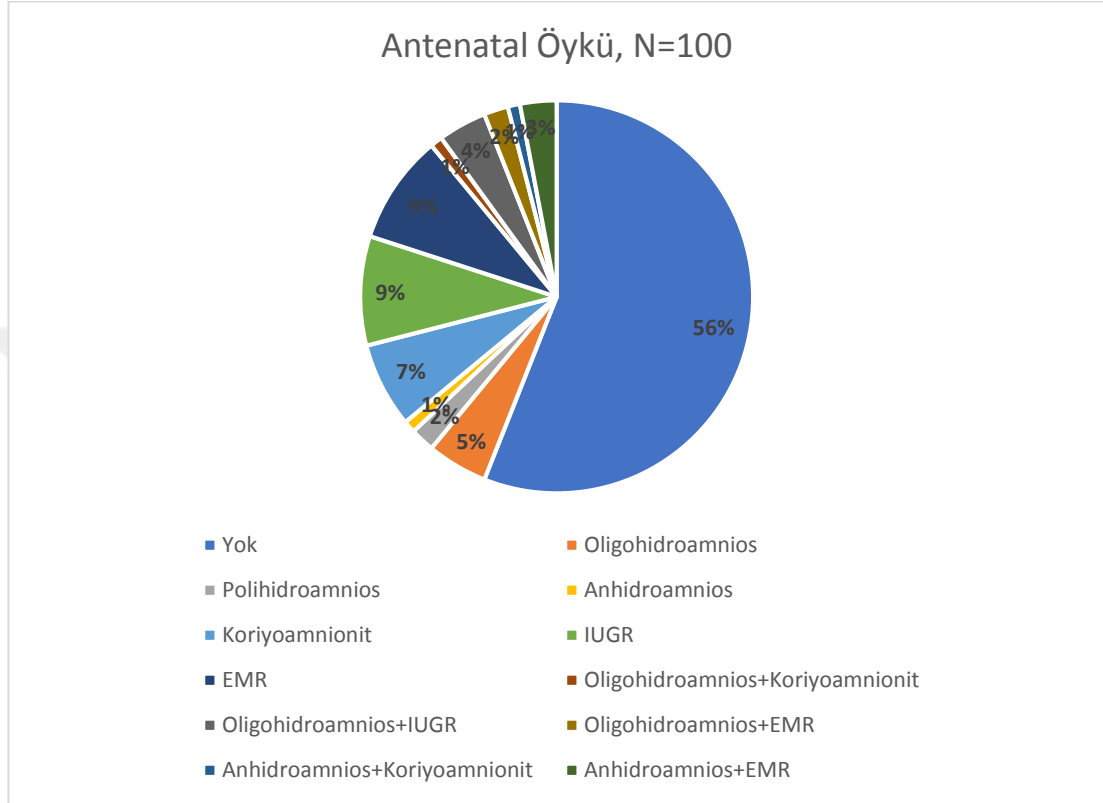
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Hastaların 43'ü kız, 57'si erkek olup, ortalama gestasyon haftaları 27 hafta (22-32 hafta), ortalama doğum ağırlıkları 965 gramdır (320-2190 g). Yaşa göre ağırlıkları değerlendirildiğinde %9'u bebek SGA, %83'ü AGA ve %8'i LGA olarak tanımlanmıştır. Hastaların %18'i normal spontan vajinal yol ile, %82'si sezeryan ile doğmuş olup, APGAR skorları 1. dakikada ortalama 5 (1-8), 5. dakikada ortalama 7 (3-9) olarak saptanmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiş olup, çalışmamıza dahil edilen 100 hastadan 64'ü, herhangi bir kültüründe üremesi olup kanıtlanmış geç başlangıçlı sepsis olarak kabul edilmiştir ve 36'sı herhangi bir kültüründe üremesi olmamış ancak klinik ve laboratuvar bulguları sepsis ile uyumlu olması nedeni ile klinik geç başlangıçlı sepsis olarak kabul edilmiştir.

Tablo 4.1. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler

	n:100
Gestasyonel Hafta, ortalanca (min-maks)	27 (22-32)
<24 hf, n (%)	18 (18)
25-26 hf, n (%)	21 (21)
27-28 hf, n (%)	23 (23)
29 hf, n (%)	38 (38)
Doğum Ağırlığı, gram, ortalanca (min-maks)	965 (320-2190)
<750 gr, n (%)	26 (26)
751-1000 gr, n (%)	31 (31)
>1000 gr, n (%)	43 (43)
Yaşa göre ağırlık, n(%)	
SGA	9 (9)
AGA	83 (83)
LGA	8 (8)
Cinsiyet, n(%), Kız /Erkek	43 (43)/ 57 (57)
Doğum Şekli, n(%), Vajinal/ Sezaryen	18 (18)/ 82 (82)
1. Dakika Apgar Skoru (n=77), Ortanca (min-maks)	5 (1-8)
5. Dakika Apgar Skoru (n=77), Ortanca (min-maks)	7 (3-9)
Anne Yaşı (n=99), Ortalama±ss	30±5,9
Maternal Hastalık varlığı, n(%)	32 (32)
Özellikli Antenatal Öykü, n(%)	44 (44)
Antenatal Steroid, n(%)	
Tam	46 (46)
Eksik	8 (8)
Kurtarma (Rescue)	2 (2)
Erken Sepsis, n (%)	50 (50)
Mekanik ventilasyon süresi, gün, ortalanca (min-maks)	29 (0-140)
RDS varlığı, n (%)	82 (82)
Sürfaktan İhtiyacı, n (%)	70 (70)
BPD, n (%)	47 (47)
PDA, n (%)	51 (51)
Evre ≥2 İVK, n (%)	11 (11)
PVL, n (%)	2 (2)
Evre ≥2 ROP, n (%)	15 (15)
Evre ≥2 NEK, n (%)	4 (4)
Hastanede Yatış Süresi, gün, ortalanca (min-maks)	71 (6-230)
AGA: Doğum ağırlığı gestasyon haftasına uygun, BPD: Bronkopulmoner displazi, İVK: İntraventriküler kanama, LGA: Doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre fazla, NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriyozus, PVL: Periventriküler lökomalazi, RDS: Respiratuvar distres sendromu, ROP: Prematür retinopatisi, SGA: Doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre düşük	

Hastaların %56'sının herhangi bir antenatal öyküsü bulunmazken %5'inde oligohidroamnios, %2'sinde polihidroamnios, %1'inde anhidroamnios, %7'sinde koriyoamniyonit, %9'unda IUGR, %9'unda EMR saptanmıştır. Şekil 4.1'de hastaların öyküsüne göre antenatal dağılımı sunulmuştur.



Şekil 4.1. Antenatal öyküye göre dağılım

Postnatal 4-30. günler arasında ortaya çıkan geç başlangıçlı sepsis için hastalarımızda ortalama başlangıç süresi 10'dur (4-23). Hastaların sepsis dönemindeki klinik özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tüm hastalara antibiyotik tedavisi başlanmış olup, ortalama antibiyotik kullanım süreleri 14 (1-21) gündür. Hastaların sadece %27'sinde antifungal tedavi başlanmış olup ortalama antifungal kullanım süresi 11 (1-21) gündür. Mikrodolaşımı düzenlemesi ve sepsis kliniğinde mortaliteyi azaltması amacı ile başlanan pentoksifiln, %10 hastada kullanılmıştır. Sepsis kliniğinin önemli bir bulgusu olan dolaşımda bozulma ve hipotansiyon sebebi ile hastaların %31'inde vazoaktif ajan kullanımı mevcuttur.

Hastaların enfeksiyon odaklarına baktığımızda en sık %57 oranında pnömoni, ikinci sıklıkta %55 oranında menenjit, %31 oranında NEK, %4 oranında idrar yolu enfeksiyonu ve %1 hastada abse odak olarak izlenmiştir.

Hastaların hastanede kalış sürelerine baktığımızda; maksimum 230 gün, minimum 6 gün olup ortalama 71 gündür. Hastanede kalış süreleri boyunca hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacı süreleri maksimum 140 gün, minimum 0 gün olup ortalama 29 gündür.

Tablo 4.2. Hastaların geç sepsis dönemine ilişkin klinik özellikleri

	n:100
Sepsis Günü, ortalanca (min-maks)	10 (4-23)
Etken Patojen (Tüm kültürler), n(%)	
Üreme yok	36 (36)
Gram negatif	9 (9)
Gram pozitif	39 (39)
Mantar	1 (1)
Gram – ve Gram +	11 (11)
Gram + ve Mantar	2 (2)
Gram-, Gram+ ve Mantar	2 (2)
Üreme Sayısı, ortalanca (min-maks)	1 (0-5)
Üreme yok, n (%)	36 (36)
1 patojen, n (%)	35 (35)
2 patojen, n (%)	14 (14)
3 patojen, n (%)	9 (9)
4 patojen, n (%)	4 (4)
5 patojen, n (%)	2 (2)
Antibiyotik kullanım süresi, gün, ortalanca (min-maks)	14 (1-21)
Antifungal Kullanımı, n (%)	27 (27)
Süresi, gün, ortalanca (min-maks) gün	11 (1-21)
Pentoksifilin Kullanımı, n (%)	10 (10)
Enfeksiyon Odağı*, n (%)	
Menenjit	55 (55)
Pnömoni	57 (57)
NEK	31 (31)
İYE	4 (4)
Abse	1 (1)
DIC, n (%)	10 (10)
Sepsiste Beslenme Durumu, n (%)	
TPN	32 (32)
TPN+Enteral	54 (54)
Enteral	14 (14)

	n:100
Santral Katater, n (%)	
Yok	7 (7)
Göbek ven	76 (76)
Göbek arter	1 (1)
PİCC	15 (15)
SVK	1 (1)
Solunum Durumu, n (%)	
Spontan	5 (5)
Non-invaziv MV	16 (16)
İnvaziv MV	65 (65)
HFO	5 (5)
İnvaziv MV+HFO	9 (9)
NEK varlığı, n (%)	
Yok	69 (69)
Evre 1	27 (27)
Evre 2	4 (4)
Vazoaktif ajan kullanımı, n (%)	31 (31)
*: Birden fazla odak	
DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon, HFO: Yüksek frekanslı ventilasyon, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, MV: Mekanik ventilasyon, NEK: Nekrotizan enterokolit, SVK: Santral venöz katater, TPN: Total parenteral nütrisyon	

Geç sepsis nedeni ile yenidoğan yoğun bakımda takip edilen hastaların 18'i sepsis nedeni ile vefat etmiş olup, 3'ü sepsis dışı nedenler ile vefat etmiştir. Bu sebeple ölen ve sağ kalan hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri karşılaştırılırken bu 3 hasta istatistiğe dahil edilmemiştir. Sepsise bağlı ölen ve sağ kalan hastalar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.3'de sunulmuştur.

Sepsis nedeniyle ölen (24 hafta, 22-31) hastaların gestasyon yaşları, sağ kalan (28 hafta, 23-32 hafta) hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü.

Doğum ağırlıklarına göre sağ kalan ve ölen hastaların arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmış olup ($p<0.001$), özellikle 750 gram altı bebeklerde bu oran belirgin olarak artmıştır ve bizim çalışmamızda da %66,7 olarak saptanmıştır.

Hastaların klinik özellikleri olan; yaşa göre ağırlık ($p:0,218$), cinsiyet ($p:0,877$), doğum şekli ($p:0,095$), antenatal öyküde özellik ($p:0,154$), antenatal steroid kullanımı ($p:0,800$) ve maternal özellikleri olan; anne yaşı ($p:0,913$) ve maternal

hastalık öyküsü olması (p:0,022) açısından ölenler ve sağ kalanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sepsis başlangıç zamanı açısından ölen ve sağ kalan hastalar karşılaştırıldığında, ölen hastalarda ortalama 7. gün olup, sağ kalan hastalara göre daha erken başlangıçlıdır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,004).

Hastaların tüm kültürleri değerlendirildiğinde, ölen ve sağ kalan hastalar arasında etken patojenler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,144).

Antifungal tedavi alan hastalar değerlendirildiğinde, sağ kalan hastaların %21,5'i, ölen hastaların %55,6'sı antifungal tedavi almış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (p:0,009) iken, kullanım süreleri açısından bir fark saptanmamıştır (p:0,124).

Sepsis nedeni ile oluşan dolaşım bozukluğuna bağlı başlanan vazoaktif ajan tedavisi, ölen ve sağ kalan hastalar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:<0,001). Ölen hastaların %100'ünde (n:18) vazoaktif ajan ihtiyacı mevcut iken, sağ kalan hastalarda bu oran %15,2'dir (n:12).

Enfeksiyon odakları; pnömoni (p:0,637), menenjit (p:0,055), idrar yolu enfeksiyonu (p:1,000), nekrotizan enterokolit (p:0,970) ve abse (p:1,000) olarak saptanmış ve ölen ve sağ kalan hastalarda ayrı ayrı karşılaştırıldığında herhangi birisi için anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sepsis anında ki beslenme durumları (p:0,001), solunum durumları (p:<0,001) ve mekanik ventilasyonda kalış süreleri (p:<0,001) açısından ölen ve sağ kalan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmıştır. Ölen hastalarda TPN ile beslenen hasta oranı %66,7 olup, enteral beslenen bulunmamaktadır. Ölen hastaların tümü invaziv mekanik ventilasyonda izlenmekte olup, sağ kalan hastaların %6,3'ü ise spontan solunumda ve %20,3'ü non-invaziv mekanik ventilasyonda izlenmektedir. Ölen hastalarda mekanik ventilasyonda izlem süresi ortalama 17 gün olup, sağ kalan hastalara göre belirgin kısadır.

Sepsis anında ki santal katater durumları incelendiğinde ise ölen ve sağ kalan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,163).

Klinik izlemde hastalara eşlik eden komorbiditeler açısından ölen ve sağ kalan hastalar karşılaştırıldığında ise; DIC gelişimi ($p<0,001$), evre 1 ve üzeri IVK, evre 1 ve üzeri ROP, BPD gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. Ölen hastaların %50'sinde (n:9) DIC gelişimi mevcut iken, sağ kalan hastaların sadece %1,3'ünde (n:1) DIC gelişmiştir. Ölen hastalarda evre 3 ve üzeri IVK %33,4 oranında (n:6) izlenmekte iken, sağ kalan hastalarda bu oran yalnızca %,9'dur (n:3).

Tablo 4.3. Sepsise bağlı ölen ve yaşayan hastalar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

N=97	Sağ Kalan, n=79	Ölen, n=18 ^{oo}	p
Gestasyonel Hafta , ortalanca (min-maks)	28 (23-32)	24 (22-31)	0,001*
<24 hf, n (%)	7 (8,9)	10 (55,6)	<0,001**
25-26 hf, n (%)	19 (24,1)	2 (11,1)	
27-28 hf, n (%)	20 (25,3)	3 (16,7)	
29 hf, n (%)	33 (41,8)	3 (16,7)	
Doğum Ağırlığı gr , ortalanca (min-maks)	1000 (540-2190)	635 (320-1930)	<0,001*
<750 gr, n (%)	11 (13,9)	12 (66,7)	<0,001**
751-1000 gr, n (%)	29 (36,7)	2 (11,1)	
>1000 gr, n (%)	39 (49,4)	4 (22,2)	
Yaşa göre ağırlık, n(%)			0,218**
SGA	4 (5,1)	3 (16,7)	
AGA	68 (86,1)	14 (77,8)	
LGA	7 (8,9)	1 (5,6)	
Cinsiyet, n(%) , Kız/Erkek	35 (44,3)/44 (55,7)	7 (38,9)/11 (61,1)	0,877 [#]
Doğum Şekli, n(%) , vajinal/sezaryen	12 (15,2)/67 (84,8)	6 (33,3)/12 (66,7)	0,095 [‡]
1. Dakika Apgar (n=61/15) Ortanca (min-maks)	6 (1-8)	3 (2-8)	<0,001*
5. Dakika Apgar (n=77) Ortanca (min-maks)	8 (3-9)	7 (4-9)	0,007*
Anne Yaşı (n=99) , Ortanca (min-maks)	30,2±5,9	30,3±5,7	0,913 [°]
Antenatal Öykü, n(%)	31 (39,2)	11 (61,1)	0,154 [#]
Antenatal Steroid, n (%)			0,800**
Tam	38 (48,1)	8 (44,4)	
Eksik	7 (8,9)	1 (5,6)	
Kurtarma (Rescue)	2 (2,5)	0	
Sepsis Günü , ortalanca (min-maks)	11 (4-23)	7 (4-17)	0,004*
Erken Sepsis varlığı, n (%)	40 (50,6)	8 (44,4)	0,832 [#]

N=97	Sağ Kalan, n=79	Ölen, n=18 ^{oo}	p
Etken Patojen (Tüm Kx'ler), n(%)			0,144**
Üreme yok	32 (40,5)	3 (16,7)	
Gram negatif	7 (8,9)	2 (11,1)	
Gram pozitif	30 (38)	8 (44,4)	
Mantar	0	1 (5,6)	
Gram – Gram +	8 (10,1)	2 (11,1)	
Gram + Mantar	1 (1,3)	1 (5,6)	
Gram-, Gram+, Mantar	1 (1,3)	1 (5,6)	
Antibiyotik kullanım süresi, gün Ortanca (min-maks)	14 (7-21)	8,5 (1-21)	0,009*
Antifungal Kullanımı, n (%)	17 (21,5)	10 (55,6)	0,009#
Antifungal süresi, gün Ortanca (min-maks)	14 (4-21)	6,5 (1-18)	0,124*
Pentoksifilin Kullanımı, n (%)	4 (5,1)	6 (33,3)	0,002‡
Enfeksiyon Odağı***, n (%)			
Menenjit	39 (49,4)	14 (77,8)	0,055#
Pnömoni	47 (59,5)	9 (50)	0,637#
NEK	25 (31,6)	5 (27,8)	0,970#
İYE	4 (5,1)	0	1,000‡
Abse	1 (1,3)	0	1,000‡
DIC, n (%)	1 (1,3)	9 (50)	<0,001‡
Sepsiste Beslenme Durumu, n (%)			0,001**
TPN	18 (22,8)	12 (66,7)	
TPN+Enteral	47 (59,5)	6 (33,3)	
Enteral	14 (17,7)	0	
Santral Katater, n (%)			0,163**
Yok	7 (8,9)	0	
Göbek ven	59 (74,7)	15 (83,3)	
Göbek arter	0	1 (5,6)	
PICC	12 (15,2)	2 (11,1)	
SVK	1 (1,3)	0	
Solunum Durumu, n (%)			<0,001**
Non-invaziv MV	16 (20,3)	0	
İnvaziv MV	52 (65,8)	10 (55,6)	
HFO	1 (1,3)	4 (22,2)	
İnvaziv MV+HFO	5 (6,3)	4 (22,2)	
Mekanik ventilasyon süresi, gün Ortanca (min-maks)	37 (0-137)	17 (4-37)	<0,001*
Hastanede Yatış Süresi, gün Ortanca (min-maks)	78 (28-230)	17 (6-37)	<0,001*
RDS, n (%)	63 (79,7)	16 (88,9)	0,511‡
Sürfaktan İhtiyacı, n (%)	52 (65,8)	16 (88,9)	0,100#
BPD, n (%)	45 (57)	1 (5,6)	<0,0010#
PDA, n (%)	36 (45,6)	13 (72,2)	0,750#

N=97	Sağ Kalan, n=79	Ölen, n=18 ^{oo}	p
Evre ≥2 İVK veya PVL, n (%)	5 (6,3)	8 (44)	<0,001**
Evre ≥2 ROP, n (%)	15 (19)	0	<0,001**
Evre ≥2 NEK, n (%)	2 (2,5)	2 (11,1)	0,174**
Vazoaktif ajan kullanımı, n (%)	12 (15,2)	18 (100)	<0,001[#]
*: Mann-Whitney- U testi **: Pearson Ki-kare Testi #: Continuity Correction Ki-kare Testi ‡: Fisher Ki-kare Testi °: Independent Samples Test ***: Birden fazla odak °°3 hasta sepsis dışı nedenle öldüğü için bu analizlere dahil edilmemiştir			
AGA: Doğum ağırlığı gestasyon haftasına uygun, BPD: Bronkopulmoner displazi, DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon, HFO: Yüksek frekanslı ventilasyon, İVK: İntraventriküler kanama, İYE: İdrar olu enfeksiyonu, LGA: Doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre fazla, MV: Mekanik ventilasyon, NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriyozus, PVL: Periventriküler lökomalazi, RDS: Respiratuvar distres sendromu, ROP: Prematür retinopatisi, SGA: Doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre düşük, SVK: Santral venöz katater, TPN: Total parenteral nütrisyon			

4.2. Kültür ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların geç sepsis atağı için alınan kültürlerinin %55'inde üreme mevcut olup, %40 hastada Gram pozitif üreme, %7 hastada Gram negatif üreme, %1 hastada mantar üremesi ve %15 hastada polimikrobiyal üreme izlenmiştir. 68 hastadan BOS kültürü alınmış olup, %13 hastada Gram pozitif üreme, %6 hastada Gram negatif üreme, %1 hastada mantar üremesi ve %1 hastada polimikrobiyal üreme saptanmıştır. 34 hastadan trakeal aspirat kültürü alınmış olup, %8 hastada Gram pozitif üreme, %5 hastada Gram negatif üreme ve %5 hastada polimikrobiyal üreme saptanmıştır. 41 hastadan idrar kültürü alınmış olup, %2 hastada Gram pozitif üreme ve %2 hastada Gram negatif üreme saptanmıştır. Yalnızca 1 hastadan abse kültürü alınmış olup, %1 hastada Gram pozitif ile mantar üremesi saptanmıştır. Tablo 4.4'te etken patojenler alınan kültür örneklerine göre gruplara dağılımı gösterilmektedir. Ölen ve sağ kalan hastalarda kan kültüründe üreyen etkenler Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastalardan alınan kültürlerin üreyen patojenlere göre sınıflandırılması

Etken Patojen, n(%)	Bütün Kx'lerde	Kan Kx	BOS Kx	DTA Kx	İdrar Kx	Abse Kx
Kx alınmış	-	-	32 (32)	66 (66)	59 (59)	99 (99)
Üreme yok	36 (36)	45 (45)	47 (47)	16 (16)	37 (37)	-
Gram negatif	9 (9)	7 (7)	6 (6)	5 (5)	2 (2)	-
Gram pozitif	39 (39)	40 (40)	13 (13)	8 (8)	2 (2)	-
Mantar	1 (1)	1 (1)	1 (1)	-	-	-
Gram – Gram +	11 (11)	4 (4)	1 (1)	5 (5)	-	-
Gram + Mantar	2 (2)	2 (2)	-	-	-	1 (1)
Gram-, Gram+, Mantar	2 (2)	1	-	-	-	-

Tablo 4.5. Kan kültüründe üreyen etkenler

	Sağkalım, n=79	Ölüm, n=18
Üreme yok, n(%)	41 (51,9)	3 (16,7)
Gram negatif, n(%)	4 (5,1)	2 (11,1)
Gram Pozitif, n(%)	31 (39,2)	8 (44,4)
Mantar, n(%)	0	1 (5,6)
Gram negatif - Gram Pozitif, n(%)	2 (2,1)	2 (11,1)
Gram Pozitif – Mantar, n(%)	1 (1,3)	1 (5,6)
Gram negatif - Gram Pozitif – Mantar, n(%)	0	1 (5,6)

Hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizma dağılımları Tablo 4.6'da gösterilmiş olup, sırasıyla en sık üreyen etkenler; %32,1 (n:26) *S. hemolyticus*, %22,1 (n:18) *S.epidermidis*, %9,9 (n:8) *K. pneumonia*, %7,4 (n:6) *S. capitistir*.

Tablo 4.6. Kan kültüründe üreyen mikroorganizma dağılımı

N=74	n (%)
Gram Pozitif Etkenler	
<i>Staphilococcus hemolyticus</i>	26 (%32,1)
<i>Staphilococcus epidermidis</i>	18 (%22,1)
<i>Staphilococcus capitis</i>	6 (%7,4)
<i>Staphilococcus intermedius</i>	1 (%1,2)
<i>Staphilococcus aureus</i>	3 (%3,7)
<i>Staphilococcus hominis</i>	1 (%1,2)
<i>Sterptococcus mitis</i>	1 (%1,2)
<i>Corynebacterium striatum</i>	1 (%1,2)
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	1 (%1,2)
<i>Enterococcus feacalis</i>	3 (%3,7)
<i>Bacillus cereus</i>	2 (%2,4)
Gram Negatif Etkenler	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (%1,2)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	8 (%9,9)
<i>Pseudomonas putida</i>	1 (%1,2)
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	1 (%1,2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (%1,2)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (%1,2)
<i>Eschericia coli</i>	1 (%1,2)
Mantar Etkenler	
<i>Candida albicans</i>	1 (%1,2)
<i>Candida glabrata</i>	3 (%3,7)

Beyin omurilik sıvısı kültürü üremelerini ölen ve sağ kalan hastalara göre değerlendirmesi Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Ölen hastaların %30’unda (n:3) Gram negatif ve %20’sinde (n:2) Gram pozitif üreme saptanmıştır.

Tablo 4.7. BOS kültüründe üreyen etkenler

	Sağkalan, n=55	Ölen, n=10
Üreme yok	40 (72,7)	5 (50)
Gram negatif	2 (3,6)	3 (30)
Gram Pozitif	11 (20)	2 (20)
Mantar	1 (1,8)	0
Gram negatif - Gram Pozitif	1 (1,8)	0
Gram Pozitif - Mantar	-	-
Gram negatif - Gram Pozitif - Mantar	-	-

Hastaların idrar kültür üremeleri ölen ve sağ kalan hastalar arasında değerlendirildiğinde; sağ kalan hastaların %5,3’ünde Gram negatif, %5,3’ünde Gram pozitif üreme olup, ölen hiçbir hastada üreme izlenmemiştir. Hastaların idrar kültür üremeleri Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. İdrar kültürü etkenleri

	Sağkalan, n=38	Ölen, n=2
Üreme yok	34 (89,4)	2 (100)
Gram negatif	2 (5,3)	-
Gram Pozitif	2 (5,3)	-
Mantar	-	-
Gram negatif - Gram Pozitif	-	-
Gram Pozitif - Mantar	-	-
Gram negatif - Gram Pozitif - Mantar	-	-

Ölen ve sağ kalan hastaların trakeal aspirat kültür üremeleri Tablo 4.9’da değerlendirilmiş olup, ölen hastaların %25’inde (n:1) Gram pozitif, %25’inde (n:1) Gram negatif üreme izlenmiştir.

Tablo 4.9. Trakeal aspirat kültüründe üreyen etkenler

	Sağkalım, n=28	Ölüm, n=4
Üreme yok	14 (50)	2 (50)
Gram negatif	4 (14,3)	1 (25)
Gram Pozitif	6 (21,4)	1 (25)
Mantar	-	-
Gram negatif - Gram Pozitif	4 (14,3)	-
Gram Pozitif - Mantar	-	-
Gram negatif - Gram Pozitif - Mantar	-	-

Tablo 4.10'da ölen ve sağ kalan hastaların kültürde üremesi olup olmamasına göre karşılaştırılması gösterilmiştir. Buna göre ölen ve sağ kalan hastalar arasında kültürde üreme durumu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,103).

Tablo 4.10. Sağkalım durumuna göre kültürde üreme durumunun karşılaştırılması

	Sağkalan, n=79	Ölen, n=18	P değeri
Üreme yok	32 (40,5)	3 (16,7)	0,103*
Üreme Var	47 (59,5)	15 (83,3)	
*: Ki-kare testi			

Ölen ve sağ kalan hastalar 0. saat sepsis anında alınan laboratuvar verilerine göre karşılaştırıldığında; ortalama hemoglobin değeri, ortalama hematokrit değeri, ortalama RDW değeri, ortalama nötrofil sayısı, ortalama lenfosit sayısı, ortalama monosit sayısı ve prokalsitonin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ortalama lökosit sayısı ölen hastalarda ortalama $25090/\text{mm}^3$ (5120-60180) olup tüm hastaların ve sağ kalan hastaların ortalamasından belirgin olarak yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,026). Trombosit sayıları karşılaştırıldığında ölen hastaların ortalama platelet sayısı $97000/\text{mm}^3$ (5000-446000) olup, tüm hastalar ve sağ kalan hastalar ile karşılaştırıldığında sepsiste beklendiği belirgin olarak trombositopeniktir ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p:<0,001). Hastaların kan gazı parametreleri değerlendirildiğinde; her iki grupta da asidoz ön plandadır. Ancak ölen hastalarda daha düşük pH (p:0,016), HCO_3 (p:<0,001), baz

açığı ($p<0,001$) değerleri saptanmıştır ve her üçü de istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuştur. Laktat yüksekliği ise sepsiste dolaşım bozukluğunu gösteren önemli bir parametre olup, ölen hastalarda ortalama laktat değerleri, sağ kalan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Sepsisin nonspesifik bulgularından olan ve tanı ve tedavi takiplerinde sıklıkla başvuru alan CRP değerleri ise ölen hastalarda, sağ kalan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p:0,016$). 0. saat sepsis anındaki laboratuvar verilerinin ölüm durumuna göre karşılaştırılması Tablo 4.11’de sunulmuştur.

Tablo 4.11. 0. saat sepsis anındaki laboratuvar verilerinin ölüm ve sağkalım durumuna göre karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Tüm Hastalar, N=100	Ölen	Sağkalan	P
Hgb (g/dL) , n=96 Ortalama±ss	12,5±2,3	12,4±2,9	12,5±2,2	0,849°
HTC (%) , n=96 Ortalama±ss	37,3±7,1	36,8±9,5	37,4±6,6	0,768°
RDW , n=95 Med (min-maks)	16,9 (13,3-30,9)	17,9 (14,7-30,9)	16,5 (13,3-29,6)	0,052*
WBC(mm³) , n=96 Med (min-maks)	15770 (3270-77000)	25090 (5120-60180)	15090 (33270-77000)	0,026*
Nötrofil (mm³) , n=86 Med (min-maks)	8800 (670-53880)	12570 (670-53880)	8015 (890-28200)	0,073*
Lenfosit (mm³) , n=85 Med (min-maks)	3460 (790-20680)	3540 (870-9720)	3410 (790-20680)	0,818*
Monosit (mm³) , n=81 Med (min-maks)	1260 (0-12110)	750 (0-12110)	1260 (0-6990)	0,856*
PLT 10³/mm³ , n=94 Med (min-maks)	220,5 (5-634)	97 (5-446)	246,5 (16-634)	<0,001*
pH , n=99 Ortalama±SS	7,27±0,09	7,22±0,11	7,28±0,08	0,016°
HCO₃ , n=93 Med (min-maks)	19,8 (11,8-30,3)	16,4 (11,8-22,7)	20,2 (13,3-30,3)	<0,001*
BE (mEq/L) , n=96 Med (min-maks)	-5,6 (-16,4; 6,5)	-10,1 (-16,4; -0,8)	-5(-12,2; 6,5)	<0,001*
Laktat , n=99 Med (min-maks)	1,6 (0,7-10,1)	3,7 (0,9-10,1)	1,5 (0,7-5,8)	<0,001*
CRP mg/dL , n=90 Med (min-maks)	5,05 (0,16-140,5)	11,3 (0,2-140,5)	3,7 (0,16-123,4)	0,016*
Procalcitonin µg/L , n=50 Med (min-maks)	2,2 (0,1-177)	21,6 (0,9-47,9)	2,2 (0,1-177)	0,101*
°: Independent Samples Test *: Mann-Whitney- U testi				

0.saat sepsis anında kültürde üreme olan ve olmayan hastalar laboratuvar tetkiklerine göre karşılaştırıldığında ortalama lenfosit sayısı (p:0,004), ortalama platelet sayısı (p:0,002), ortalama CRP değerleri (p:003) ve ortalama prokalsitonin değerleri (p:<0,001) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Üremesi olan hastaların ortalama lenfosit değerleri 2485/mm³ (790-9830) ve ortalama platelet değerleri 181000/mm³ (5000-509000) olup, üreme olmayanlardan daha düşük saptanmıştır. Üreme olan hastaların ortalama CRP değerleri 6 mg/dl (0,2-140,5) ve ortalama prokalsitonin değerleri 6,1 µg/L (0,1-177) olup, üreme olmayan hastalardan daha yüksek saptanmıştır. 0. saat sepsis anındaki laboratuvar verilerinin kültürde üreme durumuna göre karşılaştırılması Tablo 4.12’de sunulmuştur.

Tablo 4.12. 0. saat sepsis anındaki laboratuvar verilerinin kültürde üreme durumuna göre karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Üreme Yok	Üreme Var	p
Hgb (g/dL) , n=96 Ortalama±SS	12,9±2,1	12,2±2,4	0,142°
HTC (%) , n=96 Ortalama±SS	38,5±6,5	36,6±7,4	0,207°
RDW , n=95 Med (min-maks)	16,6 (13,3-27,3)	17,3 (13,8-30,9)	0,484*
WBC(mm³) , n=96 Med (min-maks)	16110 (3530-60180)	15770 (3270-77000)	0,827*
Nötrofil (mm³) , n=86 Med (min-maks)	7520 (1070-53880)	9290 (670-29580)	0,590*
Lenfosit (mm³) , n=85 Med (min-maks)	4550 (1040-20680)	2485 (790-9830)	0,004*
Monosit (mm³) , n=81 Med (min-maks)	1520 (0-6990)	1250 (0-12110)	0,829*
PLT 10³/mm³ , n=94 Med (min-maks)	295 (39-634)	181 (5-509)	0,002*
pH , n=99 Ortalama±SS	7,29±0,08	7,25±0,09	0,098°
HCO₃ , n=93 Med (min-maks)	20,5 (15,4-29,3)	19,3 (11,8-30,3)	0,065*
BE (mEq/L) , n=96 Med (min-maks)	-4,8 (-11; 5,6)	-6 (-16,4; 6,5)	0,079*
Laktat (mmol/L) , n=99 Med (min-maks)	1,6 (1-10,1)	1,6 (0,7-8,4)	0,927*
CRP mg/dL , n=90 Med (min-maks)	0,9 (0,16-62,5)	6 (0,2-140,5)	0,003*
Procalcitonin µg/L , n=50 Med (min-maks)	0,6 (0,1-2,5)	6,1 (0,1-177)	<0,001*
°: Independent Samples Test *: Mann-Whitney- U testi			

4.3. Laktat ve nSOFA Skorunun Değerlendirilmesi

Tablo 4.13’de sunulan sepsis nedeni ile ölen ve sağ kalan hastalar, sepsis anı 0. saat kabul edildiğinde -24 (p:0,041), 0 (p:<0,001), +12 (p:0,003), +24 (p:<0,001) ve +48. (p:<0,001) saatler de ki laktat değerleri açısından karşılaştırılmıştır ve her biri istatistiksel olarak ölen hastalarda daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.13. Sepsis tanısı öncesi ve sonrası alınan laktat değerlerinin karşılaştırılması

Laktat, mmol/L (n=T/Ö/S)	-24. Saat (n=88/17/68)	0.saat (n=99/18/78)	+12.saat (n=58/16/40)	+24.saat (n=90/16/71)	+48.saat (n=90/15/72)
Tüm Hastalar Median (min- maks)	1,6 (0,2-6,7)	1,6 (0,7-10,1)	1,9 (0,5-20)	1,9 (0,7-21)	1,5 (0,4-23)
Ölüm*	2 (0,7-6,7)	3,7 (0,9-10,1)	3,3 (0,5-20)	2,8 (1,8-21)	2,4 (1-23)
Sağkalım	1,5 (0,2-1,03)	1,5 (0,7-5,8)	1,9 (0,6-5,9)	1,7 (0,7-4,7)	1,5 (0,4-7,7)
p	0,041**	<0,001**	0,003**	<0,001**	<0,001**
*: Sepsis Kaynaklı Ölüm **: Mann-Whitney- U testi					

nSOFA skoru sepsis kaynaklı ölen ve sağ kalan hastalar -24 (p:0,041), 0 (p:<0,001), +12 (p:0,003), +24 (p:<0,001), +48. (p:<0,001) saatlerinde karşılaştırıldığında, ölen hastalarda nSOFA skoru istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.14).

Sepsis nedeni ile ölen hastalarda sepsis öncesi -24. saat nSOFA skorunun, sepsis anı 0. saat (p:0,026) ve sonrası +12 (p:0,015), +24 (p:0,004) ve +48. (p:0,005) saatlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük saptanmıştır. Sepsis sonrası karşılaştırmalarda ise +12. saat ile +24. saat (p:0,011) ve 0. saat ile +48. saat (p:0,012) karşılaştırılması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

Sağ kalan hastaların -24. saat nSOFA skorları ile 0 (p:0,001), +12 (p:<0,001), +24 (p:0,003) ve +48.saat (p:0,009) nSOFA skorları karşılaştırıldığında ise hepsi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sepsis sonrasına bakıldığında ise sadece 0. saat ile +12. saat (p:0,042) nSOFA skorları karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmuştur.

Tablo 4.14. nSOFA skorunun karşılaştırılması

nSOFA Skoru (n=T/Ö/S), Median (min- maks)	-24. Saat (n=100/18/79) Tö	0.saat (n=100/18/79) Tb	+12.saat (n=100/18/79) T1	+24.saat (n=100/18/79) T2	+48.saat (n=98/16/79) T3	Sepsis öncesi nSOFA skoru p	Sepsis sonrası nSOFA skoru p
Ölüm*	5,5 (0-13)	7 (0-14)	7,5 (0-13)	9 (4-15)	10,5 (0-13)	Tö vs Tb= 0,026 [†] Tö vs T1= 0,015 [†] Tö vs T2= 0,004 [†] Tö vs T3= 0,005 [†]	Tb vs T1=0,122 [†] T1 vs T2= 0,011 [†] T2 vs T3=0,478 [†] Tb vs T3= 0,012 [†]
Sağkalım	0 (0-7)	1 (0-9)	2 (0-9)	1 (0-12)	1 (0-24,7)	Tö vs Tb= 0,001 [†] Tö vs T1= <0,001 [†] Tö vs T2= 0,003 [†] Tö vs T3= 0,009 [†]	Tb vs T1= 0,042 [†] T1 vs T2=0,569 [†] T2 vs T3=0,981 [†] Tb vs T3=0,766 [†]
Ölüm vs Sağ kalım p değerleri	0,041**	<0,001**	0,003**	<0,001**	<0,001**		
*: Sepsis Kaynaklı Ölüm **: Mann-Whitney- U testi †: Wilcoxon Testi							

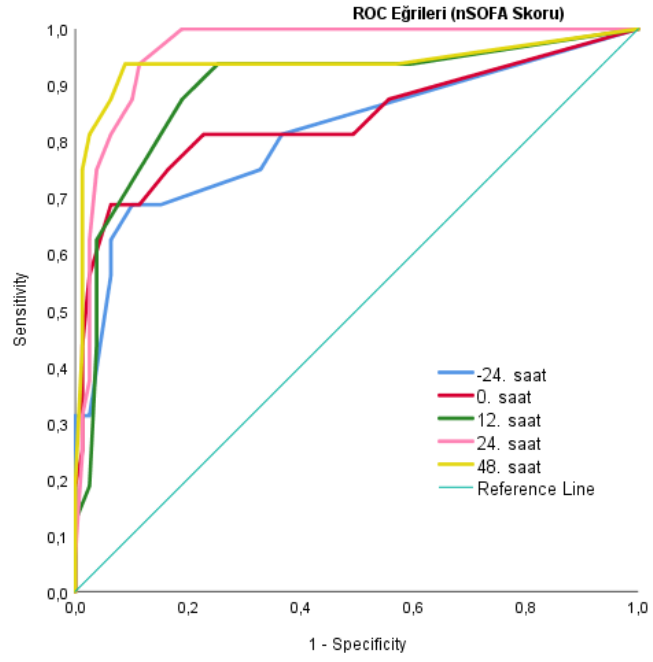
Tablo 4.15 ve takip eden şekil 4.2 ve 4.3'te laktat ve nSOFA skorunun, sepsis kaynaklı exitus durumunu predikte etme durumunu değerlendirmek için ROC analizi sonuçları sunulmuştur. Laktat için ROC analizi ile elde edilen AUC değerleri -24, 0, +12, +24 ve +48. saat için sırasıyla 0,660, 0,802, 0,752, 0,859 ve 0,798'dir. Laktat için sepsis kaynaklı ölümü öngörmeye elde edilen en iyi AUC değeri +24. saatte elde edilmiştir.

nSOFA için sepsis kaynaklı ölümü öngörmeye elde edilen AUC değerleri; 0,815 ve 0,962 arasında değişmektedir. En iyi AUC değeri +24. saatte elde edilmiştir.

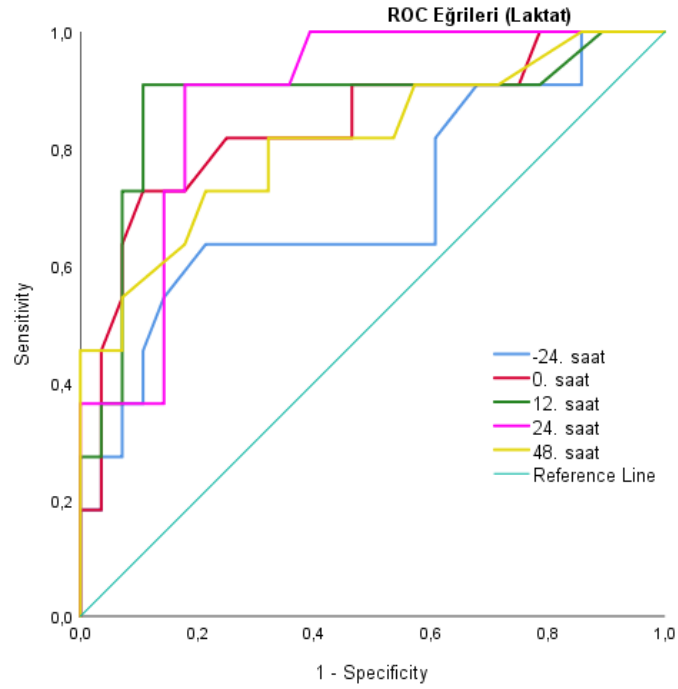
Saatlere göre AUC değerleri, kestirim değerleri ve bu değerlerin duyarlılık seçicilik düzeyleri, tablo 4.15'de sunulmuştur.

Tablo 4.15. Laktat ve nSOFA skorunun mortalite için ROC analizi sonuçları

	-24. Saat	0.saat	+12.saat	+24.saat	+48.saat
Laktat, mmol/L					
AUC (%95GA)* P değeri	0,660 (0,502-0,818) 0,042	0,802 (0,667-0,937) <0,001	0,752 (0,579-0,925) 0,003	0,859 (0,772-0,942) <0,001	0,798 (0,665-0,931) <0,001
Cut-off	1,85	2,5	2,7	2,12	2,05
Duyarlılık, %	64,7	66,7	62,5	87,5	73,3
Seçicilik, %	72,1	88,5	87,5	78,9	79,2
PPD, %	36,7	57,1	66,7	48,3	42,3
NPD, %	89,1	92	85,4	96,6	93,4
+LHR	2,3	5,8	5	4,1	3,5
DOR (%95 GA); p	4,7 (1,5-14,6); 0,007	15,3 (4,6-50,9); <0,001	11,7 (2,9-46,3); <0,001	26,1 (5,3-127,8); <0,001	10,5 (2,9-37,5)
nSOFA Skoru					
AUC (%95GA)* P değeri	0,815 (0,679-0,951) <0,001	0,838 (0,703-0,974) <0,001	0,892 (0,792-0,992) <0,001	0,962 (0,926-0,998) <0,001	0,937 (0,842-1,000) <0,001
Cut-off	4	4	4	4	4
Duyarlılık, %	61,1	4	88,9	100	93,8
Seçicilik, %	89,9	72,2	81	81	83,5
PPD, %	57,9	83,5	51,6	54,5	53,6
NPD, %	91	50	97	100	98,5
+LHR	5,5	93	4,7	5,3	5,7
DOR (%95 GA);p	13,9 (4,2-46,2); <0,001	4,4 13,2 (4,1-43,4); <0,001	34,1 (7,1-164,7); <0,001	-**	76,2 (9,2-628); <0,001
Laktat ≥2 ve nSOFA ≥4					
Duyarlılık, %	66,7	69,2	73,3	73,7	68,8
Seçicilik, %	86,1	89,7	88,4	97,2	94,6
PPD, %	66	69,2	73,3	73,6	68,7
NPD, %	86	89,6	88,3	97,1	94,5
+LHR	4,8	6,7	6,3	26	12,7
*: AUC değeri, %95 Güven aralığı					
**Sepisten ölen 18 hastanın tamamının 24. Saat nSOFA Skoru 4 ve üzerindedir bu nedenle OR hesaplanamamıştır.					



Şekil 4.2. Sepsis kaynaklı ölümü öngörebilmek için nSOFA skoruna ait ROC eğrileri



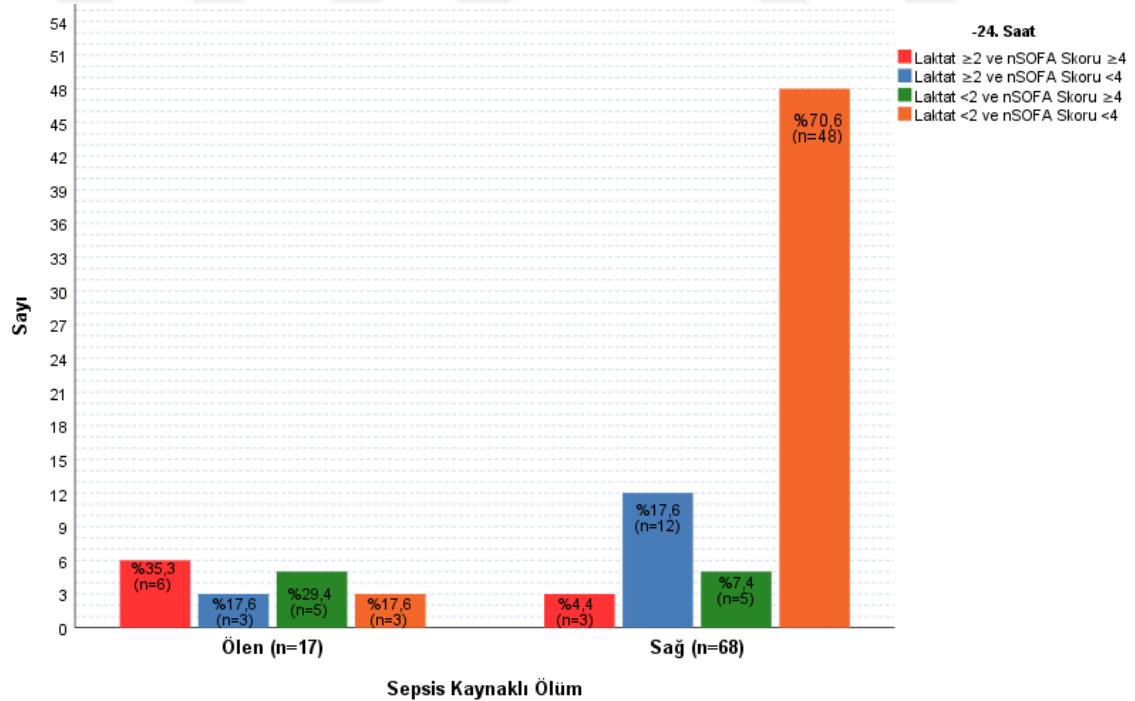
Şekil 4.3. Sepsis kaynaklı ölümü öngörebilmek için laktat değerlerine ait ROC eğrileri

Laktat 2 mmol/L'nin üzerinde ve nSOFA skoru 4'ün üzerinde kestirim sistemi kabul edilip, ölen hastalar değerlendirildiğinde saat ilerledikçe daha fazla kişinin bu

skor açısından beraberlik gösterdiği dikkat çekmektedir. -24. saatte ölenlerin %35,3'ü, 0. saatte ölenlerin %50'si, +12. saatte ölenlerin %68,8'i, +24. saatte ölenlerin %87,5'i, +48. saatte ölenlerin ise %73,3'ünün laktat değeri 2 mmol/L'nin üzerinde ve nSOFA skoru 4'ün üzerindedir. (Şekil 4.4- Şekil 4.8)

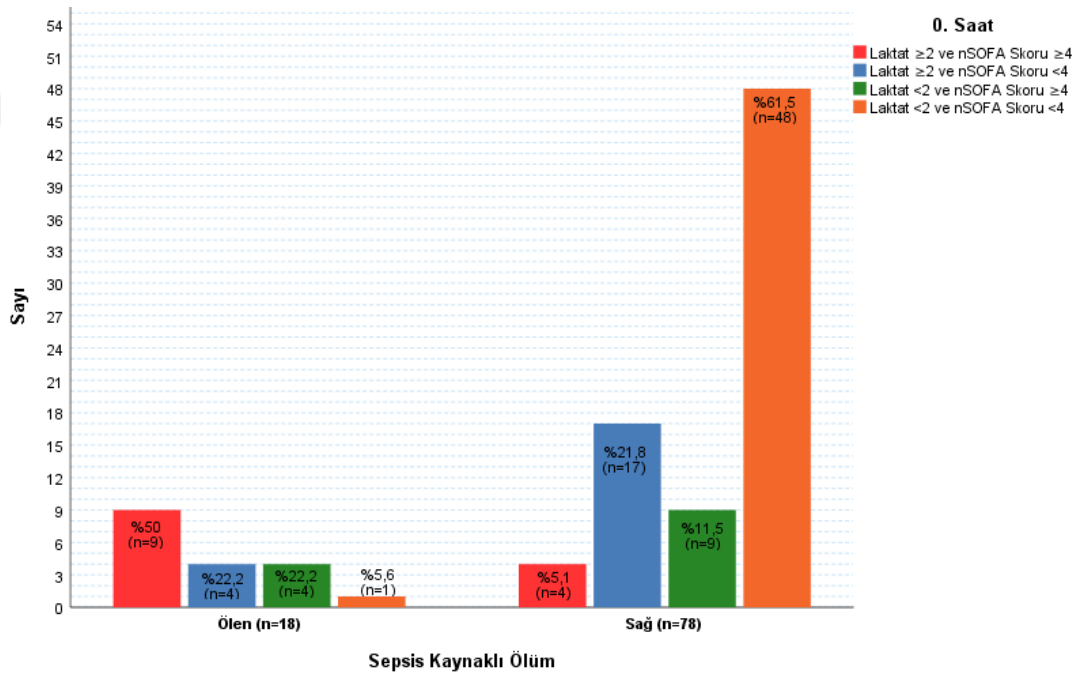
Şekil 4.4'de -24. saatteki laktat düzeyi 2 mmol/L ve üzerinde olanlar ve nSOFA skoru değeri 4 ve üzerinde olanlar şeklinde gruplanıp ölen ve sağ kalan hastalarda ki dağılım sonuçları sunulmuştur. Buna göre ölen hastalar içerisindeki (n:17 hasta) dağılımı şu şekildedir; hastaların %35,3'ü laktat düzeyi 2 mmol/L üzerinde ve nSOFA skoru 4 üzerindedir. Hastaların %17,6'sının ise laktat düzeyi 2 mmol/L üzerinde iken, nSOFA skoru 4'ün altında, %29,4'ünde laktat düzeyi 2 mmol/L'nin altında iken nSOFA skoru 4'ün üzerindedir. %17,6'sının ise laktat düzeyi 2 mmol/L'nin altı ve nSOFA skoru 4'ün altındadır.

Sağ kalan 68 hastada ise dağılım şu şekildedir; %70,6'sının laktat düzeyi 2'nin altında ve nSOFA skoru 4'ün altındadır, sadece %4,4'ünde laktat 2'nin üzerinde ve nSOFA skoru 4'ün üzerindedir.



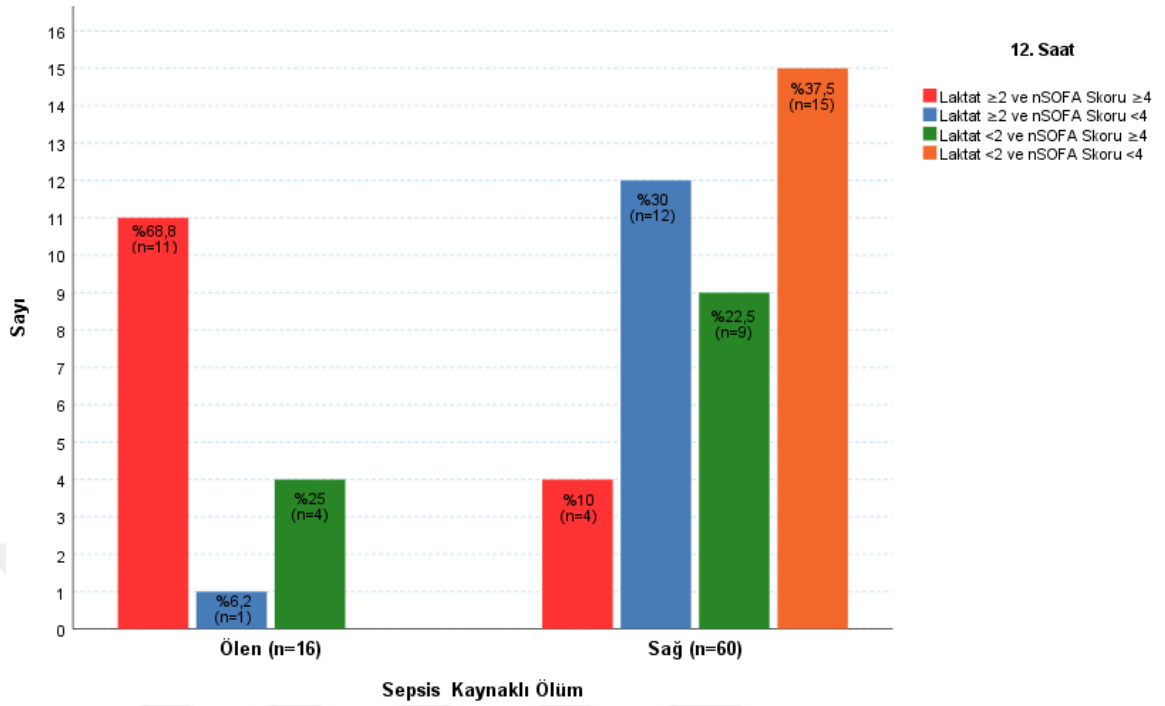
Şekil 4.4. -24. Saat ölen ve sağ kalan hastalar arasında laktat ve nSOFA skoruna göre hastaların dağılımı

Şekil 4.5'te 0. saat nSOFA skoru ve laktat değerlerine göre hastalar gruplandırıldığında ölen ve sağ kalan hastalar arasındaki dağılım gösterilmektedir. Ölen 18 hastanın %50'sinde laktat 2 mmol/L üzerinde ve nSOFA skoru 4'ün üzerindedir. %22,2'sinde ise laktat 2 mmol/L'nin üzerinde ve nSOFA skoru 4'ün altındadır. Yine %22,2'sinde laktat 2 mmol/L'nin altında ve nSOFA skoru 4'ün üzerindedir. Sağ olan 78 hastanın %61,5'inin laktat düzeyi 2 mmol/L'nin ve nSOFA skoru 4'ün altındadır.



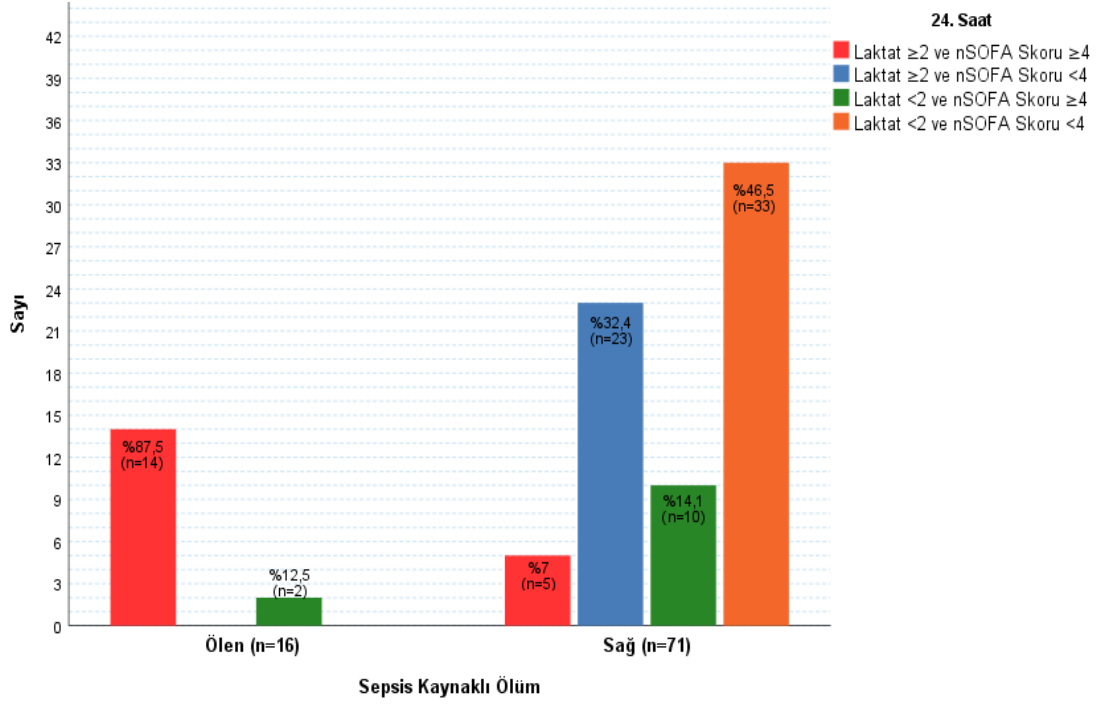
Şekil 4.5. 0. saat ölen ve sağkalan hastalar arasında laktat ve nSOFA skoruna göre hastaların dağılımı

Şekil 4.6'da 12. saat nSOFA skoru ve laktat değerlerine göre hastalar gruplandırıldığında ölen ve sağ kalan hastalar arasındaki dağılım gösterilmektedir. Ölen hastaların %68,8'inde laktat değeri 2mmol/L'nin üzerinde nSOFA skoru 4'ün üzerindedir. %6,2'sinde laktat 2 mmol/L'nin üzerinde ve nSOFA skoru 4'ün altında, %25'inde laktat 2 mmol/L'nin altında ve nSOFA skoru 4'ün üzerindedir. Sağ kalan hastaların ise %10'unda laktat değeri 2 mmol/L'nin üzerinde ve nSOFA skoru 4'ün üzerindedir.



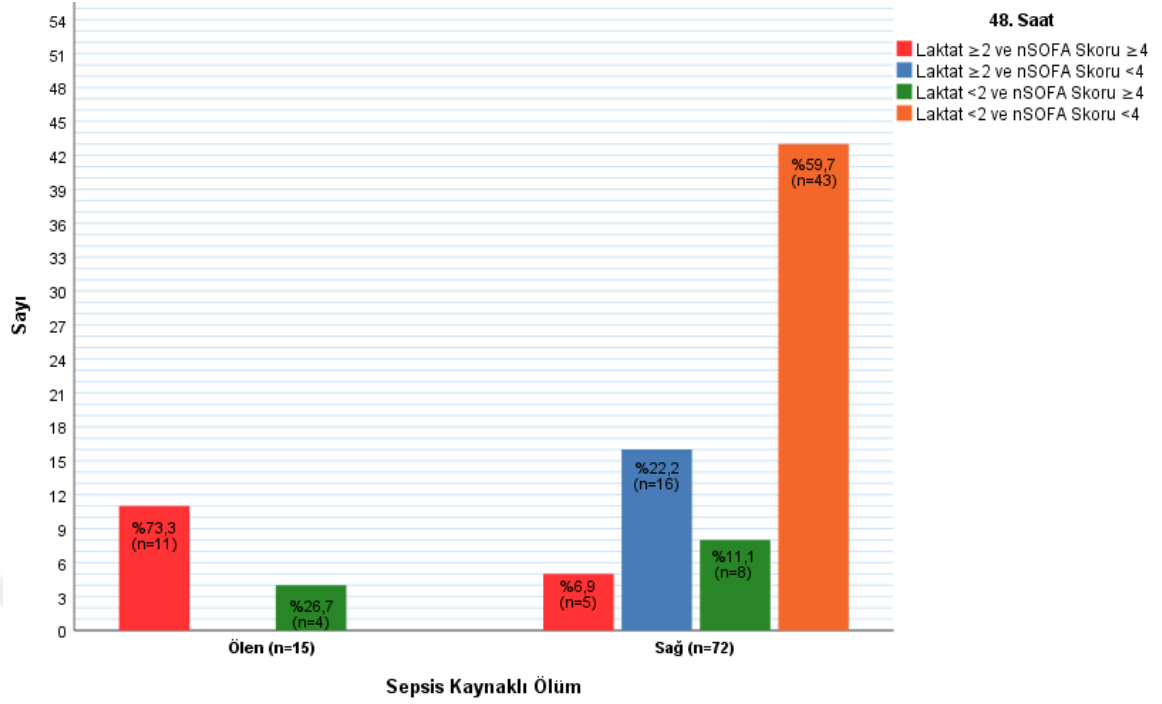
Şekil 4.6. +12. Saat ölen ve sağkalan hastalar arasında laktat ve nSOFA skoruna göre hastaların dağılımı

Şekil 4.7’de 24. saat nSOFA skoru ve laktat değerlerine göre hastalar gruplandırıldığında ölen ve sağ kalan hastalar arasındaki dağılım gösterilmektedir. Ölen hastaların %87,5’inde laktat değeri 2 mmol/L’nin üzerinde ve nSOFA skoru 4’ün üzerindedir. %12,5’inde ise laktat değeri 2 mmol/L’nin altında ve nSOFA skoru 4’ün üzerindedir. Sağ kalan hastaların ise yalnızca %7’sinde laktat değeri 2 mmol/L’nin üzerinde ve nSOFA skoru 4’ün üzerindedir.



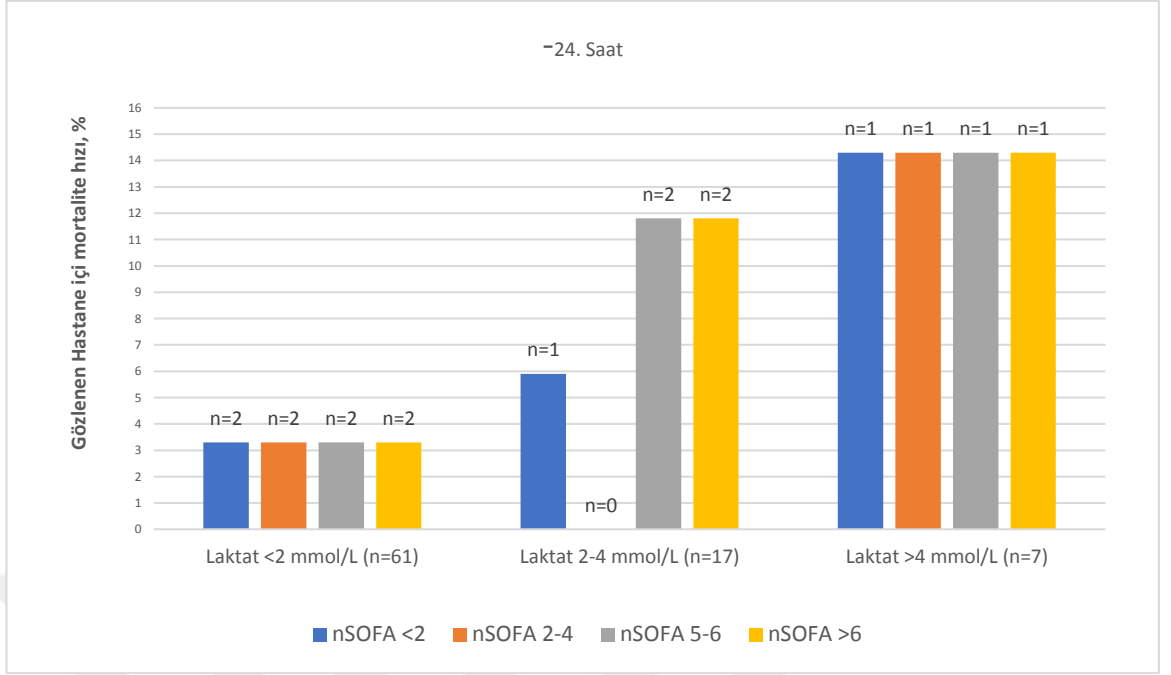
Şekil 4.7. +24. Saat ölen ve sağ kalan hastalar arasında laktat ve nSOFA skoruna göre hastaların dağılımı

Şekil 4.8’de 24. saat nSOFA skoru ve laktat değerlerine göre hastalar gruplandırıldığında ölen ve sağ kalan hastalar arasındaki dağılım gösterilmektedir. Ölen hastaların %73,3’ünde laktat değeri 2 mmol/L’nin üzerinde ve nSOFA skoru 4’ün üzerindedir. %26,7’sinde ise laktat değeri 2 mmol/L’nin altında olup, nSOFA skoru 4’ün üzerindedir. Sağ kalan hastaların ise %6,9’unda laktat değeri 2 mmol/L’nin üzerinde ve nSOFA skoru 4’ün üzerindedir.



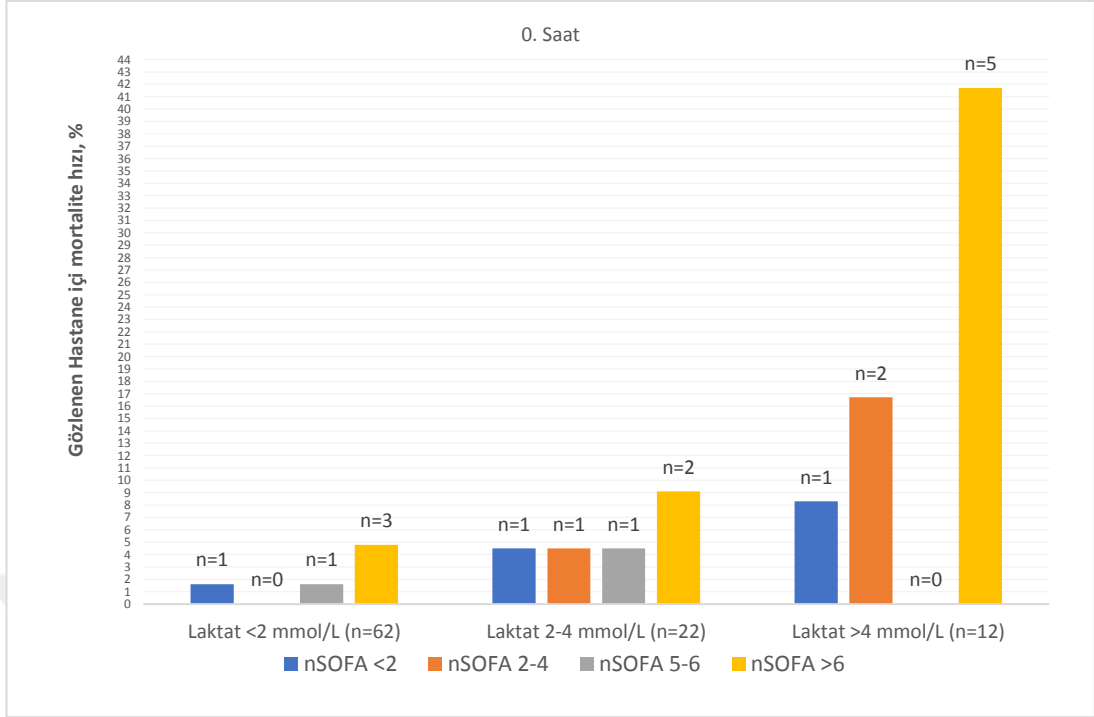
Şekil 4.8. +48. saat ölen ve sağkalan hastalar arasında laktat ve nSOFA skoruna göre hastaların dağılımı

Şekil 4.9’da laktat düzeyi < 2 mmol/L olan 61 hastanın nSOFA skoruna göre gözlenen mortalite hızları sunulmuştur. Laktat düzeyi < 2 mmol/L iken, nSOFA skoru < 2 olan 2 hastanın öldüğü (%3,3) gözlenmiştir. Laktat düzeyi < 2 mmol/L iken, nSOFA skoru 2-4 arasında olan hastalar için mortalite hızı %3,3 (n:2) bulunmuştur. Laktat 2-4 mmol/L arasında olanlar için ise (n:17) mortalite hızı nSOFA 5-6 ve > 6 olanlar için %11,7’dir. Laktat > 4 mmol/L olanlarda ise (n:7) bütün nSOFA gruplarında 1’er kişi ölmüş olup bunlarda mortalite hızı %14,2’dir.



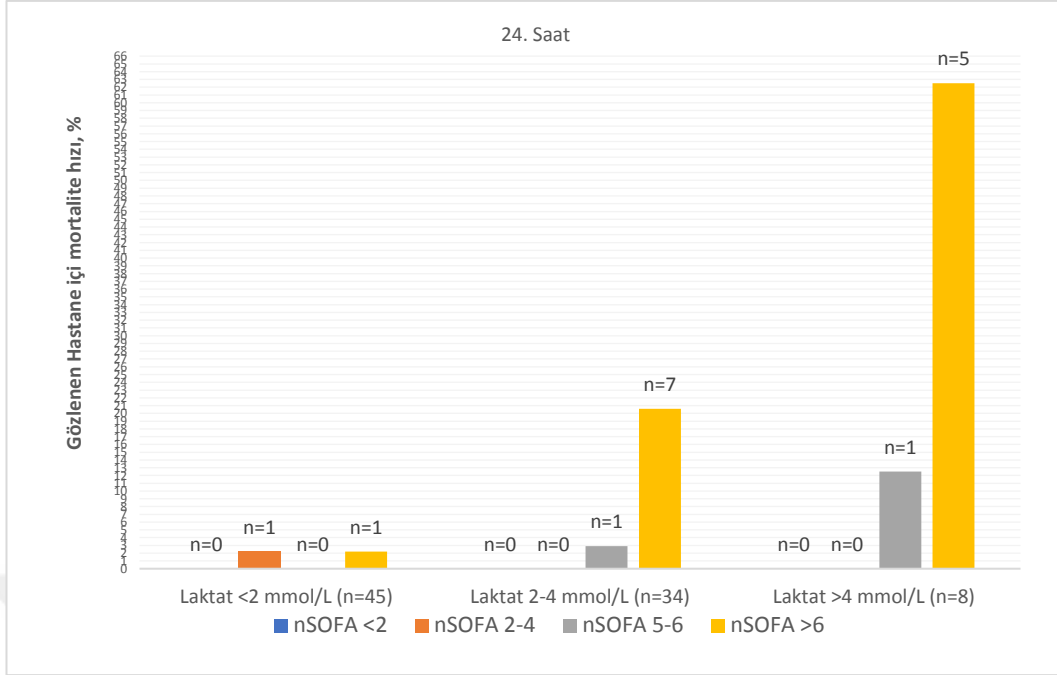
Şekil 4.9. -24. saatte laktat düzeyine göre oluşturulan gruplarda nSOFA düzeylerinde gözlenen hastane içi mortalite hızı grafiği

Şekil 4.10'da 0. saatte laktat düzeylerine göre oluşturulan gruplarda, nSOFA düzeylerinde gözlenen mortalite hızı sunulmuştur. Laktat değeri 2 mmol/L'nin altında olan 62 hastadan 5'i ölmüş olup, 1 hastanın (%1,6) nSOFA skoru 2'nin altında, 1 hastanın (%1,6) nSOFA skoru 5-6 arasında, 3 hastanın ise (%4,8) nSOFA skoru 6'nın üzerindedir. Laktat değeri 2-4 mmol/L olan hasta sayısı 22 olup, ölen 5 hasta mevcuttur. Bunlardan 1'inin (%4,5) nSOFA skoru 2'nin altında, 1'inin (%4,5) nSOFA skoru 2-4 arasında, 1'inin (%4,5) nSOFA skoru 5-6 arasında ve 2'sinin (%9,1) nSOFA skoru 6'dan büyüktür. Laktat değeri 4 mmol/L'nin üzerinde olan 12 hasta vardır ve 8'i vefat etmiştir. Bunlardan 1'inin (%8,3) nSOFA skoru 2'nin altında, 2'sinin (%16,7) nSOFA skoru 2-4 arasında ve 5'inin (%41,7) nSOFA skoru 6'nın üzerindedir.



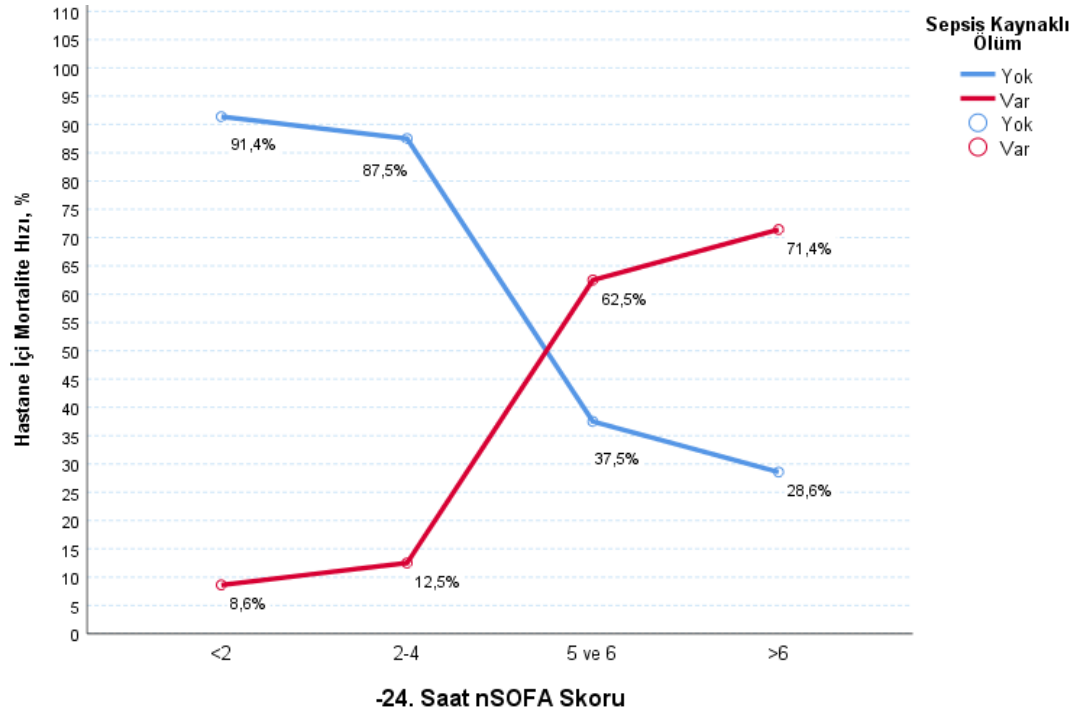
Şekil 4.10. 0. saatte laktat düzeyine göre oluşturulan gruplarda nSOFA düzeylerinde gözlenen hastane içi mortalite hızı grafiği

Şekil 4.11’de 24. saatte laktat düzeylerine göre oluşturulan gruplarda, nSOFA düzeylerinde gözlenen mortalite hızı sunulmuştur. Laktat değeri 2 mmol/L’nin altında olan 45 hasta vardır ve ölen 2 hasta mevcuttur. Bunlardan 1’inin (%2,2) nSOFA skoru 2-4 arasında ve 1’inin (%2,2) nSOFA skoru 6’nın üzerindedir. Laktat değeri 2-4 mmol/L arasında olan 34 hasta vardır ve ölen 8 hasta mevcuttur. Bunlardan 1’inin (%2,9) nSOFA skoru 5-6 arasında ve 7’sinin (%20,6) nSOFA skoru 6’nın üzerindedir. Laktat değeri 4 mmol/L’nin üzerinde olan 8 hasta vardır ve ölen 6 hasta mevcuttur. Bunlardan 1’inin (%12,5) nSOFA skoru 5-6 arasındadır ve 5’inin (%62,5) nSOFA skoru 6’nın üzerindedir.

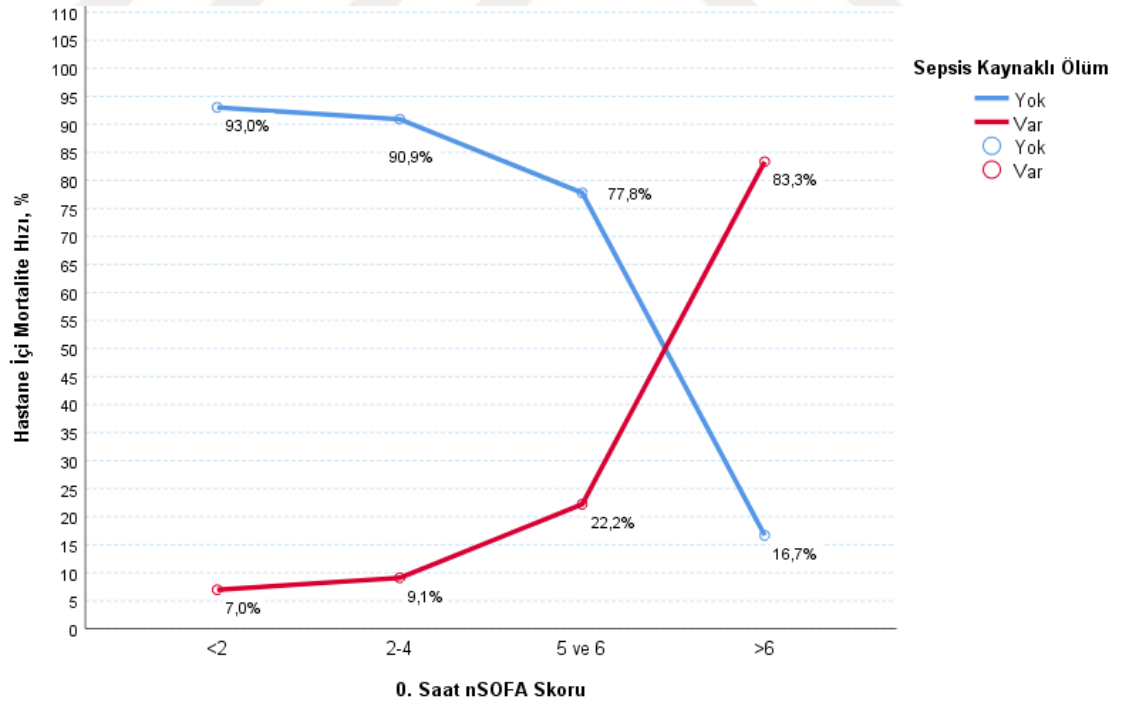


Şekil 4.11. +24. saatte laktat düzeyine göre oluşturulan gruplarda nSOFA düzeylerinde gözlenen hastane içi mortalite hızı grafiği

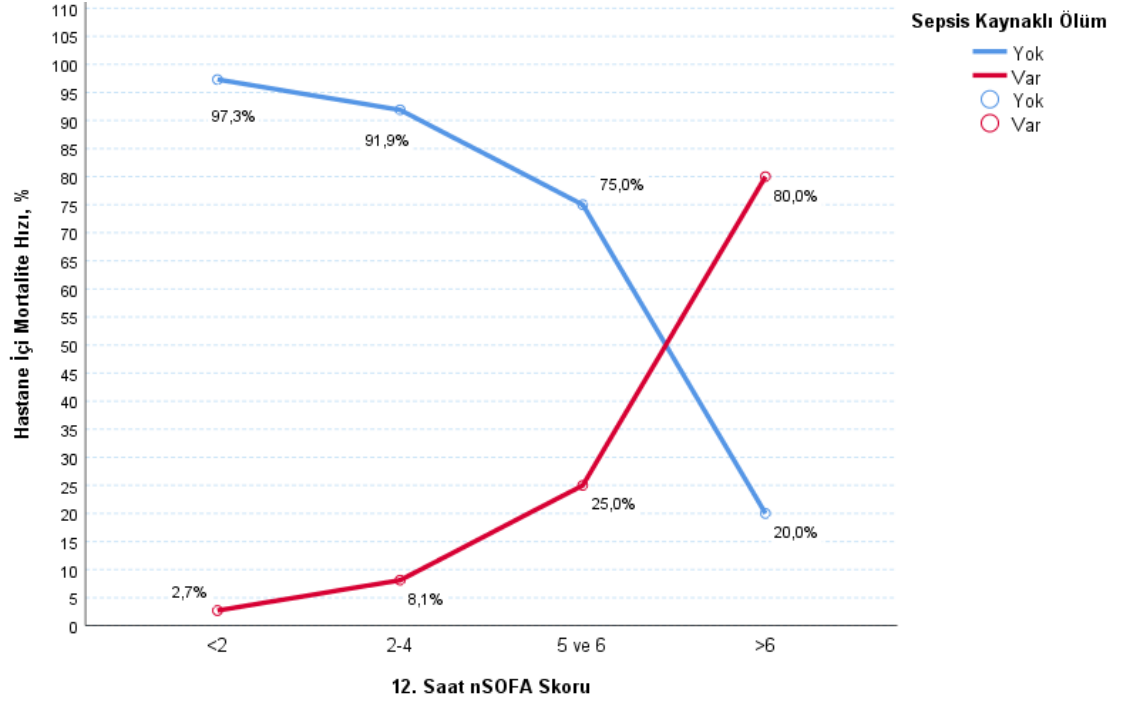
Şekil 4.12 – Şekil 4.16 arasında nSOFA skoru gruplarındaki mortalite hızları gösterilmektedir. Kırmızı çizgiler mortalite hızına ait eğrilerdir. Bu 5 grafikte de nSOFA skoru arttıkça mortalite hızının da arttığı dikkat çekmektedir. -24. saat nSOFA skoru <2 iken mortalite hızı %8,6 olup nSOFA skoru >6 iken %71,4'tür (Şekil 4.12). 0. saatte nSOFA skoru <2 iken mortalite hızı %7 iken, nSOFA skoru >6 olduğunda %83,3'tür (Şekil 4.13). +12. saatte nSOFA skoru <2 iken mortalite hızı %2,7 iken, nSOFA skoru >6 olduğunda %80'dir (Şekil 4.14). +24. saat nSOFA skoru <2 iken mortalite hızı %0 iken, nSOFA skoru >6 olduğunda %75'tir (Şekil 4.15). +48. saat nSOFA skoru <2 olanlarda mortalite hızı %2,4 iken >6 olanlarda %73,7'ye yükselmiştir (Şekil 4.16).



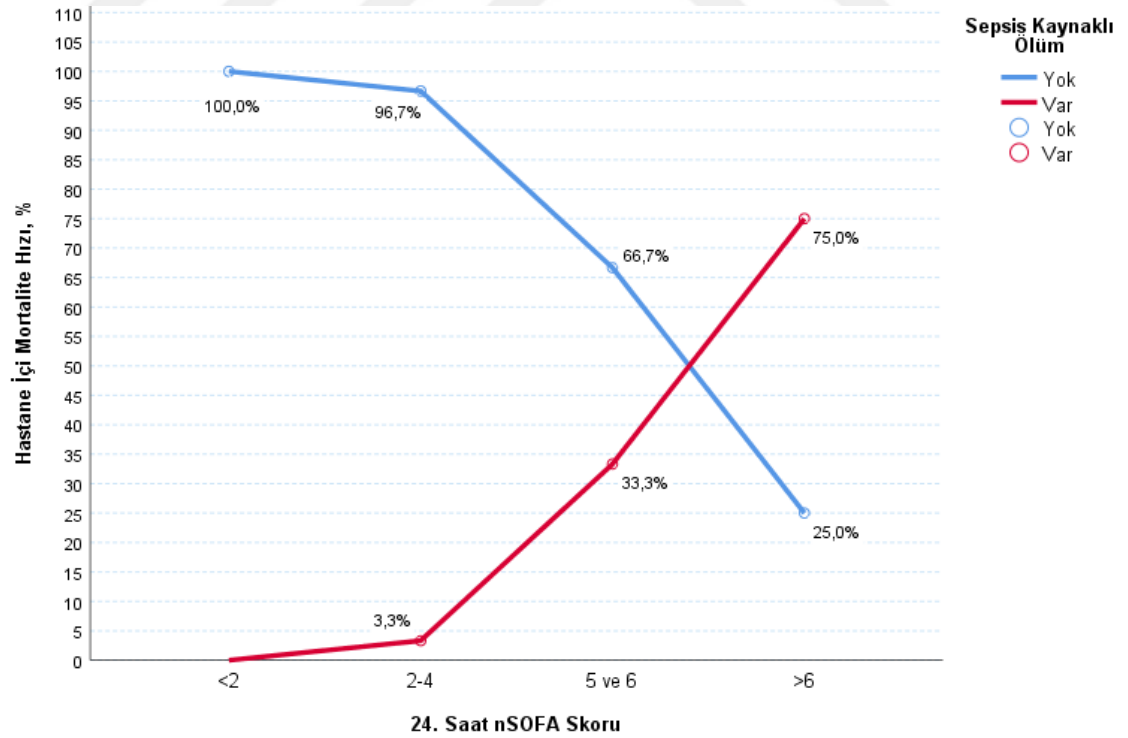
Şekil 4.12. -24. saatte nSOFA skoru mortalite hızı grafiği



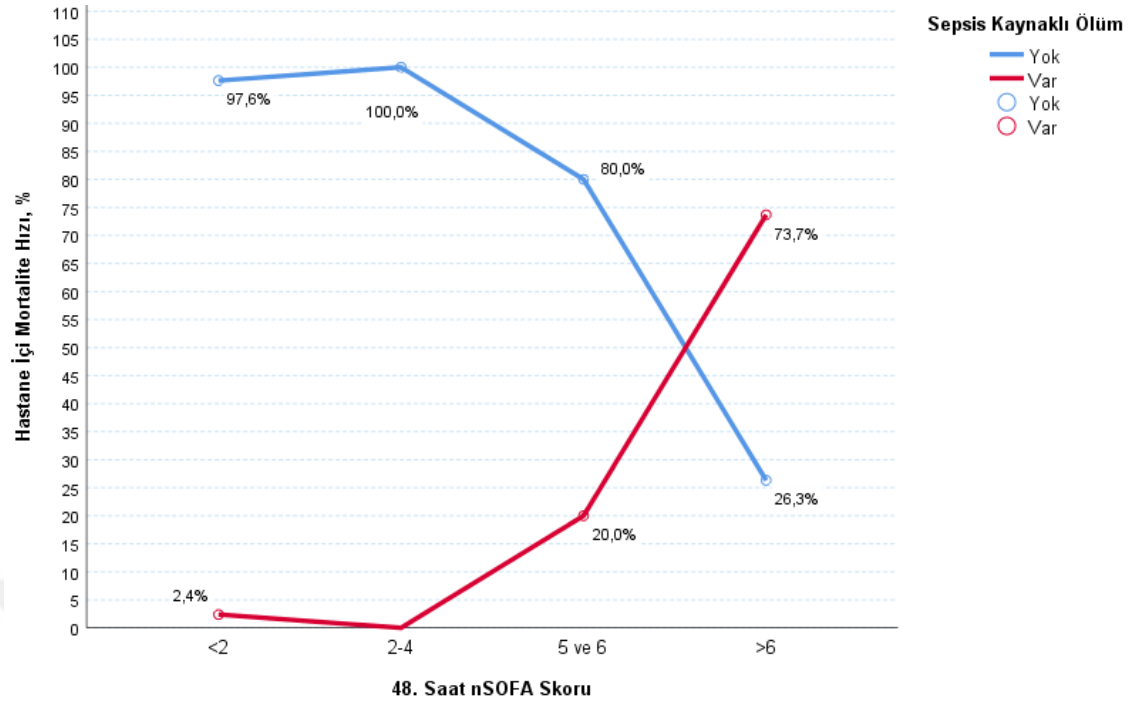
Şekil 4.13. 0. saatte nSOFA skoru mortalite hızı grafiği



Şekil 4.14. +12. saatte nSOFA skoru mortalite hızı grafiği



Şekil 4.15. +24. saatte nSOFA skoru mortalite hızı grafiği



Şekil 4.16. +48. saatte nSOFA skoru mortalite hızı grafiği

5. TARTIŞMA

Neonatal mortalitenin önemli bir sebebi olan yenidoğan sepsisi; dünyanın dört bir yanından popülasyona dayalı çalışmaların sistematik bir incelemesinde ve meta-analizinde, yaklaşık 1000 canlı doğumda 22 bebekte görülür ve sepsis ilişkili ölüm oranı yüzde 11 ila 19'dur (54). Geç başlangıçlı sepsis ise, yaşamın ilk 3 gününden sonra ortaya çıkar ve özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaklaşık %20'sinde en az 1 kez izlenir (55).

Çalışmamızda geç sepsis nedeni ile yenidoğan yoğun bakımda izlenen preterm bebeklerde, laktat değeri ve nSOFA skorunun mortalite ve morbiditeyi öngörmedeki yerini değerlendirdik. Laktat ve nSOFA için kestirim değerleri sırasıyla 2 mmol/L ve 4 olarak kabul edilip, ölen hastalar değerlendirildiğinde saat ilerledikçe daha fazla kişinin bu skor açısından beraberlik gösterdiğini ve nSOFA skoru ve laktat değeri arttıkça mortalitenin de arttığını göstermiş olduk.

Çalışmamızda 32 hafta altında, geç sepsis tanısı almış 100 hastayı değerlendirdik. Hastaların %18'i 24 haftadan küçük, %21' i 25-26 hafta arasında, %23'ü 27-28 hafta arasında, %38'i ise 29 hafta ve üzerindeydi. Gestasyon haftası küçük olan hastaların mortalitesi büyük olan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti. Çok merkezli 653 geç sepsis tanısı almış 32 hafta ve altındaki hastalar ile yapılan retrospektif bir çalışmada ise; hastaların %34'ü 24 haftadan küçük, %33'ü 25-26 hafta arasında, %19'u 27-28 hafta arasında, %14'ü ise 29 hafta ve üzerindeydi. Bu çalışmada da gestasyon haftasının küçüklüğü ile mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (56). Stoll ve ark. yaptığı bir çalışmada geç sepsis için en önemli risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı ve küçük gestasyonel hafta olup en güçlü istatistiksel anlamlı ilişkiyi göstermiştir. Bu çalışmada gestasyon haftalarına baktığımızda %54 hasta 25 haftadan küçük, %33 hasta 25-28 hafta arasında, %13 hasta 29-32 hafta arasında, %7 hasta ise 32-36 hafta arasında idi (57). Lobo ve ark. 2006 ila 2020 yılları arasında kan kültüründe etkenin üretildiği geç sepsis nedeni ile yenidoğan yoğun bakımda izlenen yenidoğanlarda nSOFA skorunun mortaliteyi öngörme gücünü değerlendirdikleri çalışmada ise, ölen ve sağ kalan hastaların ortalama gestasyonel haftası 27 hafta olup, mortalite açısından aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (58). Husain ve ark. 2018-2020 yılları arasında 33

haftadan küçük, geç sepsis tanılı pretermelerde nSOFA skorunun mortaliteyi öngörmesi amacı ile yaptıkları çalışmada ise, ölen hastaların ortalama gestasyonel haftası 24,3 hafta, sağ kalan hastaların ise 26,4 hafta olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (59).

Hastalarımızı doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldığımızda; %26 hasta 750 gram ve altında, %31 hasta 751-1000 gram arasında, %43 hasta 1000 gramın üzerindeydi. Ölen hastalarımızın ortalama doğum ağırlığı 653 gram, sağ kalan hastaların ortalama doğum ağırlığı 1000 gram olup, ölen ve sağ kalan hastaların doğum ağırlıklarına göre mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Fleiss ve ark. yaptıkları çalışmada; hastaların %43'ü 750 gram ve altında, %34'ü 750-999 gram arasında, %22'si 1000 gram ve üzerindeydi. Ölen hastaların ortalama doğum ağırlığı 680 gram, sağ kalan hastaların ortalama doğum ağırlığı 800 gram olup mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (56). Stoll ve ark. yaptığı bir çalışmada ise %50 hasta 401-750 gram, %33 hasta 751-1000 gram, %21 hasta 1001-1250 gram, %10 hasta 251-1500 gramdı (57). Husain ve ark. yaptığı çalışmada, ölen hastaların ortalama doğum ağırlığı 560 gram, sağ kalan hastaların ortalama doğum ağırlığı 820 gram olup, ölen hastalarda belirgin olarak düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (59).

Çalışmamızda ölen hastaların ortalama 1. dakika Apgar skoru 3, 5. dakika Apgar skoru 7, sağ kalan hastalarda 1. dakika Apgar skoru 6, 5. dakika Apgar skoru 8 olarak bulunmuş ve mortalite açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatüre baktığımızda; Apgar skorunun neonatal mortalite ve neonatal sepsis ile ilişkili yapılan bir çalışmada; Apgar skorunun 7'den az olması ile yenidoğan mortalitesi arasındaki ilişki, esas olarak anoksi veya enfeksiyonlara bağlanmıştır (60). İsviçre'de yapılan retrospektif bir çalışmada, erken ve geç başlangıçlı sepsis tanısı alan term bebeklerde, kan kültüründe üreme olup olmayan grupların Apgar skoruna göre aralarında anlamlı bir fark olup olmadığına bakılmış ve erken sepsis için anlamlı bir fark bulunurken, geç sepsiste anlamlı bir fark bulunamamıştır (61).

Çalışmamızda anne yaşı, maternal hastalık öyküsü ve antenatal steroid kullanımı ile geç sepsis tanılı bebeklerde mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Stoll ve ark. 2 yıllık yaptığı ve 7861 yenidoğanın incelendiği

çalışmada; geç başlangıçlı sepsis ile anne yaşı, medeni durum, doğum öncesi bakım, çoğul gebelik, hipertansiyon veya preeklampsi, membran rüptürü süresi, doğum şekli veya antenatal antibiyotik veya steroid tedavisi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (57). Lobo ve ark. yaptıkları çalışmada ise maternal öyküde, ölen hastaların annelerinin 6'sında maternal hipertansiyon, 3'ünde maternal diabetes mellitus ve sağ kalan hastaların annelerinde 33'ünde maternal hipertansiyon, 5'inde maternal diabetes mellitus mevcuttu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (58). Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda sepsis başlama günü; ölen hastalarda ortalama 7 gün iken, sağ kalan hastalarda ortalama 11 gün olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Lobo ve ark. yaptıkları çalışmada ise, sepsis başlama günü ortalama 13. gündür ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (58).

Çalışmamızda 100 hastanın hepsinden kan kültürü alınmış olup, yalnızca 64 hastada üreme saptanmıştır. Üreyen etkenlere baktığımızda en sık izlenen patojen %32,1 oranında *S. hemolyticus*tur. Onu ikinci sırada %19,7 oranı ile *S. epidermidis* ve üçüncü sıklıkta %9,9 oranında *K. pneumonia* izlemektedir. 14 yıllık bir periyotta 108.000 çok düşük doğum ağırlıklı bebeğin tarandığı bir araştırmada en sık etken grubu %61,4 oranında Gram pozitif bakteriler olarak saptanmış ve ikinci sıklıkta %28,3 oranında koagülaz negatif stafilokoklar olarak yer almıştır (62). İki yıllık bir çalışmada 6956 çok düşük doğum ağırlıklı ve geç sepsis nedeni ile izlenen yenidoğanların ilk geç sepsis ataklarındaki etkenlere bakıldığında; en sık izlenen etken %70,2 oranında Gram pozitif etkenler olup bunların %47,9 sini koagülaz negatif stafilokoklar oluşturmaktadır. Bu çalışmada ikinci sıklıkta ise %17,6 oranında Gram negatif etkenler izlenmiştir (63). Polin ve ark. 2012-2016 yılları arasında retrospektif olarak geç sepsis tanısı almış preterm hastaları taradığı çalışmada, ölen hastaların %38'inde Gram negatif etken, %31'inde Gram pozitif etken, %25'inde üreme olmamış ve %6'sında *Candida* etkeni saptanmıştır (51). Fleiss ve ark. yaptıkları çalışmada ölen ve sağ kalan hastalar kan kültüründe üreyen etkenler açısından karşılaştırıldığında, ölen hastalarda Gram negatif etkenler, sağ kalan hastalarda ise Gram pozitif etkenler ön planda olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Tüm hastalarda üreyen etkenlere baktığımızda en sık koagülaz negatif stafilokoklar, ikinci

sırada *S. aureus* ve üçüncü sıklıkta *E. coli* saptanmıştır (56). Bu sonuçlarla birlikte en sık etkenler açısından çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda ölen ve sağ kalan hastaları laboratuvar verileri açısından karşılaştırdığımızda, ölen hastaların ortalama hemoglobin değeri 12,4 g/dl, ortalama beyaz küre değeri 25.090/mm³, ortalama prokalsitonin değeri 21,6 µg/L olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmazken, ölen hastaların ortalama trombosit değeri 97.000/mm³ ve ortalama CRP değeri 11,3 mg/dl olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur. Jumah ve ark. yenidoğan sepsisinde mortaliteyi öngörmeye kullanılan parametreler ile ilgili yaptıkları çalışmada; ölen hastaların ortalama hemoglobin değeri 8,8 g/dl, ortalama trombosit değerleri 97.566/mm³, ortalama beyaz küre sayısı 4509/mm³, ortalama nötrofil sayısı 676/mm³, ortalama CRP değeri ise 48 mg/dl saptanmıştır (64). Turhan ve ark. neonatal sepsiste mortaliteyi etkileyen faktörler isimli çalışmasında ise CRP ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmaz iken, prokalsitonin ve mortalite arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (65).

Çalışmamızda 100 hastanın %18'i geç sepsis nedeni ile ölmüştür. Stoll ve ark. yaptığı 2 yıllık çalışmada 1313 hastadan 242 hasta ölmüş olup, oranı %18'dir ve mortalite hızı çalışmamızla benzer bulunmuştur (63). Freitas ve ark. tarafından yapılan geç sepsis ve mortalite arasında ki ilişkiyi inceleyen çalışmada, mortalite oranı ise %13 olarak bulunmuştur (66). Lobo ve ark. yaptıkları çalışmada ise, tüm hastaların %21,2'sine tekabül eden sepsise bağlı 21 hasta ölümü mevcuttur (58).

SOFA skoru, 1990'ların başında geliştirilmiş olup, erişkin yoğun bakım hastalarında akut morbidite ve mortaliteye ilişkin popülasyon düzeyinde öngörü sağlaması amacıyla tasarlanmıştır; ancak, uygulaması son yıllarda önemli ölçüde genişlemiştir. Yeni tanımların geliştirilmesinin ardından, artık bireysel hasta düzeyinde de sepsis sendromu tanısında anahtar bir kriter olarak kullanılmaktadır (67). qSOFA ise yine yetişkinlerde kullanılan ve SOFA kriterlerinin basitleştirilmiş ve pratik kullanım için uyarlanmış formudur; 3 parametreden oluşur. Bu parametreler Glaskow koma skalası, solunum sayısı ve kan basıncı ölçümüdür ve 0 ila 3 puan arasında skorlanır (68).

Polin ve ark. tarafından 2019 yılında yenidoğana uyarlanan nSOFA skorum sistemi mekanik ventilasyon ihtiyacı, oksijen ihtiyacında artma, vazomotor inotrop desteği ihtiyacı ve bunlara eşlik eden trombositopeni ile hesaplanıp geç sepsiste mortaliteyi öngörmek amacı ile kullanılan bir risk hesaplama sistemidir (51).

Çalışmamızda, sepsis anı 0. saat kabul edildiğinde -24, 0, +12, +24 ve +48. saatlerde tüm hastalar için nSOFA skorları hesaplanmıştır. nSOFA skoru tüm zamanlar için, ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Polin ve ark. 2012-2016 yılları arasında retrospektif olarak geç sepsis tanısı almış preterm hastaları taradığı bir çalışmada, ölen ve sağ kalan hastaların sepsis öncesinde -48. saat, -24. saat ve -12. saat karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken, -6. saatte saptanmamıştır. Sepsis sonrası ise tüm saatlerde ölen ve sağ kalan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (51). Fleiss ve ark. çok merkezli, 7 yenidoğan yoğun bakım ünitesinin dahil edildiği, 2010-2019 yıllarını retrospektif olarak inceleyen ve 653 geç sepsis olgusu ile yaptıkları çalışmada, ölen ve sağ kalan hastalar, sepsis anı 0. saat kabul edildiğinde, -48, -24, -12, -6, 0, +6, +12, +24, +48 saatleri için ayrı ayrı nSOFA skorları hesaplanmış ve ölen ve sağ kalan hastalar her saat için karşılaştırıldığında ölen hastalarda nSOFA skorları istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (56). Lobo ve ark. 2006 ila 2020 yılları arasını kapsayan, kan kültüründe etkenin üretildiği ve geç sepsis nedeni ile yenidoğan yoğun bakımda izlenen yenidoğanlarda nSOFA skorunun mortaliteyi öngörme gücünü değerlendirdikleri çalışmada, nSOFA skoru ölen tüm hastalarda, sepsis anı 0. saat kabul edildiğinde; -48, -24, -12, -6, 0, +6, +12, +24 ve +48. saatlerde sağ kalan hastalarından daha yüksek bulunmuştur ancak -24. Saat dışında ki nSOFA skorlarının mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir (58).

Çalışmamızda ölen hastalar ve sağ kalan hastaların ayrı ayrı sepsis öncesi (-24. saat) ve sepsis sonrası (0, +12, +24, +48. saat) nSOFA skoru karşılaştırmalarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak sepsis zaman noktaları birbirleri ile karşılaştırıldığında, ölen hastalar için +12 ila +24 ve 0 ila +48. saatler arasında nSOFA skorları açısından anlamlı bir fark bulunurken, sağ kalan hastalara bakıldığında ise sadece 0 ile +12. saat nSOFA skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Polin ve ark. yaptıkları çalışmada; nSOFA skoru birden fazla zaman karşılaştırmalarında (-6 ve +6, -12 ve +12, -24 ve +24, -48 ve +48)

beklendiği gibi ortalama nSOFA skorundaki bir artış, ölen ve sağ kalan hastalar arasında karşılaştırıldığında ölen hastalarda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (51).

Çalışmamızda nSOFA skoru için kestirim değeri 4 olarak kabul edildiğinde mortalite öngörüsü için yapılan ROC analizi sonuçlarına göre en iyi AUC değeri +24. saatte elde edilmiş ve duyarlılık ve negatif prediktif değer %100 olarak saptanmıştır. Polin ve ark. yaptıkları çalışmada ise en iyi sensitivite ve spesifite için nSOFA skorunun 3 ve üzerinde anlamlı kabul edilmesi gerektiği ROC analizi ile gösterilmiştir ve ROC analizi için en iyi AUC değeri +12. saatte gösterilmiştir (51). Fleiss ve ark. yaptıkları çalışmada ise nSOFA skoru için ROC değerlerine bakıldığında; en iyi ROC değeri +6. saatte bulunmuş ve mortalite ve nSOFA skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak 0. ve 6. saatte en anlamlı bulunmuştur (56). Lobo ve ark. yaptıkları çalışmada ROC analizi sonuçlarına göre nSOFA skoru için her saate bir kestirim değeri belirlenmiştir. -48. saat için 2 ve üzeri, -12. saat için 4 ve üzeri, -6. saat için 5 ve üzeri, 0. saat ve +6. saat için 7 ve üzeri, +12. saat için 6 ve üzeri, +24. saat için 3 ve üzeri ve +48. saat için 7 ve üzeridir. Yalnızca -24. saat için bulunan kestirim değeri ve 1 ve üzeridir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada ROC analizi için en iyi AUC değeri ise +48. saatte elde edilmiştir (58).

Çalışmamızda nSOFA ve mortalite hızı arasındaki ilişkiye baktığımızda tüm zamanlarda en yüksek mortalite hızının nSOFA skoru 6 ve üzerindeyken olduğunu tespit ettik ve en yüksek mortalite oranını 0. saatte %83,3 olarak tespit ettik. Polin ve ark. yaptıkları çalışmada, nSOFA skoru 4 ve altında ve 4'ün üzerinde olan hastalar karşılaştırıldığında, +6 ve +12. saatlerde en yüksek mortalite oranları izlenmiştir ve +6. saate mortalite oranı %88 olarak izlenmiştir (51). Fleiss ve ark. yaptıkları çalışmada, 0. ve 6. saatlerde nSOFA skoru 4'ün altında olan hastalarda mortalite oranı %2,4 iken nSOFA skoru 10 ve üzerinde olan hastalarda ise mortalite oranı %81 olarak bulunmuştur (56).

Sepsis patofizyolojisine baktığımızda; artmış inflamatuvar yanıt, hücresel hipoksi ve doku perfüzyonunun bozulması ile serum laktat seviyelerinde yükselme gözlenir. Chaundry ve ark. neonatal sepsiste mortaliteyi öngörmek amacı ile serum laktat seviyeleri ve laktat klirensini değerlendirdikleri çalışmada ölen hastaların

ortalama laktat seviyeleri 5,68 mmol/L olup istatistiksel olarak mortalite ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (69). Hatherill ve ark. yaptıkları çalışmada ise laktat yüksekliği >2 mmol/L kabul edildiğinde, ölen hastaların ortalama laktat değeri 11,6 mmol/L olup mortalite ile zayıf bir korelasyon gösterse de, kötü prognoz habercisi olarak kullanılabilir (70). Toan ve ark. neonatal mortaliteyi öngörme amacı ile kullanılan klinik ve laboratuvar faktörlerini değerlendirdikleri çalışmada; laktat seviyesi >4 mmol/L kabul edildiğinde mortalite ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır (71).

Bizim çalışmamızda laktat için ROC analizi ile elde edilen en iyi AUC değeri +24. saatte elde edilmiş, kestirim değeri 2,12, duyarlılık %87,5, negatif prediktif değer ise %96,6 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara istinaden çalışmamızda kestirim değeri >2 mmol/L kabul edilmiştir. Tüm zamanlar için, ölen ve sağ kalan hastaları laktat değerleri açısından karşılaştırdığımızda, ölen hastalarda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Wright ve ark. 18 yaşından büyük, son 24 saatte sepsis şüphesi ile hastaneye başvuran hastalarda 28 günlük mortaliteyi öngörebilmek amacı ile qSOFA ve laktat parametrelerini birlikte kullanarak yaptıkları çalışmada, tek başına qSOFA skora göre sistemini kullanmak yerine, qSOFA ve laktat kombinasyonunun daha iyi AUROC değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. Ölen hastaların hem qSOFA hem de laktat değerleri, sağ kalan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek ve anlamlı bulunmuştur. Mortalitenin qSOFA ve laktat değerleri yükseldikçe belirgin olarak artış gösterdiği ve örneğin, qSOFA skoru 1 ve laktat değeri 2-4 mmol/L olan hastalar ile qSOFA skoru 1 ve laktat değeri <2 mmol/L olan hastalar arasında mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmıştır (68). Ho ve ark. erişkinlerde septik ya da septik olmayan hastalarda qSOFA skoru ve laktat kombinasyonunun mortaliteyi öngörme amacı ile yaptıkları çalışmada; kombine kullanımın, tek başına qSOFA kullanımına göre daha iyi AUROC değeri verdiğini ve aynı zamanda kötü prognoz için bir gösterge olabileceğini göstermişlerdir. Ölen hastalar ile sağ kalan hastalar karşılaştırıldığında, ölen hastalarda hem laktat değerleri hem de qSOFA skorları istatistiksel olarak daha yüksek ve anlamlı bulunmuştur (72). Shetty ve ark. sepsis şüphesi olan erişkin hastalarda laktat değeri 2 ve üzerinde iken qSOFA ile kombine edildiğinde, tek başına qSOFA değerlendirmesine göre mortaliteyi öngörmede diğer iki çalışmada olduğu gibi

daha iyi AUROC değerlerine sahiptir. Ancak bu çalışmada laktat yüksekliğinin altta yatan başka sebeplere bağlı olabileceği ve laktat ve qSOFA'nın birlikte değerlendirildiği yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğuda vurgulanmıştır (73).

Çalışmamız, literatürde yenidoğanlarda neonatal sepsise bağlı mortalite ve morbiditeyi öngörme amacı ile nSOFA skoru ve laktat değerlerinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Tüm hastaları, tüm zaman durakları için, laktat 2 mmol/L ve üzerinde, laktat <2 mmol/L, ve nSOFA 4 ve üzerinde ve nSOFA <4 olarak sınıflandırdık. Hasta dağılımına baktığımızda, ölen hastalarda en yüksek orana sahip grup tüm zamanlarda laktat 2 mmol/L ve üzerinde, nSOFA 4 ve üzerinde olan grup olarak tespit ettik. Aynı şekilde tüm hastaları, -24., 0. ve +24. saat durakları için, laktat <2 mmol/L, laktat 2-4 mmol/L, laktat >4 mmol/L ve nSOFA skoru >2, 2-4, 5-6, >6 olacak şekilde gruplandırarak mortalite hızları açısından değerlendirdik. Tüm zamanlar için, ölen hastalarda en yüksek mortalite hızını laktat değeri 4 mmol/L ve üzerinde ve nSOFA skoru 6 ve üzerinde olan hasta grubu oluşturduğunu tespit ettik. Bu sonuçlarında bize gösterdiği şekilde, erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda olduğu gibi, nSOFA skorunun laktat değeri ile birlikte değerlendirildiğinde mortalite ve morbiditeyi öngörmede bir yol gösterici olduğunu tespit ettik.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamız dönemi içerisinde araştırma dahil edilme kriterlerine göre geç sepsis tanısı almış 100 hastanın %64'ü kanıtlanmış geç başlangıçlı sepsis, %36'sı ise klinik geç başlangıçlı sepsis tanısı almıştır.
- Çalışmaya dahil edilen yüz yenidoğanın ortanca gebelik haftası ve doğum ağırlıkları sırasıyla 27 (22-32) hafta ve 965 (320-2190) gr idi. Küçük gestasyonel hafta ve düşük doğum ağırlığı, mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- Çalışmamızda 100 hastanın %18'i geç sepsis nedeni ile kaybedilmişti.
- Hastaların 1. ve 5. dakika Apgar skorlarının, ölen hastalarda belirgin olarak daha düşük olduğu ve mortalite ile ilişkili olduğu saptandı.
- Hastaların klinik seyirlerinde solunum desteğine olan ihtiyaçları, ölen hastalarda belirgin olarak daha fazla idi ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlıydı.
- Hastaların klinik öyküsünde yer alan PDA, RDS, BPD, NEK varlığı ile mortalite arasında bir ilişki saptanmadı.
- Hastaların klinik öyküsünde yer alan evre 3 ve üzeri IVK varlığı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı.
- Hastaların klinik seyirlerinde vazoaktif tedavi ihtiyacı ölen hastaların hepsinde mevcuttu ve kötü prognoz göstergesi olarak saptandı.
- Hastalarda erken sepsis varlığı ve mortalite arasında bir ilişki saptanmadı.
- Hastaların kan kültüründe üreyen etkenler bakımından, ölen ve sağ kalan hastalar arasında karşılaştırıldığında mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmadı.
- Hastaların tüm zaman duraklarındaki laktat değerleri incelendiğinde, ölen hastalarda sağ kalan hastalarından yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- Hastaların tüm zaman duraklarındaki nSOFA skorları incelendiğinde, ölen hastalarda sağ kalan hastalarından yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

- Laktat için tüm zaman duraklarında yapılan ROC analizi sonucuna göre en iyi değer +24. saatte elde edilmiş olup, kestirim değeri 2,12 mmol/L olarak hesaplanmıştır.
- nSOFA skoru kestirim değeri 4 kabul edildiğinde yapılan ROC analizi sonucuna göre en iyi değer +24. saatte elde edilmiş olup, duyarlılığı ve negatif prediktif değeri %100 olarak saptanmıştır.
- Çalışmamızda ölen hastalar için +12 ila +24 ve 0 ila +48. saatler arasında nSOFA skorları açısından anlamlı bir fark bulunurken, tüm hastalar ve sağ kalan hastalara bakıldığında ise sadece 0 ile +12. saat nSOFA skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.
- Çalışmamızda tüm zamanlar için, ölen hastalarda en yüksek mortalite hızını laktat değeri 4 mmol/L ve üzerinde ve nSOFA skoru 6 ve üzerinde olan hasta grubu oluşturduğunu tespit ettik.
- Çalışmamızda nSOFA ve mortalite hızı arasındaki ilişkiye baktığımızda tüm zamanlarda en yüksek mortalite hızının nSOFA skoru 6 ve üzerindeyken olduğunu ve en yüksek mortalite oranını 0. saatte %83,3 olarak tespit ettik.
- Neonatal mortalitenin önemli bir sebebi olan neonatal sepsisi öngörmek amacı ile geliştiren risk hesaplama skorlarına katkısı olabileceğinden ve nSOFA ve laktat değerlerinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olması sebebi ile çalışma sonuçlarımız ümit vadetmektedir. Ancak hala nSOFA rutin kullanılmamakta ve laktat ile birlikte değerlendirilmesine ilişkin prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Satar M., Arısoy AE., Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars.* 2018 Dec 25;53(Suppl 1):S88-S100.
- 2- Stoll, Barbara J., and Nellie Hansen. "Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network." *Seminars in perinatology* vol. 27,4 (2003): 293-301.
- 3- Cantey, Joseph B., and Aaron M Milstone. "Bloodstream infections: epidemiology and resistance." *Clinics in perinatology* vol. 42,1 (2015): 1-16, vii.
- 4- Nizet V. and Klein J. O., "Bacterial Sepsis and Meningitis," in *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, Elsevier Inc., 2011, pp. 222–275.
- 5- Fanaroff A. A. and Fanaroff J. M., "Advances in Neonatal Infections," *American Journal of Perinatology*, vol. 37, no. 1. Thieme Medical Publishers, Inc., pp. S5–S9, Sep. 01, 2020.
- 6- Puopolo K. M., Benitz W. E., Zaoutis T. E., Cummings J., Juul S. and Hand I. et. al. "Management of Neonates Born at $\leq 34\frac{6}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis, *Pediatrics*, 2018.
- 7- Puopolo, Karen M et al. "Management of Neonates Born at $\geq 35\frac{0}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis." *Pediatrics* vol. 142,6 (2018): e20182894.
- 8- Stoll BJ., Hansen NI., Sánchez PJ., Faix RG., Poindexter BB. and Van Meurs KP. et. al. 'Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues'. *Pediatrics*. 2011 May;127(5):817-26
- 9- Piening BC, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. 'Pathogen-specific mortality in very low birth weight infants with primary bloodstream infection'. *PLoS One*. 2017 Jun 22;12(6):e0180134.
- 10- Thompson C, Whitley R. 'Neonatal herpes simplex virus infections: where are we now?' *Adv Exp Med Biol*. 2011;697:221-30.
- 11- Modlin JF. Treatment of Neonatal Enterovirus Infections. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016 Mar;5(1):63-4.
- 12- Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, Erener-Ercan T, Demir F, Tunc T, et. al. 'Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants'. *J Perinatol*. 2015 Jan;35(1):39-45.
- 13- Polin RA, Denson S, Brady MT; 'Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics*'. 2012 Apr;129(4):e1104-9.
- 14- Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A, et. al. 'Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment'. *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4):e865-73.
- 15- Kim F, Polin RA, Hooven TA. Neonatal sepsis. *BMJ*. 2020 Oct 1;371:m3672. doi: 10.1136/bmj.m3672.
- 16- Rossi P, Botgros R, Tibby S. Report on the expert meeting on neonatal and paediatric sepsis. European Medicines Agency [en línea][consultado el 04/07/2018] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/12/WC500100199.pdf. 2010.
- 17- Töller U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *European journal of pediatrics*. 1982;138(4):331-7.

- 18- Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics*. 2007 May;119(5):891-6.
- 19- Bonadio W. Pediatric lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis. *J Emerg Med*. 2014 Jan;46(1):141-50.
- 20- Herreros Fernández ML, González Merino N, Tagarro García A, Pérez Seoane B, de la Serna Martínez M, Contreras Abad MT, et. al. A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Arch Dis Child*. 2013 Jan;98(1):27-9.
- 21- Bonadio W, Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10-year evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Apr;33(4):342-4.
- 22- Çelik İH, Erdevi Ö. Neonatal sepsise tanısal yaklaşım. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2013, 56:200-207.
- 23- Polin RA, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Carlo WA, Cummings J et. al. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):1006-15.
- 24- Cengiz AB, Yenidoğan sepsisi, *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2009, 3:174-81.
- 25- UpToDate - Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm neonates
- 26- Smith C. L., "Robertson's textbook of neonatology, fourth edition," *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 91, no. 6, pp. F468-F468, Jul. 2006
- 27- P. Lanzkowsky, *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 2011. doi: 10.1016/C2009-0-30529-2.
- 28- Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev*. 2008 Jul;22(4):173-86.
- 29- UpToDate - Neonatal thrombocytopenia: Etiology
- 30- 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 Aug 1;18(1):253.
- 31- UpToDate - Clinical features and diagnosis of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation
- 32- Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Apr;60(2):367-89.
- 33- Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics*. 1998 Oct;102(4):E41.
- 34- Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020 Jun 12;54(2):142-158.
- 35- Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1512-25.
- 36- UpToDate - Procalcitonin use in lower respiratory tract infections
- 37- Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F et. al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis

- in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017 Apr 24;17(1):302.
- 38- Hacimustafaoğlu M., “Akut faz reaktanları (eritrosit sedimentasyon hızı, CRP),” *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, vol. 11, no. 1, pp. 53–55, Mar. 2017.
 - 39- Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr.* 2022 Mar 8;10:840288.
 - 40- UpToDate - Acute phase reactants
 - 41- Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jan;27(1):21-47.
 - 42- Machado JR, Soave DF, da Silva MV, de Menezes LB, Etchebehere RM, Monteiro ML, et. al. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:269681.
 - 43- UpToDate - Interleukin 6 inhibitors: Biology, principles of use, and adverse effects
 - 44- Heo JS. Neutrophil CD11b as a promising marker for early detection of neonatal sepsis. *Clin Exp Pediatr.* 2021 Jan;64(1):28-30.
 - 45- UpToDate - Suggested antimicrobial regimens in the management of neonatal sepsis in term and late preterm infants antibiotic regimen empiric therapy
 - 46- Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol.* 2013 Feb;30(2):131-41.
 - 47- Afonso EDP, Blot S. Effect of gestational age on the epidemiology of late-onset sepsis in neonatal intensive care units - a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017 Oct;15(10):917-924.
 - 48- Downey LC, Smith PB, Benjamin DK Jr. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Hum Dev.* 2010 Jul;86 Suppl 1(Suppl 1):7-12.
 - 49- UpToDate - Treatment and prevention of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation
 - 50- Karabiyik L., G. “Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri Intensive Care Scoring Systems,” *Yoğun Bakım Dergisi*, vol. 9, no. 3, pp. 129–143, 2010.
 - 51- Wynn JL, Polin RA. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2020 Jul;88(1):85-90.
 - 52- Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
 - 53- Inder TE Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe’s Neurology of the Newborn, 6th, Volpe JJ (Ed), Elsevier, Philadelphia 2018:637-98.
 - 54- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018 Mar;6(3):223-230.
 - 55- Pammi M, Weisman LE. Late-onset sepsis in preterm infants: update on strategies for therapy and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015 Apr;13(4):487-504.
 - 56- Fleiss N, Coggins SA, Lewis AN, Zeigler A, Cooksey KE, Walker LA et. al. Evaluation of the Neonatal Sequential Organ Failure Assessment and

- Mortality Risk in Preterm Infants With Late-Onset Infection. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1;4(2):e2036518.
- 57- Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR et. al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996 Jul;129(1):63-71.
 - 58- Lobo BBP, Marba STM, Machado HC, Caldas JPS. Neonatal Sequential Organ Failure Assessment as a late-onset sepsis mortality predictor in very low birth weight newborns: a Brazilian cohort study. *Eur J Pediatr*. 2022 Oct;181(10):3767-3774.
 - 59- Husain AN, Eiden E, Vesoulis ZA. Use of an electronic medical record to optimize a neonatal sepsis score for mortality prediction. *J Perinatol*. 2023 Jun;43(6):746-751.
 - 60- Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GC, Pell JP, Nelson SM. Apgar score and the risk of cause-specific infant mortality: a population-based cohort study. *Lancet*. 2014 Nov 15;384(9956):1749-55.
 - 61- Razaz N, Cnattingius S, Joseph KS. Association between Apgar scores of 7 to 9 and neonatal mortality and morbidity: population based cohort study of term infants in Sweden. *BMJ*. 2019 May 7;365:l1656.
 - 62- Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB et. al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*. 2012 May;88 Suppl 2(Suppl 2):S69-74.
 - 63- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA et. al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002 Aug;110(2 Pt 1):285-91.
 - 64- Jumah DS, Hassan K. Predictors of mortality outcome in neonatal sepsis. *The Medical Journal of Basrah University*. 2007, vol25, no1.
 - 65- Turhan EE, Gürsoy T, Ovalı F. Factors which affect mortality in neonatal sepsis. *Turk Pediatri Ars*. 2015 Sep 1;50(3):170-5.
 - 66- 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 Jan;147:e208.
 - 67- Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score- development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019 Nov 27;23(1):374. doi: 10.1186/s13054-019-2663-7. PMID: 31775846; PMCID: PMC6880479.
 - 68- Wright SW, Hantrakun V, Rudd KE, Lau CY, Lie KC, Chau NVV et. al. Enhanced bedside mortality prediction combining point-of-care lactate and the quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score in patients hospitalised with suspected infection in southeast Asia: a cohort study. *Lancet Glob Health*. 2022 Sep;10(9):e1281-e1288.
 - 69- Chaudhry S, Haroon F, Irfan Waheed KA, Victor G, Shahzad M, Fatima B. Blood Lactate Levels And Lactate Clearance As Predictors Of Mortality In Neonatal Sepsis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2022 Jul-Sep;34(3):438-441.

- 70- Hatherill M, Waggie Z, Purves L, Reynolds L, Argent A. Mortality and the nature of metabolic acidosis in children with shock. *Intensive Care Med.* 2003 Feb;29(2):286-91.
- 71- Toan ND, Darton TC, Huong NHT, Nhat LTH, Nguyen TNT, Tuyen HT et. al. Clinical and laboratory factors associated with neonatal sepsis mortality at a major Vietnamese children's hospital. *PLOS Glob Public Health.* 2022 Sep 2;2(9):e0000875.
- 72- Ho KM, Lan NS. Combining quick Sequential Organ Failure Assessment with plasma lactate concentration is comparable to standard Sequential Organ Failure Assessment score in predicting mortality of patients with and without suspected infection. *J Crit Care.* 2017 Apr;38:1-5.
- 73- Shetty A, MacDonald SP, Williams JM, van Bockxmeer J, de Groot B, Esteve Cuevas LM et. al. Lactate ≥ 2 mmol/L plus qSOFA improves utility over qSOFA alone in emergency department patients presenting with suspected sepsis. *Emerg Med Australas.* 2017 Dec;29(6):626-634.