



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEONATAL SEPSİS NEDENİYLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA KARDİYOLOJİK BULGULAR VE
VAZOAKTİF İLAÇ İHTİYACININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal ŞAHİN SİNDİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sadık YURTTUTAN

KAHRAMANMARAŞ 2023



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEONATAL SEPSİS NEDENİYLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA KARDİYOLOJİK BULGULAR VE
VAZOAKTİF İLAÇ İHTİYACININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal ŞAHİN SİNDİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sadık YURTTUTAN

KAHRAMANMARAŞ 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım; yardımını ve desteğini esirgemeyen ve bize mesleğimizde örnek olan tez danışmanı hocam Prof. Dr. Sadık Yurttutan, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cengiz Dilber, Prof. Dr. Can Acıpayam, Prof. Dr. Fatih Temiz, Doç. Dr. Şükrü Güngör, Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Utku Güllü, Doç. Dr. Ahmet Gökhan Güler, Doç. Dr. Ali Erdal Karakaya'ya, eğitim öğretim dönemimde katkı ve desteği olan diğer tüm saygıdeğer hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince destek olan sevgili eşim Hüseyin'e

Hayatımın her anında yanımda olduklarını, sevgilerini ve desteklerini hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime,

Tezimi yazarken yardımını esirgemeyen abim Dr. Şükrü Şahin ve yeğenim Mehmet'e,

Uzmanlık eğitimi sürecimde birçok kez yalnız bırakmak zorunda kaldığım canım oğlum Ahmet Serhan'a,

Birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlara teşekkür ederim.

**NEONATAL SEPSİS NEDENİYLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA
KARDİYOLOJİK BULGULAR VE VAZOAKTİF İLAÇ İHTİYACININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. HİLAL ŞAHİN SİNDİ

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

OCAK-2023

ÖZET

Amaç: Çalışmamız, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2019-2021 tarihleri arasında tedavi gören sepsis tanısı alan ve bu dönemde ekokardiyografik olarak değerlendirilen yenidoğanların vital bulguları, hematolojik parametreleri, ekokardiyografik bulguları ve vazoaaktif ilaç ihtiyacının retrospektifolarak değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve metod: Hasta grubu Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde sepsis tanısı alan ve sepsis döneminde ekokardiyografik olarak değerlendirilmiş olan olgulardan seçildi. Yenidoğan sepsis tanısı EMA sepsis kriterlerine göre konuldu. Kontrol grubu yenidoğan sarılığı, Rh uyumsuzluğu, yenidoğanın geçici takipnesi, prematürite, düşük doğum ağırlığı gibi sepsis dışı nedenlerle tedavi edilen ve herhangi bir nedenle ekokardiyografi yapılan olgulardan seçildi. Çalışmaya 146 sepsis ve 87 kontrol olgusu dahil edildi. Sepsisin kardiyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları açısından ayırıcı tanıya girebilecek olan konjenital kalp hastalığı, adrenal yetersizliği, metabolik hastalığı ve ağır konjenital sendromu olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta grubunda kültür pozitifliği sıklığı, sepsis tanı günü, vazoaaktif ilaç kullanımı olup olmadığı, vazoaaktif ilaç sayısı not edildi. Vaka ve kontrol grubunda cinsiyet, doğum haftası, doğum ağırlığı gibi klinik özellikler, vital bulgular ile beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin ve trombosit sayısı gibi hematolojik parametreler ve CRP değerlendirildi. Ekokardiyografik incelemede; interventriküler septum kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı Z skoru, sol ventrikül sistolik çap, sistolik çap Z skoru, sol ventrikül diastolik çap, diastolik çap Z skoru, arka duvar kalınlığı, arka duvar Z skoru, ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu gruplar arasında karşılaştırıldı. Ekokardiyografik inceleme için GE Vivid S5 cihazı kullanıldı.

Parameter z sayfası weight only ile z skorlarına bakıldı. Hasta grubu ilk 7 günden önce tanı alanlar erken neonatal sepsis ve 7.günden sonra tanı alanlar geç neonatal sepsis, 30.günden sonra tanı alanlar ise çok geç başlangıçlı neonatal sepsis olarak sıklıkla hangi dönemde sepsise girdikleri tespit edildi. Ayrıca vazoaktif ilaç kullanmayan, tekli kullanan ve çoklu kullanan üç grup oluşturuldu. Bu gruplar arasında vital bulgular, laboratuvar ve ekokardiyografik bulgular karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 146'sı neonatal sepsis nedeniyle takip edilen hasta grubu ve 87'si sepsis dışı nedenlerle takip edilen kontrol grubu olmak üzere toplam 233 yenidoğan dahil edilmiştir.

Hasta grubunun 57'si (%39,3) kız iken 88'i (%60,7) erkektir. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmüştür. Hasta grubun doğum haftası ve doğum kilosu ortalaması anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Hasta grubunda bulunanların sepsise girme süresi incelendiğinde 91'i (%62,3) erken neonatal sepsis, 35'i (%24) geç neonatal sepsis ve 20'si (%13,7) ise çok geç neonatal sepsise girdiği görülmüştür. Hastaların kültür pozitifliği incelendiğinde 28'i (%19,2) pozitif olarak sonuçlanmıştır.

Hasta grupta yer alan yenidoğanların; hemoglobin, hematokrit, MCV, lenfosit ve platelet değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük olduğu gözlemlendi. MNS ve immatür nötrofil değerleri ise hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek olması anlamlı bulundu. Beyaz küre sayısında her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Vazoaktif ilaç ihtiyacı olan ve olmayan hasta gruplar karşılaştırıldığında vazoaktif ilaç ihtiyacı olan grupta platelet ve lenfosit sayısı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu fark çoklu inotrop ihtiyacı olan grupta daha belirgindir.

Hasta grubunda yer alanların sistolik tansiyonu, diyastolik tansiyonu, ortalama tansiyonu, vücut ısısı, nabız ve kan şekeri minimum değerleri, kontrol grubunun minimum değerlerine göre düşük izlendi. Vücut ısısı, nabız ve kan şekeri maksimum değerleri ise hasta grubunda yer alanlarda kontrol grubunda yer alanlara göre anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi. Hasta grupta yer alan vazoaktif ilaç ihtiyacı olan grupta sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, ortalama tansiyon minimum değerleri anlamlı daha düşük iken; nabız ve kan şekeri maksimum değerleri anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi.

Hasta grupta inotrop ihtiyacı olmayan, tekli inotrop ihtiyacı olan ve çoklu inotrop ihtiyacı olan gruplar karşılaştırıldığında minimum sistolik ve ortalama tansiyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Bu farklılığın ilaç almayan

grup ile diğer iki grup arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Minimum diyastolik tansiyon ve maksimum kan şekeri açısından anlamlı farklılık görülmüştür. Bu farklılığın sadece ilaç almayanlar ile çoklu ilaç alanlar arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda septik grupta sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı minimum değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin düşük izlendi. Ancak çalışmamızda septik grup ve kontrol grubuyla gestasyonel hafta açısından fark izlendiğinden farkın hafta farkı mı yoksa sepsise bağlı bir farktan mı oluştuğu konusunda dezavantaj oluşturmuştur.

Ekokardiyografik bulgular incelendiğinde sepsisli hasta grubunda DÇ_ZS, SÇ_ZS daha düşük bulundu. Sistolik fonksiyon göstergesi olan EF ve KF açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi. Sepsiste kardiyak disfonksiyonun göstergesi olan kardiyovasküler bulgular açısından hasta grubumuz incelendiğinde; 55 hastada hipotansiyon, 47 hastada taşikardi, bradikardi veya ritm düzensizliği, 65 hastada periferik perfüzyon bozukluğu veya kapiller dolum zamanında uzama ve 8 hastada oligüri izlenmiştir.

Sonuç: Neonatal sepsiste doğum haftası ve doğum kilosunun düşük olması önemli bir risk faktörüdür.

Çalışmamız sonucuna göre neonatal sepsiste CRP artışı, trombositopeni, lenfopeni ve hiperglisemi sepsisin şiddetinin birer göstergesi olabilir.

Neonatal sepsis tanı anı ve tedavi takibinin dinamik bir süreç oluşu, saatler içinde kardiyak disfonksiyona yol açabilmesi, ekokardiyografik kardiyak değerlendirmeye her an ulaşamayabileceği düşünülecek olursa yakın vital bulgu takibi ile sıvı resüsitasyonu ve inotrop başlama kararı geciktirilmemelidir.

Sepsis düşünülen ve özellikle inotrop desteği alan hastalara takiplerinde ekokardiyografik değerlendirme ile dolaşım bozukluğunun vasküler tonusun düzensizliğinden mi yoksa yetersiz kalp debisinden mi kaynaklandığının belirlenmesi, kalbin kasılabilirliği, sıvı resüsitasyon gerekliliği ve doğru vazopressor ilaç seçimi konusunda bilgi sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Neonatal sepsis newborn ekokardiyografi inotrop vazopressor

Sayfa Adedi: 63

Danışman: Prof. Dr. Sadık YURTTUTAN

**EVALUATION OF CARDIOLOGIC FINDINGS AND THE NEED OF
VASOACTIVE DRUG IN PATIENTS FOLLOWED FOR NEONATAL SEPSIS**

Specialization Thesis / Subspecialization Thesis

Dr. HİLAL ŞAHİN SİNDİ

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

January-2023

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was retrospectively evaluate the vital signs, hematological parameters, echocardiographic findings and vasoactive drug need of newborns diagnosed with sepsis and evaluated echocardiographically in this period, who were treated in the Neonatal Intensive Care Unit of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Hospital between 2019-2021.

Materials and methods: The patient group was selected from the cases diagnosed as sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit and evaluated echocardiographically during the sepsis period. Neonatal sepsis diagnosed according to the EMA sepsis criteria. The control group was selected from cases who evaluated echocardiographically and were treated for non- septic causes such as neonatal jaundice, Rh incompatibility, transient tachypnea of the newborn, prematurity, low birth weight. 146 sepsis and 87 control cases were included in the study. Cases with congenital heart disease, adrenal insufficiency, metabolic disease and severe congenital syndrome were not included in the study. Because this conditions can be confused with sepsis.

The frequency of culture positivity, the date of sepsis diagnosis, the use of vasoactive drugs, and the number of vasoactive drugs were noted in the patient group. Clinical features such as gender, week of birth, birth weight, vital signs and hematological parameters such as white blood cell count, absolute neutrophil count, lymphocyte count, hemoglobin and platelet count, and CRP were evaluated in the patient and control groups. In echocardiographic examination; interventricular septum dimension, interventricular septum dimension Z score, left ventricle systolic diameter, systolic diameter Z score, left ventricle diastolic diameter, diastolic diameter Z score, posterior wall dimension, posterior wall dimension Z score, ejection fraction(EF) and fractional shortening (KF) were compared between groups. GE Vivid S5 device was used for

echocardiographic examination. Z-scores were checked with parameter z page weight only. The patients were classified into three groups; the ones who diagnosed before 7 days are early neonatal sepsis group, the ones who diagnosed after 7 days are late neonatal sepsis group and the ones who diagnosed after the 30th day are very late-onset neonatal sepsis group. It helped us to determine in which period the patient groups frequently entered sepsis. In addition, another three groups are created as the ones who do not use vasoactive drugs, ones who use a single vasoactive drug and ones who are multiple users. Vital findings, laboratory and echocardiographic findings were compared between these groups.

Results: A total of 233 newborns were included in the study. There are a patient group which involves 146 newborns who are investigated for neonatal sepsis and a control group which involves 87 newborn. While 57 (39.3%) of the patient group were female, 88 (60.7%) were male. There was a significant difference between the groups in terms of gender.

Birth week and birth weight of the patient group were found to be significantly lower.

Neonatal sepsis group was examined, 91 (62.3%) of them were early neonatal sepsis, 35 (24%) of them were late neonatal sepsis and 20 (13.7%) of them were very late neonatal sepsis. Culture was positive in 28 (19.2%) patients.

It was observed that newborns in the patient group's hemoglobin, hematocrit, MCV, lymphocyte and platelet values were significantly lower than the control group. MNS and immature neutrophil values were found to be higher in the patient group compared to the control group. There was no significant difference between the two groups in the number of white blood cells. When the patient groups that requiring and not requiring vasoactive drugs were compared, the platelet and lymphocyte counts were found to be significantly lower in the group that requiring vasoactive drugs. This difference is more significant in the group requiring multiple inotropes.

Minimum values of the systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean blood pressure, body temperature, pulse and blood sugar of the patients group were found to be lower than the minimum values of the control group. Maximum values of the body temperature, pulse and blood sugar were found to be significantly higher in the patient group than in the control group.

While the minimum values of systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean blood pressure were significantly lower in the group who requires vasoactive medication in the patient group; pulse and blood sugar maximum values were found to be significantly higher.

When we compared the groups that do not need inotropes, need single inotropes and need multiple inotropes in the patient group, a significant difference was observed between the groups in terms of minimum systolic and mean blood pressure. It was determined that this difference was due to the difference between the group not taking medication and the other two groups. It was observed that there is a significant difference in minimum diastolic blood pressure and maximum blood pressure between these groups. This difference was due to the difference between the group not taking medication and need multiple inotropes.

Minimum values of systolic, diastolic and mean blood pressure were significantly lower in the septic group compared to the control group. However, since there was a difference between the septic group and the control group in terms of gestational week in our study, it created a disadvantage in terms of whether the difference was due to a week difference or a sepsis -related difference.

When echocardiographic findings examined, LVDD_ZS, LVDS_ZS were found to be lower in the sepsis patient group. When the patient and control groups were compared, there was no significant difference in terms of EF and CF, which are indicators of systolic function. When our patient group was examined in terms of cardiovascular findings, which are indicative of cardiac dysfunction in sepsis; we observed hypotension in 55 patients, tachycardia, bradycardia or arrhythmia in 47 patients, perfusion disorder or prolongation of capillary filling time in 65 patients and oliguria in 8 patients.

Conclusion: Early birth week and low birth weight are important risk factors in neonatal sepsis.

According to the results of our study, increase in CRP, thrombocytopenia, lymphopenia and hyperglycemia in neonatal sepsis may be indicators of the severity of sepsis.

Considering that the diagnosis and treatment follow-up of neonatal sepsis is a dynamic process, it can cause cardiac dysfunction within hours, and echocardiographic cardiac

evaluation may not be reached at any time, the decision to start fluid resuscitation and inotropes with close vital signs follow-up should not be delayed.

In the follow-up of patients with suspected sepsis and especially those receiving inotropic support, echocardiographic evaluation will provide information on whether the circulatory disorder is caused by irregularity of vascular tone or insufficient cardiac output, heart contractility, fluid resuscitation requirement and correct vasoactive drug selection.

Keywords: Neonatal sepsis newborn echocardiography inotropic vasopressor

Page Number : 63

Advisor: Prof. Dr. Sadık YURTTUTAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyolojisi	2
2.2. Tanımlar	2
2.3. Patofizyolojisi	3
2.4. Yenidoğanda İmmün Sistem.....	4
2.5. Sepsis Sınıflaması	6
2.5.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis	6
2.5.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis.....	6
2.5.3. Çok Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis	7
2.6. Risk Faktörleri (16,19).....	7
2.6.1. Maternal risk faktörleri	8
2.6.2. Neonatal Risk Faktörleri	9
2.7. Etyoloji.....	9
2.8. Neonatal Sepsiste Klinik.....	12
2.9. Neonatal Sepsiste Laboratuvar Bulguları	13
2.10. Tedavi.....	17
2.10.1. Erken Neonatal Sepsiste Antibiyotik Tedavisi	17
2.10.2. Geç Neonatal Sepsiste Antibiyotik Tedavisi	18
2.11. Neonatal Enfeksiyonlarda Destek Tedavileri	19

2.12. Neonatal Sepsiste Kardiyolojik Bulgular.....	20
2.13. Neonatal Sepsiste Vazoaktif İlaç Kullanımı	23
2.13.1. İnotropik etkililer	23
2.13.2. Vazopressör Etkililer.....	25
2.13.3. İnotropikve Vazopressör Etkililer.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	51
8. TABLOLAR LİSTESİ.....	62
9. ŞEKİLLER LİSTESİ	63

KISALTMALAR LİSTESİ

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CO	: Kardiyak Output
CoNS	: Koagülaz Negatif Staphylococcus
CRP	: C Reaktif Protein
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülopati
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E.Coli	: Escherichia Coli
EKO	: Ekokardiyografi
EMA	: European Medicines Agency
EMR	: Erken Membran Ruptürü
ENS	: Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis
GBS	: Grup B Streptokok
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GNS	: Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis
IFN-γ	: İnterferon- γ
IG A	: İmmünglobulin A
IL-6	: İnterlökin-6
İViG	: İntravenöz İmmünglobulin
MODS	: Çoklu Organ Yetersizliği Sendromu
MRSA	: Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus
NEC	: Nekrotizan Enterokolit
NIRS	: Near-infrared Spektroskopi
PAMP	: Pathogen-associated Molecular Pattern
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
S.Aureus	: Staphylococcus Aureus
SIRS	: Sistemik Enflamatuar Cevap Sendromu
SVR	: Sistemik Vasküler Direnç
Th	: T Helper
TLR	: Toll-like Receptor
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- α

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Neonatal sepsis, yaşamın ilk 28 gününü kapsayan yenidoğan döneminde; enfeksiyona ait sistemik işaret ve bulguların olduğu, laboratuvar bulgularının eşlik ettiği ve kan kültüründe özgül bir etkenin tanımlanabildiği veya tanımlanamadığı kan dolaşımı enfeksiyonudur. Sepsisin semptom ve bulgularının spesifik olmaması, kültürde üreme oranının düşük olması, kesin tanı koyduracak bir laboratuvar bulgusunun olmaması tanı ve tedavide gecikmelere yol açmaktadır (1).

Neonatal sepsis, sık görülmesi, yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip olması nedeniyle klinik önemini korumaktadır (1). Yenidoğanda sepsis görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 1 ila 21 gibi oldukça geniş bir aralıkta bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde oran daha yüksektir. Doğum tartısı ve gebelik haftası düştükçe, sepsisin sıklığı, morbidite ve mortaliteye yol açma insidansı artmaktadır (2). Yenidoğan döneminde ölüm nedenlerinin araştırıldığı, yüz doksan dört ülkenin verilerinin değerlendirildiği 2000-2013 yılları arasında yapılan bir çalışmada sepsis nedeniyle ölüm oranı %15 olarak görülmüştür. Bu çalışmada yenidoğan döneminde kaybedilen 2.8 milyon yenidoğandan 430.000'inin sepsis ve ağır enfeksiyonlar nedeni ile öldüğü saptanmıştır (3).

Neonatal sepsis, sistemik bulgulara neden olmakta, şok tablosuna yol açabilmekte ve çoklu organ yetmezliği yapabilmektedir (2). Neonatal sepsisin yol açtığı kardiyak disfonksiyon önemli bir komplikasyondur ve destekleyici tedavi önemlidir (4). Sepsisin erken tanısında kan basıncı, solunum, sıcaklık ve kalp hızı anormallikleri gibi sepsis sırasında değişen klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri dikkatli şekilde takip edilmelidir (5). Yenidoğan sepsisinde şokun önlenmesi için kan basıncı ve perfüzyon desteklenmelidir. Serum fizyolojik gibi volüm genişleticiler kullanılabilir, dopamin, dobutamin, epinefrin ve terlipressin gibi inotrop/vazopressör ilaçlar gerekebilir (2).

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2019-2021 tarihleri arasında tedavi gören sepsis tanısı alan ve bu dönemde ekokardiyografik olarak değerlendirilen yenidoğanların vital bulguları, hematolojik parametreleri, ekokardiyografik bulguları ve vazoaaktif ilaç ihtiyacının retrospektif olarak değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Neonatal sepsis, yaşamın ilk 28 gününü kapsayan yenidoğan döneminde; enfeksiyona ait sistemik işaret ve bulguların olduğu, laboratuvar bulgularının eşlik ettiği ve kan kültüründe özgül bir etkenin tanımlanabildiği veya tanımlanamadığı kan dolaşımı enfeksiyonudur. Sepsisin semptom ve bulgularının spesifik olmaması, kültürde üreme oranının düşük olması, kesin tanı koyduracak bir laboratuvar bulgusunun olmaması tanı ve tedavide gecikmelere yol açmaktadır. Neonatal sepsis, sık görülmesi, yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip olması nedeniyle klinik önemini korumaktadır (1).

2.1.Epidemiyolojisi

Yenidoğanda sepsis görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 1 ila 21 gibi oldukça geniş bir aralıkta bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksektir. Doğum tartısı ve gebelik haftası düştükçe, sepsisin sıklığı, morbidite ve mortaliteye yol açma insidansı artmaktadır (2). DSÖ 2013 verilerinde neonatal dönemde 2.761.000 bebeğin öldüğünü ve bu ölümlerin dörtte birinin sepsis nedeniyle olduğunu bildirmiştir (4). Yenidoğan sepsisi ile ilgili dünya genelinde yapılan bir meta analizde 1979-2019 tarihleri arasında düşük ve orta gelirli ülkelerin verileri incelenmiş ve 4737 yayın bulunmuş bunlardan 26 yayın çalışmaya dahil edilmiş sepsis 100.000’de 2824, sepsise bağlı ölüm oranı %17,6 bulunmuştur. Preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin özellikle etkilendiği görülmüştür (6). Erken başlangıçlı neonatal sepsis 2500 gram üzeri yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 0,57 iken 401-1500 gram arasında 10,96 olarak bildirilmiştir. Geç başlangıçlı neonatal sepsis insidansı ise 501-750 gram arasında %51,2, 1500 gram altı bebeklerde %15-25 arasında saptanırken 2500 gram üzerinde %1,6 olarak bildirilmiştir (1,7,8).

Ülkemizde ise geç başlangıçlı sepsis insidansı %6,4-14,1, mortalite %0-75 arasında bildirilmiştir. Mortalite oranı son yıllarda %30-40’lardan %5-10’lara inmiştir (1).

2.2.Tanımlar

Enfeksiyon: Normalde steril olan bir dokuda, vücut sıvılarında veya boşluklarında mikroorganizmaların varlığı olarak tanımlanır (9).

Sistemik enflamatuar cevap sendromu (SIRS):Vücutun enfeksiyon, yanık, kanserler, pankreatit, şok gibi çeşitli klinik durumlara karşı verdiği sistemik enflamatuar cevaptır (10).

Sepsis:Vücutun enfeksiyona karşı verdiği sistemik enflamatuar cevaptır (10).

Septik şok:Sepsisin yol açtığı hipoperfüzyona sekonder dolaşım bozukluğu(laktik asidoz,oligüri,mental değişiklikler)ve yeterli sıvı tedavisine cevap vermeyenhipotansiyon olarak tanımlanabilir.Bu tabloda inotrop ve vazopressor ilaçlara ihtiyaç olmaktadır (10).

Çoklu organ disfonksiyon sendromu(MODS):Akut septik hastada müdahale olmadan homeostazın sürdürülemediği organ fonksiyonlarındaki değişiklikleri tanımlayan klinik tablodur (10).

Şüpheli sepsis:Klinik bir belirti olup olmamasına bakılmaksızın,hastada sepsis gelişim risk faktörlerinin olması ya da izlemde sepsis düşündüren bulguların olmasıdır (11,12).

Klinik sepsis:Sepsis klinik ve laboratuvar bulgularının mevcut iken etken mikroorganizmanın gösterilememesidir(11,12).

Kanıtlanmış sepsis:Sepsis klinik ve laboratuvar bulgularının mevcut olması ve etken mikroorganizmanın gösterilmesidir (11,12).

2.3.Patofizyolojisi

Fetüs doğumdan önce steril bir ortamdadır (13). Hamilelik boyunca ve membran rüptürü olmadan önce fetüs annenin mikrobial florasındankoryoamniyotik membran,plasenta ve amniyotik sıvıdaki antibakteriyel faktörlerle korunur (14). Amniyotik sıvı içerisinde e.coli gibi patojen bakteriler için bakteriyostatik özellikte olan lizozim,transferrin,immunglobulinler (Ig A ve Ig G) olduğu gösterilmiştir (15). Fetüs uterusu mikrobiyotik ile sıkça karşılaşmadığı için yenidoğan immün sistemi tecrübesizdir. Bu tecrübesizlik doğumdan sonra da bir süre devam eder. Fetüste immün sistemin pek çok komponenti gebeliğin erken dönemlerinden itibaren var olsa da bazıları immatürdür ve doğumdan bir süre sonraya kadar tam anlamıyla işlevsel hale gelmez (16).

Fetüs ve yenidoğana mikroorganizmalar 4 farklı yol ile ulaşabilir:

Transplental yol:Gebeliğin herhangi bir döneminde annede enfeksiyona yol açan etkenler hematojen yolla fetüsü enfekte edebilir.Bu yolla oluşan enfeksiyonlar

spontan abortus, ölü doğum, intrauterin büyüme gelişme geriliği, konjenital malformasyonlara ve prematür doğumlara neden olabilir. Transplental geçişle enfeksiyoneden olabilen mikroorganizmalar listeria, treponema pallidum, mycobacterium tuberculosis, e.coli ve campylobacter gibi etkenlerdir (17,18).

Asendan yol: Annede kolonize olan mikroorganizmalar, rüptüre membranlar yoluyla asendan olarak amniyona ve fetüse ulaşarak enfekte edebilir (18).

Doğum sırasında enfeksiyon: Çoğunlukla kolonize doğum kanalı florasından enfeksiyon bulaşabilir. Enfeksiyon fetüsün enfekte amniotik sıvıyı aspire etmesi veya yutması ile oluşabilir. Bu bulaş yolunda amniyotik sıvıdan genel olarak izole edilen mikroorganizmalar GBS, escherichia coli, aneorobik bakteriler ve mycoplasma gibi etkenlerdir (17).

Doğumdan sonra enfeksiyon: Doğumdan sonra hastaneden veya toplumdan kazanabilen etkenler neden olabilir. Hastanede yatan yenidoğanlarda sağlık personellerinin elleriyle olan kontaminasyon en önemli nedendir (17).

2.4. Yenidoğanda İmmün Sistem

Yenidoğanların immün sisteminin (fagositik, hümmoral ve hüccresel immünitinin) immatür olması neonatal sepsis açısından kolaylaştırıcı bir etkendir (17). İmmün sistemin gelişimi hayatın ilk yılları boyunca meydana gelen değışikliklerle sürer (19).

Yenidoğan immün sistemi doğuştan ve kazanılmış olarak iki başlıkta incelenebilir. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi anında bir immünolojik yanıt oluşturur ve enfeksiyona ilk yanıttır. Bu immün sistemde özellikle fagositler, sitokinler ve kompleman kaskadı rol alır, aynı zamanda self toleransı düzenler ve antijenlere karşı bellek yanıt oluşturan kazanılmış bağışıklığın T ve B hücreleri ile iletişime geçer. Kazanılmış bağışıklık daha yavaş bir yanıt oluşturur ve lenfositler ve anneden edinilmiş antikorlar ile yanıt oluşur. Her iki bağışıklık yanıtının da yenidoğanda eksik yanları vardır (20).

Doğuştan bağışıklık

Doğuştan bağışıklık sistemi belirli bir patojene önceden maruz kalmadan hızlı bir immünolojik yanıt verebilme yeteneğine sahiptir (19). Bu sistemde bütünlüğü bozulmamış deri ve mukozal membranlar, gastrik enzimler gibi bariyerler ilk koruyucu basamağı oluşturur. Bu önemli koruyucu tabakaların altında deri ve mukozayı delen herhangi bir mikroorganizmaya karşı ilk konak savunma sistemini oluşturan fagositik

hücreler vardır (16,20).Koruyucu bariyerin bozulması immün hücrelerin patojeni antijen sunucu hücreler aracılığıyla fagosite etmesine ve sitokin salınımına yol açar. Doğal bağışıklıkta rol alan önemli hücreler nötrofiller, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve kompleman sistemidir.Nötrofiller,doğuştan bağışıklık yanıtında birincil görev alırlar.Antimikrobiyal proteinler üretir ve doğrudan bakterileri fagosite edebilirler.Monositler,fagositik yeteneklerinde nötrofillere benzer şekilde işlev gören makrofajlara farklılaşırlar(20). Neonatal nötrofillerin migrasyon yeteneği(kemotaksis), adezyon, agregasyon ve deformabilite gibi özellikleri yetersizdir (17). Patojenlerin tanınması PAMPs(pathogen associated molecular patterns) olarak bilinen biyolojik bölgeler sayesinde olur.TOLL-like reseptörler,NOD-like reseptörler ve RIG-like reseptörler gibi reseptörler, PAMPs ları tanır,sitokin üretimini sağlar ve kazanılmış bağışıklık sisteminin aktive olmasını sağlar (19).

Kompleman sistemi patojenleri eliminasyon için işaretler,fagositleri enfeksiyon bölgesine çekmek için inflamasyonu tetikler ve patojenleri yok eder.Sistem üç enzimatik yoldan biri tarafından aktive edilir ve hedeflenen hücrenin lizisine neden olur.

Pretermelerde sadece nötrofil sayısı değil,aynı zamanda kemotaksis,sitokin salınımı,fagositoz yeteneği de yetersizdir,term yenidoğanlarda da bu durum yavaş yavaş normalleşir.Ayrıca NK hücreleri olgunlaşmamıştır ve term yenidoğanda bile sitolitik aktivite azalmıştır (20).

Kazanılmış bağışıklık

Yenidoğanlar doğumdan birkaç saat sonra ekstrauterin hayattan intrauterin hayata benzersiz bir fizyolojik geçiş süreci yaşarlar.Yenidoğan bağışıklık sisteminin ayırt edici özelliği yaygınCD4+Th-2 hücrelerin olması ve patojene karşı antiinflamatuvar yanıtıdır.Yine de yenidoğanda hem hücrel hem humoral immünitede eksiklikler vardır.B lenfositler fetal hayatın erken döneminde (12.gestasyonel haftasından kısa süre önce) belirir fakat antikor üretme kapasitesine sahip değildir. Maternal Ig G üçüncü trimester boyunca plasentadan fetal kan dolaşımına geçer.IgA doğumdan sonra kolostrumdan sağlanırken,endojen IgG üretimi ancak yaşamın 3.ayında üretilmeye başlar ve 5-6 yaşlarında erişkin seviyesine ulaşır.Bu bilgiler ışığında neonatal sepsis için düşük doğum ağırlığı ve prematürite önemli predispozan faktördür,risk 3-10 kat artmıştır (21).

2.5.Sepsis Sınıflaması

2.5.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Yaşamın ilk 7 gününde sepsis semptomları görülmesi erken başlangıçlı neonatal sepsis olarak adlandırılır ve anneden bulaşan patojenlerden kaynaklanır.Koryoamnionit,maternal intrapartum ateş,uzamış membran rüptürü,prematürite ve yetersiz intrapartum antibiyotik profilaksisi riski arttırır (22,23).

Erken başlangıçlı neonatal sepsiste en sık görülen ajan B grubu streptokoklar (GBS) iken, escherichia coli en sık görülen ikinci ajan ve en sık ölüme neden olan mikroorganizmadır (21).Kalan erken başlangıçlı sepsis vakalarına listeria monocytogenes, staphylococcus aureus, koagülaz negatif staphylococcus ve diğer gram negatif bakteriler neden olur (23).

Risk faktörleri (24):

- Annede grup B streptokok kolonizasyonu veya enfeksiyonu,
- Uzamış membran rüptürü(>24 saat),
- Annede şüpheli veya doğrulanmış enfeksiyon varlığı,
- İntrapartum 38°C'den yüksek ateş,
- Koryoamnionit,
- Düşük doğum ağırlığı(<2500 gr) veya preterm bebek
- Kötü kokulu veya mekonyumlu amniyon sıvısı
- Doğum sırasında 3'den fazla vajinal muayene
- Uzamış ve zor doğumlar
- Perinatal asfiksi(1.dk apgar skoru <4) veya zor resüsitasyon
- Kötü kokulu amniyon sıvısı veya yukarıda belirtilen risk faktörlerinden üçünün

varlığında, erken neonatal sepsis düşünülmeli ve antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İki veya ikiden fazla risk faktörünün varlığı, sepsis açısından taranmalı ve buna göre tedavi edilmelidir.

2.5.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Yaşamın ilk 7 gününden sonra ve 30 gününden önce sepsis semptomları görülmesi geç başlangıçlı neonatal sepsis olarak adlandırılır. Geç başlangıçlı sepsisin maternal komplikasyonlarla ilişkisi daha azdır. Patojen toplum veya hastane kaynaklı olabilir. Geç yenidoğan sepsis riskini arttıran önemli faktörler bebeği yaşatmak için hastanede yapılan işlemlerdir (25).

Geç başlangıçlı sepsis esas olarak çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülür. Ana patojen koagülaz negatif stafilokoklardır. Diğer ajanlar escherichia coli, klebsiella ve candida türleri daha az sıklıkta da staphylococcus aureus, enterococcus türleri ve pseudomonas aeruginosa görülür. Geç başlangıçlı patojenler, erken başlangıçlı patojenlere göre daha dirençlidir (23).

Risk faktörleri (24,26):

- Prematürite
- Mekanik ventilasyon
- Operasyon öyküsü
- Santral katater gibi invaziv girişimler
- Kötü hijyen
- Düşük doğum ağırlığı
- Aspirasyon
- Parenteral beslenme

2.5.3. Çok Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Aşırı erken doğan bebeklerin doğumdan sonra hastanede kalma süresinin uzaması yaygındır (27). Yaşamın ilk 30 gününden sonra sepsis semptomları görülmesi çok geç başlangıçlı neonatal sepsis olarak adlandırılır (25).

2.6. Risk Faktörleri (16,19)

Tablo 1: Yenidoğan sepsisinde risk faktörleri

Maternal risk faktörleri	Yenidoğana ait risk faktörleri
Erken membran rüptürü (EMR)	Prematürelite ve düşük doğum ağırlığı
Korioamnionit	Çoğul gebelik
Annenin GBS ile kolonizasyonu veya enfeksiyonu	Perinatal asfiksi
Maternal ateş	Erkek cinsiyet
Annede fokal enfeksiyon (üriner, vajinal, servikal)	Exchange transfüzyonu, işlemi,
Annede şüpheli veya doğrulanmış enfeksiyon varlığı	Mekanik ventilasyon, santral katater gibi invaziv girişimler
	Kan alma işlemi,
	Doğal bariyerlerin zarar görmesi
	Düşük sosyoekonomik düzey
	İmmünyetmezlik
	Konjenital hastalıklar, operasyon öyküsü
	Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
	Mamayla biberonla beslenme

2.6.1. Maternal risk faktörleri

a. Erken membran rüptürü(EMR):Erken membran rüptürü,doğum eylemi başlamadan önce amniyotik membranın yırtılmasıdır (28). Uzun süreli özellikle 18 saat üzeri membran rüptürü neonatal sepsis riskini 10 kat arttırmaktadır(29).

Anamnez, fizik muayene, vajinal pH, ultrasonografi (azalmış amniotik sıvı) ve biyofizik skrolama membran rüptürü tanısında dikkate alınır. EMR'li bebeklerde Tablo 2'ye göre puanlama yapılır. Toplam puan 3 ve üzeri olan hastalardan tam kan sayımı, periferik yayma, CRP, kan kültürü alınır. Erken sepsis tedavisi başlanır. Antibiyotik başlanan bebeklerde 6. saatte akciğer grafisi çekilir. Antibiyotik tedavisine devam edilir ve 48-72 saat sonra hasta tekrar değerlendirilir (30).

Tablo 2: EMR gelişen yenidoğanda skrolama (30)

Puan	0	1	2
Gebelik yaşı	>37	34-37	<34
Apgar skoru	>7	5-7	<5
Annede korioamnionit veya bebekte midede lökosit	yok	var	
EMR süresi	-	1 gün	2 gün

b. Korioamnionit:

Korioamnionit veya intraamniyotik enfeksiyon, tipik olarak membran rüptürü ortamında artan polimikrobiyal bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak plasenta zarlarının ve koryonun akut iltihaplanmasıdır. Korioamnionit sağlam zarlarla da ortaya çıkabilir ve bu duruma kadınların alt genital yolunda bulunan üreaplasma,mycoplasma gibi etkenler nedendir (31).

Korioamnionit klinik olarak, annede 38°C ve üzeri ateş ile birlikte fetal taşikardi, uterin hassasiyet, kötü kokulu vajinal akıntı ve maternal lökositoz bulgularının en az ikisinin mevcudiyeti ile konulur (32).Hem histolojik hem de klinik koriaamnionit, erken ve geç başlangıçlı neonatal sepsis ile ilişkilendirilmiştir (33). Koriaamninitte etyoloji sıklıkla polimikrobiyaldır.En sık izole edilen etkenler genital mikoplazmalar(ureaplasma ve mycoplasma), aneoroblar(gardnerella vajinalis),e.coli, B grubu streptokoklar, candida türleri,parazitler ve virüslerdir (34).

Prematüre doğumlarda görülme sıklığı %8-50 iken,term doğumlarda %4 olarak bildirilmektedir (34).

c. Annenin GBS ile kolonizasyonu:Çalışmalar kadınların gastrointestinal ve genitoüriner yollarında GBS ile %35 oranında kolonize olduğunu göstermektedir (35). Annenin GBS kolonizasyonu neonatal sepsis ve menenjit için önemli bir risk

faktörüdür. Antibiyotik profilaksilerine rağmen gelir düzeyi düşük ülkelerde hala 1000 canlı doğumda bir görülmektedir (36).

GBS ile kolonize annelerde intrapartum antibiyoterapi (ampisilin veya penisilin) GBS sepsis riskini dramatik olarak azaltır (28).

d. Maternal ateş: Maternal GBS kolonizasyonunda neonatal sepsis riski %1 iken, EMR, maternal ateş ve prematürite varlığında bu oran %4-%7, korioamnionit varlığında %20 ye çıkabilmektedir (28).

e. Annede üriner enfeksiyon: Hamilelik sırasında idrar yolu enfeksiyonu prematüre doğum ve korioamnionite yol açabilmekte ve neonatal sepsis riskini arttırmaktadır (28).

2.6.2. Neonatal Risk Faktörleri

a. Prematürite ve düşük doğum ağırlığı: Prematürite (<37 gestasyon haftası), sepsisle tek başına ilişkili olan en önemli risk faktörüdür. Doğum ağırlığı azaldıkça risk artar. Prematüre düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda matür yenidoğanlara göre risk 3-10 kat artmıştır (17).

Prematüre yenidoğanların sepsis açısından risk altında olma nedenleri: (37,38)

-Prematür immün sisteminin immatür olması

-Korioamnionitin hem prematüre doğuma neden olması hem de yenidoğanda sepsise yol açması

-Prematüre yenidoğanların intavenöz katater, entübasyon gibi invaziv girişimlere daha sık ve uzun süre maruz kalması

-Respiratuar distress sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEC) gibi enfeksiyonla komplike hale gelebilen immatürasyonun getirdiği sorunların sık olması

2.7. Etyoloji

Çok sayıda ajan intrapartum, doğum sırasında veya sonrasında yenidoğanda enfeksiyona neden olabilmektedir (17).

Erken neonatal sepsis (özellikle ilk 72 saat) etkenleri annenin genital florası ve doğum odası kaynaklıdır (39). Erken yenidoğan sepsisine en sık yol açan etkenler grup B streptokoklar (GBS) ve escherichia coli (E.coli)'dir. Bu etkenler genellikle maternal vajinal veya rektal floradan kazanılır. Listeria monositogenes, grup A,C ve G streptokoklar, enterokoklar, s.pneumoniae, haemophilus influenza daha az sıklıkta

görülen etkenlerdir. Staphylococcus aureus, klebsiella, koagülaz negatif stafilocoklar ve pseudomonas daha nadir nedenlerdir(40).

Geç neonatal sepsis etkeni en sık koagülaz negatif stafilocoklardır. Staphylococcus aureus, escherichia coli, klebsiella, enterokok, pseudomonas, candida diğér önemli geç neonatal sepsis etkenleridir (40).

Tablo 3.Sepsis etken (19)

ERKEN BAŞLANGIÇLI SEPSİS	GEÇ BAŞLANGIÇLI SEPSİS
B grubu streptokok	Koagülaz negatif stafilocok
Escherichia coli	Stafilocok aureus
Listeria monocytogenes	Enterokoklar
Diğér streptokoklar:S.pyogenes,viridans grubu streptokoklar,S.pneumoniae	Gr negatif basiller:E.coli,Klebsiella,Pseudomonas,Enterobacter, Citrobacter,serratia
Enterokoklar	Candida
H.influenza	

Grup B Streptokoklar (GBS):

Erken ve geç başlangıçlı neonatal sepsise neden olabilen GBS (streptococcus agalactica)laboratuvarda kanlı agarda beta hemoliz yapan kapsüllü,gram pozitif diplokoklardır. Boğaz, deri, idrar, dışkı, serviks, vagen florası,kan, eklem sıvısı, plevra, periton sıvısı ve beyin omurilik sıvısından izole edilebilmektedir. Mikroorganizma sıklıkla genç kadın ve erkeklerin gastrointestinal ve genital yollarında ve yenidoğanların üst solunum yollarında ve alt gastrointestinal sisteminde görülür. Erken neonatal sepsise yol açtığı zaman sıklıkla yaşamın ilk günlerinde hızlı başlangıçlı şiddetli solunum sıkıntısı görülür. Mortalite %8 olarak tahmin edilmektedir.1970’lerde bu oran %50 idi. Geç başlangıçlı sepsise neden olduğunda erken neonatal sepsise göre daha sinsidir ve tabloya sıklıkla menenjit eşlik eder. Mortalite %3 olarak tahmin edilmektedir ve erken başlangıçlı neonatal sepsise göre bu oran düşüktür(15).

Escherichia coli (E.coli):Escherichia coli, GBS’dan sonra sıklıkta erken ve geç başlangıçlı neonatal sepsis ve menenjite neden olmaktadır. Gram negatif fakültatif anaerob mikroorganizmalardır. Mikroorganizma annenin doğum kanalında ve yenidoğanın gastrointestinal ve solunum sisteminde görülür.E.coli nin antijenik yapısı karmaşıktır;145’den fazla somatik(O) antijeni,yaklaşık 50 flagellar antijen(H) ve 80 farklı kapsüler (K) antijeni vardır.Etken farklı genetik çeşitlilikte izole edilmiş olmasına rağmen neonatal sepsise yol açan tür sınırlıdır ve genellikle K1 suşlarıdır ve bu suşların neden olduğu neonatal sepsis ve menenjit daha mortaldır (15).

Listeria Monocytogenes

Listeria monocytogenes gram pozitif aerobik ve fakültatif anerob, hareketli, hücre içi bakterilerdir. Genellikle kontamine yiyeceklerden bulaşır, toprakta ve suda bulunabilen bir bakteridir. Çoğu insanda hastalık geliştirmese de hamile kadınlarda fetal kayıplara ve yenidoğanda erken veya geç başlangıçlı sepsis ve menenjitte yol açabilir (15).

Enfeksiyon en sık yaşamın ilk 30 gününde veya 60 yaşından büyük hastalarda görülür. İlk olarak, fetus *Listeria monocytogenes* ile maternal sepsis sırasında veya doğum kanalından geçiş yoluyla annenin perivajinal ve perianal kolonizasyonundan enfekte olur, ayrıca yenidoğana transplasental geçebilir (41).

Stafilokoklar

Daha çok deri ve mukoza florasında bulunan stafilokoklar, gram pozitif, hareketsiz katalaz enzimi üreten mikroorganizmalardır.

Koagülaz negatif stafilokoklar 30'dan fazla tür içerir. *S. epidermidis* en sık görülen türdür. Koagülaz negatif stafilokokların neden olduğu enfeksiyonlar özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yaşatılması nedeniyle başta santral venöz kataterler olmak üzere invaziv girişimler nedeniyle kaynak olduğu düşünülmektedir. Enfekte ventriküler şantlardan ve intravenöz kataterlerden izole edilen suşlar, mikrokolonilerin ortamdaki çeşitli yüzeylere ve epitelyal yüzeylere yapışmasını uyaran ve sonuçta bir biyofilm oluşumuna yol açan mukoid bir madde üretir. Ayrıca, bu madde stafilokokları antibiyotiklere karşı koruyabilir (15).

Koagülaz negatif stafilokok kolonizasyonunun sıklıkla sağlık çalışanlarının elinden nozokomiyal olarak edinilir. Santral kateterleri olan yenidoğanlar CoNS bakteriyemisi için yüksek risk altındadır (12).

Klebsiella

Fırsatçı bir patojen olan *Klebsiella pneumoniae* neonatal sepsise yol açan önemli patojenlerdendir. Antibiyotiklere kolayca dirençli hale gelebilmesi, çevrede ve insan barsağında hayatta kalabilmesi etkeni yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde korkulu bir patojen haline getirir (42).

Enterobakter ailesinden olan *Klebsiella* nazokomiyal bir patojendir. Sağlık çalışanlarının elleri ve hastanede yatan hastaların gastrointestinal sistemi etken için rezervuardır (15).

Acinetobacter

Acinetobacter türleri doğada yaygın olarak bulunabilmekte ve deride, ağız boşluğunda ve üst solunum yolu, genital ve gastrointestinal kanallarda kolonize olabilen gram negatif, hareketsiz fırsatçı bakterilerdir. Cilt acinetobacteri için bir rezervuar olabilir, hastanede yatan hastalarda ve sağlık hizmeti sunucularında ve çevrede uzun süre hayatta kalmaları nedeniyle hastalar arasında yayılabilir ve hastane ile ilişkili salgınlara neden olabilir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde acinetobacter enfeksiyonları literatürde tanımlanmıştır (43).

2.8. Neonatal Sepsiste Klinik

Yenidoğan sepsisinde bulgu ve semptomlar genellikle nonspesifiktir. Bu nedenle teşhisindeki zorluk uygun ve zamanında tedavi yönetiminin uygulanmasını engelleyebilir (44). Düşük doğum ağırlığı ve prematürelerin immün sistemindeki immatüriteden dolayı neonatal sepsisin teşhisi zordur (45). Hipotermi, ateş, ısı düzensizliği, aktivitede azalma, soluk cilt, siyanoz, solunum sıkıntısı, burun kanadı solunumu, apne, taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, soğuk ekstremiteler, beslenememe, kusma, abdominal distansiyon, sarılık, peteşi, hipotoni, letarji, sklerem gibi semptomlar neonatal sepsiste izlenebilir (15,46).

Fetal distress sepsisin en erken bulgusu olabilir. İkinci erken belirti fetal taşikardidir. Yapılan bir çalışmada fetal taşikardisi olan 8 yenidoğandan 3'ünde pnömoni ve sepsis izlenmiştir. Düşük apgar skoru da neonatal sepsis riski ile ilişkilendirilmiştir (15).

Klinik değerlendirme sırasında belirtilerin non-spesifik olması nedeniyle yenidoğanda yaşamsal belirti anormallikleri gelişene kadar hastalar sepsisin geç tanınması riski altındadırlar (47).

Neonatal sepsis ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken; yenidoğanın geçici takipnesi, RDS, pnömoni, pnömotoraks, mekonyum aspirasyonsendromu, konjenital kalp hastalıkları, hipoksik iskemik ensefalopati, hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, nekrotizan enterokolit, adrenal yetmezlik, metabolik hastalık gibi patolojilerdir (1,15).

Belirtilerin nonspesifik olması nedeniyle 2010 yılındaki toplantıda European Medicines Agency (EMA) sepsis skorlaması belirlenmiştir. Bu skorlamaya göre 6 klinik

kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir.

Tablo 4: Klinik bulgular (1)

Vücut ısı:>38,5°C'den fazla veya 36 °C' den az olması veya ısı düzensizliği	Solunum:apne,takipne,artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler:Bradikardi,taşikardi veya ritm düzensizliği İdrar <1 ml/kg/saat Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon	GİS:Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon
Cilt ve cilt altı lezyonları:peteşi ve sklerem	Nörolojik:Letarji İrritabilite Hipotonisite
Laboratuvar Bulguları	
Lökosit sayısı <4 .000 /mm ³ veya>20.000 /mm ³	
İmmatür/total nötrofil oranı : ≥0,2	
Trombosit sayısı <100.000 /mm ³	
CRP 15 mg/l(1,5 mg/dl) veya prokalsitonin ≥2 ng/ml	
Kan şekeri izlemi(en az iki kez):hiperglisemi>180 mg/dl veya hipoglisemi <45 mg/dl	
Metabolik asidoz	

2.9.Neonatal Sepsiste Laboratuvar Bulguları

Yenidoğanda sepsis tanısını tek başına klinik bulgulara dayanarak tespit etmek zordur.Erken neonatal sepsis için bir veya daha fazla risk faktörü öyküsü sıklıkla vardır.Fakat term bir yenidoğanda geç başlangıçlı sepsiste her zaman bir risk faktörü ipucu olamayabilir (15). Sepsis tanısına yardımcı laboratuvar testleri olarak akut faz reaktanları (CRP,prokalsitonin gibi),hematolojik parametreler,hücre yüzey markerları ve sitokinler kullanılır (44).

a.Kan kültürü

Mikroorganizmayı kanda veya başka bir vücut sıvısında izole etmek neonatal sepsis tanısını kesin olarak tespit etmenin yoludur (15,48). Sepsis şüphesi olan her hastadan kan kültürü alınmalıdır. Birden fazla kan kültürü almak gerçek enfeksiyonu kontaminasyondan ayırmaya yardımcı olur. Her şişe için en az 0,5-1 cc kan alınması önerilir. Kültürlerde genellikle 48 saat içinde üreme olmaktadır. Kültürde üreme olmaması; alınmış numunenin yetersiz olması, annenin antibiyotik kullanması, örnek alımından önce antibiyotik dozunun uygulanmış olması, kanda bakteri miktarının az olması veya kısa süreli bakteriyemi nedeniyle ilişkili olabilir(12,48).

b.Beyin omurilik sıvısı kültürü

Sepsis şüphesi olan yenidoğan hastalarında BOS kültürünün yeri tartışmalıdır.Sepsis tanısı alan yenidoğanların %20-25'ine, erken başlangıçlı neonatal sepsis olgularının ise %13'üne menenjit eşlik etmektedir (12).

Kan kültür pozitifliğinde, klinik ve laboratuvar bulguları kuvvetle sepsis düşündüren yenidoğanlara antibiyotik tedavisi öncesi ve sepsis şüphesi ile antibiyotik başlanan her yenidoğanda antibiyotik tedavisine yanıt alınamadığında lomber ponksiyon yapılmalıdır (1,49).

Preterm veya term yenidoğanlarda enfekte olmayan bir beyin omurilik sıvısında hücre sayısı $<10 \text{ m}^3$ olmalıdır. Yenidoğanlarda normal BOS protein düzeyleri 45-120 mg/dl, glukoz 30-80 mg/dl'dir. Menenjit şüphesinde BOS kültürü pozitifliği, gram boyamada bakterinin saptanması, BOS glukoz düzeyinin düşük olması tanı koydurur (13,48).

c.İdrar kültürü

Erken neonatal sepsis düşünülen bebeklerde ilk 72 saat pozitiflik oranı düşük olduğu için idrar kültürü alınması rutin önerilmez.Geç başlangıçlı sepsiste idrar yolu kaynak olabileceği için üretral kateterizasyon ile idrar kültürü alınmalıdır (15,37).

d.Trakeal aspirat kültürü

Sepsis şüphesi olan ventilatördeki yenidoğanlarda trakeal aspirat kültürü almak yararlı olabilir,ancak kolonizasyon ve kontaminasyon göz önünde bulundurulmalıdır (25). Entübasyon sonrası hızla kolonizasyon geliştiği düşünüldüğü için trakeal aspirat kültürlerinin uzamış entübasyon durumunda alınması önerilmemektedir (12).

e.Tam kan sayımı

Beyaz küre sayımı

Beyaz küre sayımının neonatal sepsis için tanıda pozitiflik oranı belirleyici değildir.Çünkü sepsis dışında beyaz küre sayısını yükselten annede ateş, hipertansiyon, preeklampsi,asfiksi, doğum şekli mekonyum aspirasyonu,intraventriküler kanama,nöbet,pnömotoraks,uzamış ağlama gibi birçok neden vardır (1,25,37).Birçok sepsis tarama protokolünde beyaz küre üst sınırı 30.000-40.000/mm³ olarak belirlenmiştir (12).

Nötrofiller, akut ve kronik enfeksiyonlarda konak cevabında kilit rol oynayan hücrelerdir. Sistemik inflamasyonda dolaşımdaki lenfosit sayısında azalma, nötrofil

sayısında ise artış meydana gelmektedir. Apoptozisin gecikmesi, nötrofillerin demarjinasyonu ve büyüme faktörleri aracılığı ile kök hücrelerin stimülasyonu sonucunda nötrofili meydana gelir (50). Enfekte yenidoğanlarda kemik iliğinden enfeksiyona yanıt olarak immatür nötrofil yapımı artabilir, ancak bu yanıt değişkendir ve bazen gecikebilir. Sepsis tanısında immatür/total nötrofil oranı kullanılır. Genel olarak 0.2'nin üstü anormal kabul edilir (48).

Trombosit sayısı

Yenidoğan enfeksiyonları sırasında trombosit sayısında azalmaya yol açan yollar temel olarak abartılı tüketim ve bozulmuş üretim nedeniyledir. Endotel hasarı ile aktive olan trombositlerin retiküloendotelial uzaklaştırılması artar ve yenidoğanlar bu tetikleyiciye trombopoiesi arttırarak yanıt verir. Trombositopeni ancak trombosit üretiminin, serum trombopoietin düzeyleri ile ilişkili olan trombosit yıkımının yerini tam olarak alamaması durumunda gelişir (51).

f. Akut faz reaktanları

Çok çeşitli akut faz reaktanları yenidoğanda değerlendirilmiştir. Ancak sadece C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin konsantrasyonları yeterince büyük çalışmalarda araştırılmıştır. CRP sentezi proinflatuar sitokinler olan IL-6, IL-1 ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) tarafından uyarılır. CRP konsantrasyonu 6 ila 8 saatte artar ve 24 saatte pik yapar. Neonatal sepsis tanısında en sık kullanılan laboratuvar testlerinden biridir. Yenidoğan döneminde normal alt sınırı 1 mg/dL olarak kabul edilmektedir (12,49). Tedavinin başlaması ile birlikte CRP düzeylerinde düşüş görülür, bu da yenidoğan sepsisinin tedavisinde seyrinin ve etkinliğinin izlenmesinde kullanılabileceğini düşündürür (50).

Prokalsitonin, bakteri için CRP'den daha spesifiktir, enfeksiyona yanıt olarak daha hızlı yükselir. Term bir bebekte Prokalsitonin sınırı 0,5 ng/ml iken, çok düşük doğum ağırlıklı bir bebekte 2.4 ng/ml üzeri bir değer antibiyotik tedavisi başlanmasını gerektirebilir. Ancak prokalsitonin de sadece enfeksiyon durumunda değil, RDS, pnömotoraks, intrakranial kanama gibi non-enfeksiyöz durumlarda da yükselebilir (47).

g. Sitokinler

Sepsis gelişimi, endojen inflammatuar mediyatörlerin lokal ve sistemik salınımını uyaran istilacı patojenin tanınmasını takiben başlar. Bu inflammatuar araçlar, immün hücrelerin göçünü ve aktivasyonunu destekleyen TNF- α , IFN- γ ve IL-6 gibi sitokinleri içerir. Bu

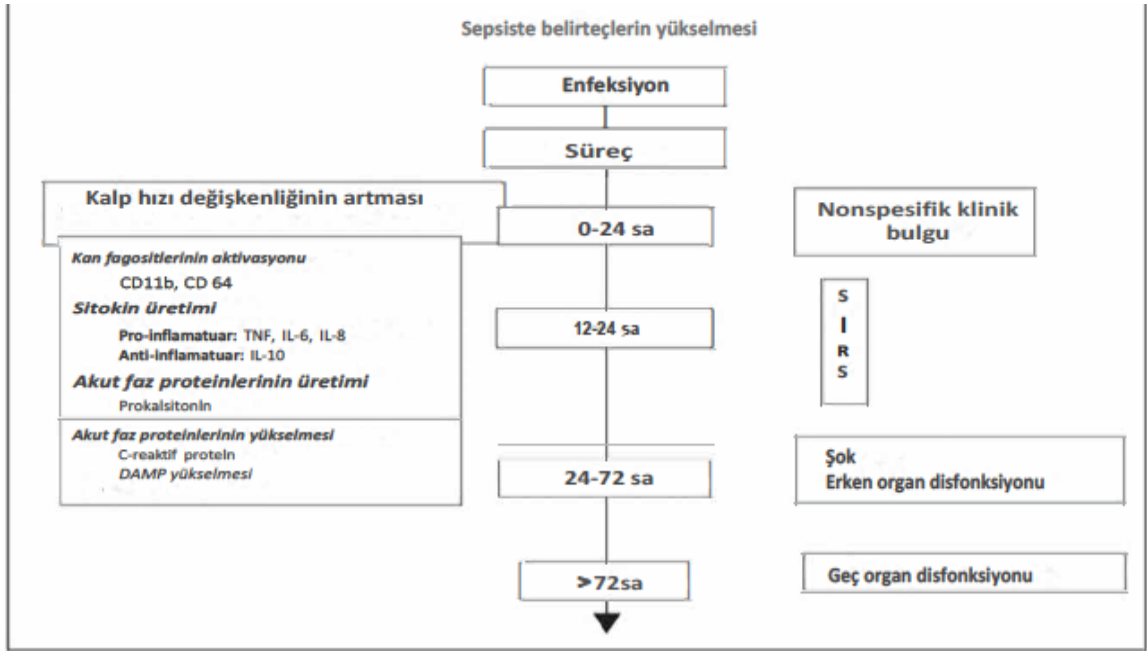
nedenle sepsisin erken teşhisinde sitokinlerin kullanılacağına dair birçok çalışma vardır (52).

Hücre Yüzey İşaretleyicileri

Akım sitometri teknolojisindeki gelişmeler ile kan hücrelerinde hücre yüzey antijenleri tespit edilebilmektedir. Bu tür testler kolayca çok düşük hacimde kan ile gerçekleştirilir. Özellikle CD11 β ve CD64, sırasıyla erken ve geç neonatal sepsisin tanısı için güvenilir belirteçler olarak bulunmuştur. Yüksek afiniteli antikor reseptörü CD64, enfeksiyon yokluğunda nötrofillerin yüzeyinde çok düşük bir seviyede eksprese edilir. Aktif nötrofiller üzerindeki CD64 ekspresyonu, bir bakteriyel enfeksiyon epizodundan sonra belirgin şekilde artar. CD11 β , nötrofil adezyonu, diapedez ve fagositozda yer alan β 2-integrin adezyon molekülünün a-alt birimidir. Bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak 5 dakika içinde saptanabilir (53).

Moleküler Testler ve Genetik

Yenidoğan sepsisinin teşhisine yönelik mikrobiyal kültürler, düşük duyarlılık ve tanının gecikmesinden muzdariptir. Moleküler mikrobiyolojideki ilerlemeler, hızlı ve sonuçları iyileştirebilecek yeni moleküler tahlilleri araştırmaya yöneltmiştir. Yenidoğan sepsisinde mikroRNA'ların rol aldığı epigenetik değişimler ve patojenin tespitine yönelik PCR yöntemleri ile erken teşhis üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Yenidoğan sepsisinde hastalığa yanıt olarak epigenetik değişiklikler meydana gelmektedir. MikroRNA'lar, yalnızca bağışıklık hücresi işlevi ve enflamatuar yanıt gibi çok sayıda ilgili hücresel ve moleküler işlevin düzenlenmesinde yer almakla kalmaz, aynı zamanda sepsiste biyobelirteçler olarak iyi adaylar olarak önerilmiştir(44,54).



Şekil 1: Sepsiste belirteçlerin yükselmesi (55).

2.10.Tedavi

Neonatal sepsis açısından risk faktörü olan septik yenidoğanların %90'ından fazlasında ilk 24 saat semptomlar ortaya çıkarken, geri kalanların da ilk 48 saatte semptomları ortaya çıkar. Bu nedenle, semptomlar açısından ilk 48 saat dikkatli bir gözlem önemlidir. Asemptomatik yüksek riskli bebeklere kültür sonuçları beklenene kadar klinisyen gerek gördüğü takdirde ampirik tedaviye başlanmalıdır. Semptomatik yenidoğanlarda tanıya yönelik incelemeler ve kültürler alındıktan sonra ampirik tedaviye başlanmalıdır (37).

2.10.1.Erken Neonatal Sepsiste Antibiyotik Tedavisi

Erken neonatal sepsiste seçilecek antibiyotikler GBS, escherichia coli, listeria monocytogenes, S.aureus gibi etkenlere etkili olmalıdır. Toplam 10-14 gün süreyle ampisilin ve aminoglikozit (genellikle gentamisin) kombinasyonu, erken başlangıçlı sepsisten sorumlu mikroorganizmaların çoğuna karşı etkili bir tedavidir. Bu kombinasyon GBS ve listeria monocytogenes'e karşı sinerjistik aktiviteye sahiptir (49). Ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu da diğer bir alternatiftir. Menenjit varsa tedavi 21 güne uzatılmalıdır (17). Stafilokok enfeksiyonu şüphesi varsa tedavide vankomisin düşünülmelidir (2).

Tedaviye yanıt klinik izlem ve laboratuvar incelemelerle takip edilir. Çoğu septik yenidoğan 24 ila 48 saat içinde semptomatik olarak iyileşir. Beyaz küre sayısı ve İ/T

oranı 72 saat içinde normalleşmeye başlamalıdır.48 ila 72 saatlik tedaviden sonra CRP konsantrasyonları kademeli olarak düşmelidir (37).

2.10.2. Geç Neonatal Sepsiste Antibiyotik Tedavisi

Ampisilin ve aminoglikozit toplum kaynaklı ve belli bir enfeksiyon odağı olmayan geç başlangıçlı sepsisli yenidoğanlar için de uygun antimikrobiyal ajan kombinasyonudur. Bu hastalarda tedavi süresi 7-10 gündür(25).

Hastanede yatan yenidoğanlarda stafilokoklar, enterobakteriler, pseudomonas, candida gibi etkenler düşünülmelidir (17,25). Bu nedenle geç başlangıçlı neonatal sepsislerde ampisilin yerine antistafilokokal etkinlik için vankomisin kullanılmalıdır. Mikroorganizma tespit edildikten ve antibiyotik duyarlılığı belirlendikten sonra uygun antibiyoterapi başlanmalıdır. Klindamisin veya metronidazol anaerobik mikroorganizmalara etkilidir (17).

Etkene Yönelik Tedavi

Ampisilin GBS'ler, Listeria monocytogenes, proteus suşlarına, enterokokların çoğuna ve E. coli suşlarının yaklaşık olarak yarısına, aminoglikozitler ise bazı enterobakter türlerine (E. Coli, klebsiella, enterobakter ve proteus suşlarının çoğuna) ve Pseudomonas aeruginosa'ya etkilidir (25).

Sefotaksim kullanıldığı kombinasyon, aminoglikozitlerin kullanıldığı kombinasyonlara göre serum ve BOS'da daha yüksek bakterisidal etki sağladığı için bakteriyel menenjit varlığında ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir. Sefotaksim aminoglikozitlere dirençli Gram negatif bakteriler için de tercih edilen bir seçenektir (25).

Hastanede yatan bebeklerde gelişen nozokomiyal enfeksiyonların etkenleri genellikle stafilokoklar, bazı enterobakter türleri, pseudomonas türleri, enterokoklar ve kandida türleri özellikle de candida albicans'tır (25). Bu nedenle hastanede yatan bebeklerde gelişen geç sepsiste vankomisin ile birlikte aminoglikozit (gentamisin veya amikasin) veya vankomisin ile birlikte seftazidim başlanmalıdır.

Pseudomonas sepsisinde piperasilin, tikarsilin, karbenisilin veya seftazidim antibiyoterapilerinden biri ile aminoglikozid kombine edilmelidir (25). Anaerob enfeksiyonlarda klindamisin, piperasilin veya metronidazol tedavide kullanılmalıdır (25).

Meropenem, MRSA ve enterokok dışındaki çoğu bakterilere etkili iken aztreonam gram negatif organizmalara karşı etkilidir. İmipenem genellikle kullanımı sonrasında nöbet insidansını arttırdığı bildirildiğinden yenidoğanlarda sakınılmalıdır. Bu antibiyotiklerin ampirik kullanımından kaçınılmalıdır, daha çok dirençli enfeksiyonlarda kullanılır (26).

Fungal enfeksiyonlarda profilaksi amaçlı İV Flukonazol, oral Nistatin ve İV Amfoterisin B tedavileri yenidoğan sepsisinde kullanılmaktadır. Candida sıklığını azaltmada flukanazol en iyi seçeneklerden biridir. Profilaksi en fazla 6 hafta ya da damar yoluna gereksinimi ortadan kalktığı anda sonlandırılır (25).

2.11.Neonatal Enfeksiyonlarda Destek Tedavileri

Sepsis ve menenjit tedavisi, şüpheli veya tanımlanan mikroorganizmaya karşı antibakteriyel tedavi ve destekleyici tedaviyi içerir. Respiratuar ve kardiyovasküler izlem önemlidir. Dokuların yeterli oksijenizasyonu sağlanmalıdır. Ventilatör desteği, gerektiğinde sıvı resüsitasyonu ve inotropik ajanlar kullanılmalıdır. Adrenal yetersizliklerde kortikosteroidler düşünülmelidir. Sıvı, elektrolit, kan şekeri takibi, karaciğer, böbrek fonksiyonları, kan gazı, monitarizasyon, tansiyon takibi yapılmalıdır. Enteral beslenemeyen yenidoğanlarda parenteral beslenme gereklidir (17).

Neonatal sepsis komplikasyonu olan DIC tablosu gelişmesi durumunda kanama olması durumunda taze donmuş plazma, trombosit transfüzyonu gerekebilmektedir (17).

Intravenöz İmmünglobulin (IVIG) Tedavisi

Maternal immünglobulinlerin 32.gestasyonel haftasından sonra transplental geçişinin olması ve yenidoğanda Ig sentezinin 3 aydan sonra olması özellikle prematüre yenidoğanlarda ciddi bakteriyel sepsise yatkınlık oluşturur. Teorikte IVIG bu açıdan etkin olabilir fakat pratikte yapılan çalışmalarda IVIG alan ve almayan gruplar arasında ölüm ve 2 yaş nörogelişimsel gerilik yönünden anlamlı farklılık görülmemiştir (56).

Pentoksifilin tedavisi

Pentoksifilin bir fosfodiesteraz inhibitörü olup TNF- α üretimini engelleyebilir, mikrovasküler dolaşımı koruyabilir, dolaşım yetmezliği ve bağırsak vazokonstriksiyonunu önleyebilir. Sepsiste endotel hücre fonksiyonu ve pıhtılaşma üzerinde yararlı etkileri olduğu ve sepsisten ölüm oranını azalttığı bildirilmektedir (57).

2.12. Neonatal Sepsiste Kardiyolojik Bulgular

Sepsis, mikroorganizmaların hücresel komponentlerinin (peptidoglikan, lipopolisakkarit, toksinler) konak immün hücrelerince (toll-like reseptörler) tanınması, bağlanması ve ardından seri bir hücresel ve humoral immün cevap vermesi ile başlayan bir süreçtir. Sitokin salınımının yol açtığı vazodilatasyon, permeabilite artışı, dolaşan volümde azalma sonrası sol ventrikül kontraksiyonunun azalması ile süren bir kardiyak disfonksiyon sürecini başlatır. Sepsis kontrol altına alınamazsa; vasküler tonusta azalma, miyokardiyal kontraktilitede bozulma, endotelial disfonksiyon, inatçı vazodilatasyon, mikrosirkülasyondaki düzensizlikler ve eritrosit yapı bozukluğu nedeniyle dolaşım yetersizliği tetiklenir. Septik şokta gözlenen doku hipoperfüzyonu; intravasküler volümün kaybı, venöz direncin artması, arteriyel vazodilatasyon ve kardiyak depresyon ile ilgilidir. Septik şokta şiddetli kapiller kaçaktan dolayı kardiyak doluş azalır. Dokulara oksijen sunumu tüketim dengesi bozulur, hücrelerin oksijen gereksinimi karşılanamaz ve şok tablosu gelişir (58).

Sepsise hemodinamik yanıt preterm ve term yenidoğanlarda erişkin ve çocuklara göre daha değişkendir. Hemodinamik yanıtın farklı olma sebepleri kardiyomiyositlerin değişen yapısı ve işlevi, kalbin kasılma ve atım hacmini artırma yeteneğinin sınırlı olması ve fetal dolaşımdan neonatal dolaşıma geçiş gibi farklılıklar nedeniyledir (59). Miyokardiyal performansın düzenlenmesi ve vasküler tonus ile ilgili bir yetişkin kalbi ile karşılaştırıldığında fetal kardiyovasküler sistem temelde farklıdır. Miyokardın %60'ının kaslı olduğu yetişkin kalbinin aksine, erken gebeliklerde miyokard sadece %30'luk kontraktil doku içerir, sarkoplazmik retikulum ve t-tübül sistemi az gelişmiştir. Bu durum düşük plesanta direnci nedeniyle fetal hayatta tolere edilebilir. Fakat pretermilerin sepsis gibi metabolik talebin arttığı bir durumda strese yanıtı yetersiz olabilir. Ayrıca yenidoğanda adrenerejik sistemin olgunlaşmaması nedeniyle göreceli bir adrenal yetmezlik oluşu stres karşısında yeterli bir adrenal yanıt oluşturmamaya neden olabilir (60).

Anormal periferik vazoregülasyon (miyokardiyal disfonksiyonun eşlik ettiği veya etmediği) neonatal septik şokun primer mekanizmasıdır. Sepsisli yenidoğanlarda taşikardi, normal (yüksek SVR) yada düşük tansiyon, yeterli (sıcak şok, vazodilatasyon) yada yetersiz perfüzyon (soğuk şok, vazokonstriksiyon), oligüri, kapiller dolum zamanında uzama görülebilir. Bu ayrımlar doku perfüzyonunu düzeltmek için verilecek tedavi açısından önem taşır (59). Kan basıncı ve kalp hızı ölçümü gibi yaygın

hemodinamik ölçümleri tamamlamak için fonksiyonel ekokardiyografi ve near-infrared-spektroskopi (NIRS) kullanımını araştıran çalışmalar vardır (61). Ekokardiyografi sepsiste kardiyovasküler destek tipinin seçimi ve tedaviye yanıt konusunda karar vermede yardımcıdır (62).

Sepsisli birçok bebekte kardiyovasküler instabilite gelişir; Erken doğmuş bebekler, kardiyovasküler fonksiyonlarının ve rezervlerinin benzersiz özellikleri nedeniyle özellikle savunmasızdır (63). Sepsis, spesifik olmayan semptomlarla (taşikardi, solunum sıkıntısı, beslenememe, hipotoni, letarji, soluk veya siyanotik cilt, idrar çıkışında azalma) başlayıp hızla septik şoka ilerleyebilir. Yenidoğanın septik şoku doğumda meydana gelen fizyolojik değişikliklerle örtüşebileceğinden, hızlı tanı zordur (64). Septik şok, kompanse ve dekompanse şok aşamalarına ilerleyebilir. Bu aşamaların herbirinin kendine özgü nöroendokrin telafi edici mekanizmaları ve klinik belirtileri vardır. Ayrıca septik şok, sıcak ve soğuk şok olarak ayırt edilebilir.

Sıvı verilmesi, septik şokun ilk yönetiminde önemli rol oynar. Hacim dolumuna yanıt yoksa, inotropolar başlangıçtan sonraki bir saat içinde infüzyona başlanmalıdır (dopamin, dobutamin, adrenalin) (64).

Tablo 5: Yetersiz perfüzyon belirtileri

Kapiler dolum zamanının uzaması, >3 sn
Taşikardi
Zayıf nabız
Hipotansiyon
Kutis marmoratus
Oligüri
Metabolik (laktik) asidoz, laktat >2.8 mmol/l (25 mg/dl)
Letarji

Periferik vazodilatasyon, daha düşük sistemik dönüş ve sağ kalp preloadın azalmasına neden olabilir. Taşikardi, ne yeterli ne de süresiz kardiyak debiyi sürdürmek için kompanse edebilir. Bu durum ekokardiyografide hiperdinamik bir kardiyak profil oluşturur, bu kısmen kompanse edilmiş vazodilatör durum, özellikle prematürelerde, sonuçta normal aralığın altında ventriküler kardiyak output'a neden olabilir. Ayrıca azalmış venöz dönüş ve sol kalp preloadı sol ventrikül sistolik performansını azaltabilir (63).

Soğuk şok fizyolojisi ile ilişkili yüksek SVR'nin miyokard üzerine olumsuz etkileri olabilir. Yenidoğan kalbi özellikle erken doğmuş yenidoğan kalbi afterloaddaki akut artışlara karşı oldukça toleranssız olduğu bilinmektedir, bu da sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna, düşük atım hacmine neden olabilir. Başlangıçta, sol ventrikül, kasılma

kuvveti,taşikardi ve dilatasyonu arttırarak atım hacmini korumak için en azından kısmen adapte olabilir.Bununla birlikte özellikle preterm kalpte hem kasılma rezervi hem dilatasyon yoluyla atım hacmini artırma yeteneği sınırlıdır,bu hastalarda ventriküler disfonksiyona, düşük atım hacmine ve sonuç olarak kötüleşen hipotansiyon ve şoka ilerler (63).

Tablo 6: Kardiyovaskülersağlığın göstergeleri

Taşikardi	Atım hacmi (stroke volume) sabitken kalp hızının artışı kardiyak outputu arttırabilir
Sistolik hipotansiyon	Kardiyak outputun azaldığının göstergesidir
Diastolik hipotansiyon	Sistemik vasküler direncin ve preloadın azaldığının göstergesidir
Artmış kapiller dolum zamanı	Derinin vazokonstriksiyonu
Solukluk/akrosiyanoz	Derinin vazokonstriksiyonu
Azalmış bilinç seviyesi	Azalmış serebral perfüzyon basıncı
Azalmış idrar çıkışı	Azalmış renal perfüzyon basıncı
Düşük o2 saturasyonu	Artan oksijen tüketimi

Kan Basıncı: $SVR \times \text{Kardiyak debi}$ (kardiyak output)

Kardiyak debi: $\text{Kalp hızı} \times \text{Atım hacmi}$ (stroke volume)

İki ana belirleyici olduğu için ‘normal’ kan basıncına rağmen dolaşım bozukluğu ve şokun olabileceğini gösterir.

Aşırı değerde düşük ortalama kan basıncı,dolaşım fonksiyonu yetersizliğinin,

Düşük sistolik tansiyon kardiyak output’un,

Düşük diastolik tansiyon SVR’nin düşük olduğunu düşündürür(61).

Kardiyak output (CO) yenidoğan yoğun bakım ortamında rutin olarak ölçülmeyen veya izlenmeyen hemodinamik bir parametredir.Ekokardiyografi ile atım hacmi(stroke volume:her sistolik kontraksiyonla sol ventrikülün gönderdiği kan miktarı) ve kalp hızının ürünü olan kardiyak output izlenebilir.Dolaşım bozukluğunun vasküler tonusun düzensizliğinden mi yoksa yetersiz kalp debisinden mi kaynaklandığını belirlememiz gerekiyor.Sepsiste işimizi zorlaştıran hem miyokard disfonksiyonu olabilmesi, hem de vazodilatasyon olmasıdır.Kardiyak fonksiyon ekokardiyografi kullanılarak klinik bütünlüğü içinde değerlendirilebilir (61).



Şekil 2: Sepsis'te patofizyoloji ve bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım (1)

2.13. Neonatal Sepsiste Vazoaktif İlaç Kullanımı

Damar tonusuna ve çapına etki ederek vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon yapan ilaçlar vazoaktif ilaçlar olarak adlandırılır. Kalp kontraktilitesini artırarak kardiyak debi artışı sağlayan ilaçlar pozitif inotrop ilaçlar olarak adlandırılır. İnotropik ve vazopressörler septik şok tedavisinde önemli yer tutmaktadır (65).

Kardiyovasküler terapötik ajanlar, reseptör profillerine ve etki mekanizmalarına göre ağırlıklı olarak vazopressör aktiviteye sahip ilaçlar (dopamin, norepinefrin, vazopressin) ve baskın olarak inotropik aktiviteye sahip ilaçlar (dobutamin, milrinon) olarak ayrılabilir. Adrenalin, doza bağlı değişken vazoaktif etkilere sahip inotropik bir ajandır (1).

2.13.1. İnotropik etkililer

A. Dobutamin:

Dobutamin, miyokard depresyonu olan septik hastalarda özellikle yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör ilaç uygulanmasına rağmen inatçı hipoperfüzyon kanıtında kullanılabilir (66).

Dobutamin β_1 selektif bir ajandır. Kalp kontraksiyon hızını ve kuvvetini artırır. Kronotropik ve pozitif inotropik etkilidir sentetik katekolamindir. Dobutamin düşük konsantrasyonlarda miyokardiyal kontraktileti uyarmada dopaminden yaklaşık 4 kat daha güçlüdür ve hipotansif preterm yenidoğanlarda sol ventrikül çıkışını artırır (67).

Miyokardiyal adrenerjik reseptörleri doğrudan uyarak miyokard kasılması artırır. α_1 , β_1 ve β_2 reseptörleri etkilemesine rağmen β_1 kardiyoselektif etkisi ön plandadır. Değişen oranlarda periferik vasküler direnci azaltabilir. Periferik vazokonstriksiyon etkisi β_2 reseptör uyarısıyla oluşan vazodilatör etkisiyle dengelenir. Dobutamin daha kardiyoselektiftir ve kan basıncı üzerine etkisi azdır. Sistemik vasküler direnci azalttığı için sepsis gibi sistemik vazodilatasyon olan durumlarda kullanımı sınırlıdır. Miyokard disfonksiyonunda ve düşük kardiyak debili yenidoğan hipotansiyonunda tercih edilir (1). Dobutamin, esas olarak miyokarddaki β_1 adrenerjik reseptörleri uyarak vazokonstriksiyon ve taşikardiye yol açmadan kardiyak kontraktileti artırır (68).

B. Milrinon:

Milrinon inotrop (miyokard kasılması) ve lusitrop (miyokard gevşemesi) etkileri yoluyla doğrudan miyokard üzerinde etkili olan bir fosfodiesteraz tip III inhibitörüdür. Ek olarak sistemik ve pulmoner dolaşımda vazodilatasyona neden olabilir. Bu da onu yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu tedavisinde tercih edilir bir ilaç yapar (69).

Dobutamine göre avantajı miyokardın diyastolik fonksiyonlarını daha hızlı düzeltebilmesidir. Milrinon sistemik vazodilatasyon yaparak hipotansiyona yol açabileceği için her zaman bir vazopressörle birlikte kullanılmalıdır. Hipotansif yenidoğanlarda ve düşük sistemik kan akımı fizyolojisi olan prematürelde dikkatli kullanılmalıdır (1). Düşük kalp debisi, normal kan basıncı ve zayıf sol ventrikül işlevi kanıtı olan yenidoğanlarda bir vazopressör ile birlikte kullanımından fayda görülebilir (70).

C. Levosimendan:

Levosimendan, miyokard hücrelerinde troponin C'ye bağlanarak kalsiyum troponin C kompleksini stabilize eder. Kalp kası hücrelerinde kontraktil miyofilamanların kalsiyum duyarlılığını artırarak kalbin kasılma gücünü artırır (69).

Kalsiyum duyarlaştırıcı bir ajan olarak temel etkisine ek olarak çeşitli vasküler yataklardaki vasküler düz kas hücrelerinde ATP bağımlı K kanallarının açılmasına

aracılık ettiği görölmüştür, bu etkisiyle organlara kan perfüzyonunda bir artış ve sistemik bir vazodilatasyona neden olur(71).Pozitif inotrop ve periferik vazodilatör etkisiyle miyokard oksijen tüketimini azaltır (1).

2.13.2.Vazopressör Etkililer

A. Dopamin:

Dopamin, neonatal hipotansiyon tedavisinde en sık kullanılan inotropdur. Dopamin, α ve β adrenerjik reseptörlerin ve dopaminerjik reseptörlerin uyarılmasıyla çalışır.Farklı organ sistemleri üzerinde doza bağılı etki gösterir (69). Dopamin sempatomimetik özellikli norepinefrinin endojen katekolamin prekürsörüdür. Dopaminerjik, adrenerjik(α ve β) ve seratonerjik reseptörleri uyararak direk ya da norepinefrine dönüştükten sonra indirekt yolla kardiyovasküler etki gösterir (1).Dopamin 2-5 mcg/kg/dk dozunda dopaminerjik etki gösterirken,dozun daha da arttırılması α adrenerjik reseptörleri uyararak vazokonstriksiyona ve sistemik vasküler dirençte artışa neden olur (69).

Septik şoka bağılı kardiyak disfonksiyonda kardiyak output ve kan basıncını arttırır.Düşük dozda (<5 mcg/kg/dk) özellikle renal,mezenterik ve koroner damarlarda vasküler dopaminerjik reseptörleri uyararak vazodilatasyona neden olur.Bu dozlarda kan basıncı ve kalp hızını etkilemez.Orta dozlarda(5-10 mcg/kg/dk) β_1 , β_2 ve α_1 adrenerjik reseptörleri uyararak kalp hızı ve kontraktilitesini arttırır.Yüksek dozlarda (10-20 mcg/kg/dk) α_1 vasküler reseptörleri uyararak sistemik ve vasküler direnci arttırır (72).

B. Norepinefrin:

Norepinefrinin başlıca kardiyovasküler etkisi,orta derecede pozitif inotropi ile periferik vazokonstriksiyondur (73). Hafif ile orta derecede β_1 adenoreseptör agonizmi ile vasküler ve miyokardiyal α_1 reseptörlerine etki eden endojen bir sempatomimetiktir. β_2 adenoreseptör üzerine etkisi minimaldir (74). Kardiyak debiyi arttırmadan sistemik vasküler direnci arttırır.Periferik vazodilatasyon ve hipotansiyonun olduğu septik şok tablosunda tercih edilir (1). Ek olarak, noradrenalin yüksek pulmoner vasküler direnci olan yenidoğanlarda pulmoner vasküler yatakta vazodilatör etkiye sahiptir (75).

C. Vazopressin ve Terlipressin:

Arginin vazopressin, güçlü bir endojen vazokonstriktördür.Vazopressin vasküler etkilerine damarlardaki V1 ve V2 reseptörleri aracılık eder.Düşük dozlarda vazopressin,

pulmoner, koroner ve serebral damarlarda vazodilatasyona (V1) ve diğer vasküler yataklarda vazokonstriksiyona(V2) neden olur.Yenidoğanda özellikle sıvı ve katekolamine dirençli şok için kullanılır (75).

Terlipressin, vazopressine benzer özelliklere sahip uzun etkili bir vazopressin analogudur.Terlipressin daha seçicidir.V1 reseptörleri üzerinde daha etkilidir ve bu nedenle septik şok ta daha etkili olabilir.Yarı ömrünün 6 saat olması nedeniyle aralıklı doz verilebilir (76).

2.13.3.İnotropikve Vazopressör Etkililer

A. Epinefrin:

Epinefrin, α_1 , α_2 , β_1 ve β_2 adenoreseptörlere doğrudan ve doza bağlı olarak etki eden endojen bir katekolamindir.Vazopressör ve inotrop etkilidir.Düşük dozlarda öncelikle kardiyovasküler ve vasküler β_1 ve β_2 adenoreseptörlerini uyarır,bu da kalpte inotropi,kronotropi ve periferik vazodilatasyona(öncelikle kaslarda) yol açar.Bu doz pulmoner vasküler dirençte orta derecede bir azalma,renal ve mezenterik vazodilatasyona neden olur.Doz arttıkça vazokonstriksiyon yoğunlaşabilir, sistemik vasküler direnç artarve taşikardi belirginleşebilir, bağırsak ve böbreklere kan akışı azalır ve artan oksijen tüketimi meydana gelir (72,74).

B. Kortikosteridler:

Proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenen endojen kortizol, şiddetli sepsis ve septik şok ile ilişkili sistemik inflamatuvar yanıtın yoğunluğunu azaltır.

Yenidoğanda kortizol üretimi septik şokta erken dönemde önemli ölçüde artar. Bununla birlikte, çok erken doğan yenidoğanlarda hemodinamik instabilite ve hipotansiyona katkıda bulunabilecek nispi adrenal yetmezlik olabilir (77).

Glukokortikoidler kardiyovasküler sistemdeki β adrenerjikreseptör ekspresyonunu artırır,dolaşımdaki katekolaminlere yanıtı artırır ve bu nedenle vasküler tonusu ve miyokardiyal aktiviteyi arttırabilir (78).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 2019 ile 2021 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi edilen hastaların dahil edildiği retrospektif vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışmamızda neonatal sepsis erken tanısında vital bulguların izlemi, sepsiste izlenen hematolojik değişiklikler, sepsisin yol açtığı kardiyak disfonksiyon ve destekleyici tedavinin önemi araştırılmıştır. Hasta grubu sepsis tanısı alan ve sepsis döneminde ekokardiyografik olarak değerlendirilmiş olan olgulardan seçildi. Yenidoğan sepsis tanısı EMA sepsis kriterlerine göre konuldu. Kontrol grubu yenidoğan sarılığı, Rh uyuşmazlığı, yenidoğanın geçici takipnesi, prematürite, düşük doğum ağırlığı gibi sepsis dışı nedenlerle tedavi edilen ve herhangi bir nedenle ekokardiyografi yapılan olgulardan seçildi. Çalışmaya 146 sepsis ve 87 kontrol olgusu dahil edildi. Sepsisin kardiyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları açısından ayırıcı tanıya girebilecek olan konjenital kalp hastalığı, adrenal yetersizliği, metabolik hastalığı ve ağır konjenital sendromu olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta grubunda kültür pozitifliği sıklığı, sepsis tanı günü, vazoaaktif ilaç kullanımı olup olmadığı, kardiyovasküler bulguları, vazoaaktif ilaç sayısı not edildi. Vaka ve kontrol grubunda cinsiyet, doğum haftası, doğum ağırlığı gibi klinik özellikler, vital bulgular ile beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin ve trombosit sayısı gibi hematolojik parametreler ve CRP değerlendirildi. Ekokardiyografik incelemede; interventriküler septum kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı Z skoru, sol ventrikül sistolik çap, sistolik çap Z skoru, sol ventrikül diastolik çap, diastolik çap Z skoru, arka duvar kalınlığı, arka duvar Z skoru, ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu gruplar arasında karşılaştırıldı. Ekokardiyografik inceleme için GE Vivid S5 cihazı kullanıldı. Parameter z sayfası weight only ile z skorlarına bakıldı. Hasta grubu ilk 7 günden önce tanı alanlar erken neonatal sepsis ve 7.günden sonra tanı alanlar geç neonatal sepsis, 30.günden sonra tanı alanlar ise çok geç başlangıçlı neonatal sepsis olarak üç gruba ayrıldı. Ayrıca vazoaaktif ilaç kullanmayan, tekli kullanan ve çoklu kullanan üç grup oluşturuldu. Bu gruplar arasında vital bulgular, laboratuvar ve ekokardiyografik bulgular karşılaştırıldı.

Çalışmanın yerel etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız Etik Kurul tarafından 11/01/2022 tarihli 07 protokol numaralı toplantıda 2022/02-01 numaralı kararla onaylanmıştır.

3.1. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. İki'den fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlara One Way ANOVA analizi, normal dağılım göstermeyenlere ise Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 146'sı neonatal sepsis nedeniyle takip edilen hasta grubu ve 87'si sepsis dışı nedenlerle takip edilen kontrol grubu olmak üzere toplam 233 yenidoğan dahil edilmiştir. Kontrol grubunun 48'i (%55,2) kız iken 39'u (%44,8) erkektir. Buna karşın hasta grubunun 57'si (%39,3) kız iken 88'i (%60,7) erkektir. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,017$). Kontrol grubunun haftası ($p<0,001$) ve kilo ortalaması ($p<0,001$) hasta grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Kontrol		Hasta		P
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kız	48	55,2	57	39	0,017*
	Erkek	39	44,8	89	61	
Hafta, Ort±SS		34,9±3,6		31,5±4,8		<0,001**
Kilo, Ort±SS		2489,9±895,2		1795,1±1039,5		<0,001**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi yapılmıştır.

Hasta grubunda bulunanların sepsise girme süresi incelendiğinde 91'i (%62,3) erken neonatal sepsis, 35'i (%24) geç neonatal sepsis ve 20'si (%13,7) ise çok geç neonatal sepsis şeklinde gruplandırılmıştır. Hastaların kültür pozitifliği incelendiğinde 28'i (%19,2) pozitif ve 118'i (%80,8) negatif olarak sonuçlanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Hasta grubunda bulunanların sepsis süresi ve kültür sonuçları

		Sayı	%
Sepsis süresi	Erken neonatal sepsis	91	62,3
	Geç neonatal sepsis	35	24,0
	Çok geç neonatal sepsis	20	13,7
Kültür	Pozitif	28	19,2
	Negatif	118	80,8

Hasta grubunun MNS ($p<0,001$), immatür nötrofil ($p=0,009$), değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hasta grubunun lenfosit ($p<0,001$), HGB ($p<0,001$), HCT ($p<0,001$), MCV ($p<0,001$) ve platelet ($p<0,001$) düzeyi kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9: Grupların kan değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol(n=87)	Hasta(n=146)	P *
	Ort±SS	Ort±SS	
WBC	11243±3706	13172±7004	0,087
MNS	4897±2958	7533±5575	<0,001
LENFOSİT	4374±1688	3523±2057	<0,001
İMMATÜR_NÖTROFİL	159,5±261,0	402,2±703,1	0,009
RBC	4173,4±892,6	3919,7±1296,7	0,108**
HGB	14,8±3,0	12,8±2,7	<0,001**
HCT	43,5±8,7	37,1±8,0	<0,001**
MCV	102,9±6,8	97,5±11,0	<0,001**
Platelet	323069±113283	216890±157262	<0,001**

*Mann Whitney U testi, ** Student t testi yapılmıştır.

Hasta grubunda minimum sistolik tansiyon ($p<0,001$), minimum diyastolik tansiyon ($p<0,001$), minimum ortalama tansiyon ($p<0,001$), minimum vücut ısı ($p<0,001$), minimum nabız ($p=0,033$) ve minimum kan şekeri ($p<0,001$) düzeyi kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Hasta grubunda maksimum vücut ısı ($p<0,001$), maksimum nabız ($p=0,009$) ve maksimum kan şekeri ($p<0,001$) değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10: Grupların vital bulgularının karşılaştırılması

	Kontrol(n=87)	Hasta(n=146)	P *
	Ort±SS	Ort±SS	
Minimum sistolik tansiyon	66,7±7,4	60,8±10,2	<0,001**
Minimum diyastolik tansiyon	38,5±7,1	32,9±7,2	<0,001
Minimum ortalama tansiyon	46,9±6,6	41,3±8,1	<0,001**
Minimum vücut ısı	36,5±1	36,3±2	<0,001
Maksimum vücut ısı	36,9±1	37,3±6	<0,001
Minimum nabız	124,0±10,8	120,6±10,9	0,033**
Maksimum nabız	164,8±12,5	171,7±12,1	0,009
Minimum kan şekeri	81,7±8,8	74,2±15,3	<0,001**
Maksimum kan şekeri	100,3±14,1	139,0±65,0	<0,001

*Mann Whitney U testi, ** Student t testi yapılmıştır.

Hasta grubunun IVS ($p=0,046$), DÇ ($p<0,001$) ve SÇ ($p<0,001$) değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük ve DÇ_ZS ($p=0,042$) ve SÇ_ZS ($p=0,047$) değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük görülmüştür (Tablo 11).

Tablo 11: Grupların EKO özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol(n=87)	Hasta(n=146)	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
IVS	3,4±,6	3,3±,6	0,046
IVS_ZS	-,2±,7	-,2±,7	0,209
DÇ	16,1±2,2	14,6±2,8	<0,001
DÇ_ZS	-,8±,9	-1,1±1,2	0,042**
AD	2,5±,6	2,4±,5	0,090
AD_ZS	-,5±1,0	-1,1±7,0	0,369
SÇ	9,7±1,4	8,7±2,0	<0,001
SÇ_ZS	-,9±,9	-1,2±1,3	0,047**
EF	74,0±3,5	74,2±6,3	0,358
KF	39,9±3,0	40,0±5,0	0,537

*Mann Whitney U testi, ** Student t testi yapılmıştır.

Vazoaktif ilaç alanların haftası ($p<0,001$) ve kilo ortalaması ($p<0,001$) vazoaktif ilaç almayanlardan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Vazoaktif ilaç alma durumu arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,554$) (Tablo 12).

Tablo 12: Vazoaktif ilaç alma durumuna göre demografik verilerin karşılaştırılması

		Vazoaktif alan		Vazoaktif almayan		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kız	39	26,7	18	12,3	0,554*
	Erkek	57	39	32	21,9	
Hafta, Ort±SS		30,0±4,3		34,2±4,5		<0,001**
Kilo, Ort±SS		1496,5±863,3		2368,5±1114,6		<0,001**

*Kikare analizi, ** Mann Whitney U testi yapılmıştır.

Vazoaktif ilaç kullananların lenfosit ($p=0,001$) ve platelet ($p=0,003$) değeri vazoaktif ilaç kullanmayanların değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13: Vazoaktif ilaç kullanımına göre kan değerlerinin karşılaştırılması

	Vazoaktif ilaç kullanan(n=96)	Vazoaktif ilaç kullanmayan(n=50)	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
CRP	84,0±83,4	56,1±41,8	0,141
WBC	13236±7642	13047±5650	0,911
MNS	8020±6063	6598±4398	0,323
LENFOSİT	3146,3±2026,5	4248,2±1937,2	0,001
İMMATÜR_NÖTROFİL	516,3±829,5	183,2±234,0	0,131
RBC	3903,4±1492,4	3950,8±810,0	0,108**
HGB	12,6±2,4	13,4±3,2	0,835**
HCT	36,1±7,0	39,0±9,4	0,060**
MCV	97,0±11,9	98,3±9,0	0,444**
Platelet	189291±166394	269880±123080	0,003**

*Mann Whitney U testi, ** Student t testi yapılmıştır.

Vazoaktifilaç kullananların minimum sistolik tansiyon ($p<0,001$), minimum diyastolik tansiyon ($p=0,005$) ve minimum ortalama tansiyon ($p<0,001$) vazoaktif ilaç kullanmayanların değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Vazoaktifilaç kullananların minimum nabız($p=0,048$), maksimumnabız ($p=0,023$) ve maksimum kan şekeri ($p=0,006$) değerivazoaktifilaç kullanmayanların değerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 14).

Tablo14: Vazoaktif ilaç kullanımına göre vital bulguların karşılaştırılması

	Vazoaktif ilaç kullanan(n=96)	Vazoaktif ilaç kullanmayan(n=50)	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Minimum sistolik tansiyon	56,5±8,9	66,3±9,0	<0,001**
Minimum diyastolik tansiyon	31,0±7,8	35,2±5,5	0,005
Minimum ortalama tansiyon	38,6±8,7	44,8±5,7	<0,001**
Minimum vücut ısısı	36,3±2	36,3±2	0,771
Maksimum vücut ısısı	37,4±7	37,2±4	0,292
Minimum nabız	122,5±10,6	118,0±10,9	0,048**
Maksimum nabız	174,2±11,3	168,6±12,5	0,023
Minimum kan şekeri	75,3±15,0	72,7±15,9	0,408**
Maksimum kan şekeri	156,9±80,3	115,9±21,9	0,006

*Mann Whitney U testi, **Student t testi yapılmıştır.

Vazoaktif ilaç kullananların IVS ($p=0,001$), DÇ ($p<0,001$), AD ($p=0,003$) ve SÇ ($p=0,003$) değeri vazoaktif ilaç kullanmayanların değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo 15: Vazoaktif ilaç kullanımına göre EKO özelliklerinin karşılaştırılması

	Vazoaktif ilaç kullanan(n=96)	Vazoaktif ilaç kullanmayan(n=50)	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
IVS	3,2±4	3,6±9	0,001
IVS_ZS	-0,3±5	0,0±9	0,585
DÇ	13,9±2,7	15,9±2,7	<0,001
DÇ_ZS	-1,2±1,3	-0,8±1,1	0,104**
AD	2,3±5	2,6±5	0,003
AD_ZS	-1,5±8,6	-0,4±8	0,195
SÇ	8,4±2,0	9,3±1,7	0,003
SÇ_ZS	-1,2±1,3	-1,1±1,1	0,847**
EF	73,7±7,0	75,3±4,4	0,260
KF	39,4±5,3	41,2±4,2	0,086

*Mann Whitney U testi, **Student t testi yapılmıştır.

Vazoaktif ilaç sayıları arasında lenfosit ($p<0,001$) ve platelet ($p=0,001$) açısından anlamlı farklılık görülmüştür. Bu farklılık lenfositve platelet için sadece almayanlar ile çoklu tedavi alanlar arasındaki farktan kaynaklanmıştır. (Tablo 16).

Tablo 16: Vazoaktif ilaç sayısına göre kan değerlerinin karşılaştırılması

	İnotrop almayan(n=50)	Tekli inotrop alan(n=45)	Çoklu inotrop alan(n=51)	p*
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
CRP	56,1±41,8	74,9±77,5	91,7±88,0	0,191
WBC	13047±5650	14417±7502	12237±7689	0,304
MNS	6598±4398	8538±5826	7581±6279	0,340
LENFOSİT	4248±1937 ^a	3543±1975 ^{a,b}	2810±2027 ^b	<0,001
İMMATÜR NÖTROFİL	183,2±234,0	534,5±1045,8	500,8±599,1	0,088
RBC	3950,8±810,0	3746,6±740,3	4036,2±1909,8	0,543 ^{**}
HGB	13,4±3,2	12,7±2,4	12,5±2,4	0,219 ^{**}
HCT	39,0±9,4	36,8±6,9	35,6±7,1	0,087 ^{**}
MCV	98,3±9,0	99,3±12,6	95,0±11,1	0,126 ^{**}
Platelet	269880±123080 ^a	226113±181648 ^{a,b}	158134±146949 ^b	0,001 ^{**}

*Kruskal Wallis testi, **One Way ANOVA testi yapılmıştır. ^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Vazoaktif ilaç sayıları arasında minimum sistolik tansiyon ($p<0,001$) ve minimum ortalama tansiyon ($p<0,001$) açısından anlamlı farklılık görülmüştür. Bu farklılığın ilaç almayan ile diğer iki grup arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edilmiştir.

Vazoaktif ilaç sayıları arasında minimum diyastolik tansiyon ($p=0,006$) ve maksimum kan şekeri ($p=0,002$) açısından anlamlı farklılık görülmüştür. Bu farklılığın sadece ilaç almayanlar ile çoklu ilaç alanlar arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17: Vazoaktif ilaç sayısına göre vital bulguların karşılaştırılması

	İnotrop almayan(n=50)	Tekli inotrop alan(n=45)	Çoklu inotrop alan(n=51)	p*
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Minimum sistolik tansiyon	66,3±9,0 ^a	57,7±8,4 ^b	54,1±9,7 ^b	<0,001 ^{**}
Minimum diyastolik tansiyon	35,2±5,5 ^a	32,3±7,5 ^{a,b}	28,6±8,1 ^b	0,006
Minimum ortalama tansiyon	44,8±5,7 ^a	40,0±7,9 ^b	36,0±9,9 ^b	<0,001 ^{**}
Minimum vücut ısısı	36,3±,2	36,3±,2	36,3±,3	0,831
Maksimum vücut ısısı	37,2±,4	37,3±,7	37,5±,7	0,157
Minimum nabız	118,0±10,9	123,3±11,4	120,9±8,8	0,105 ^{**}
Maksimum nabız	168,6±12,5	174,4±10,8	173,8±12,5	0,077
Minimum kan şekeri	72,7±15,9	75,0±12,6	76,0±19,2	0,694 ^{**}
Maksimum kan şekeri	115,9±21,9 ^a	146,1±81,0 ^{a,b}	178,0±76,5 ^b	0,002

*Kruskal Wallis testi, **One Way ANOVA testi yapılmıştır. ^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Vazoaktif ilaç sayıları arasında IVS ($p=0,002$), DÇ ($p<0,001$), AD ($p=0,011$) ve SÇ ($p=0,010$) açısından anlamlı farklılık görülmüştür. Her dört değer için de bu farklılığın almayanlar ile diğer iki grup arasındaki farktan kaynaklanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Vazoaktif ilaç sayısına göre EKO özelliklerinin karşılaştırılması

	İnotrop almayan(n=50)	Tekli inotrop alan(n=45)	Çoklu inotrop alan(n=51)	p*
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
IVS	3,6±,9 ^a	3,1±,3 ^b	3,2±,5 ^b	0,002
IVS_ZS	0,0±,9	-0,3±,4	-0,2±,6	0,339
DÇ	15,9±2,7 ^a	14,0±2,8 ^b	13,8±2,6 ^b	<0,001
DÇ_ZS	-0,8±1,1	-1,1±1,3	-1,2±1,2	0,231 ^{**}
AD	2,6±,5 ^a	2,3±,5 ^b	2,3±,5 ^b	0,011
AD_ZS	-0,4±,8	-0,6±,8	-2,2±11,6	0,405
SÇ	9,3±1,7 ^a	8,3±2,0 ^b	8,5±2,0 ^b	0,010
SÇ_ZS	-1,1±1,1	-1,3±1,4	-1,1±1,3	0,768 ^{**}
EF	75,3±4,4	75,1±5,9	72,5±7,6	0,204
KF	41,2±4,2	40,3±4,3	38,6±6,0	0,099

*Kruskal Wallis testi, **One Way ANOVA testi yapılmıştır. ^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

5. TARTIŞMA

Neonatal sepsis, yaşamın ilk 28 gününü kapsayan yenidoğan döneminde; enfeksiyona ait sistemik işaret ve bulguların olduğu, laboratuvar bulgularının eşlik ettiği ve kan kültüründe özgül bir etkenin tanımlanabildiği veya tanımlanamadığı, dolaşım bozukluğu ve multi sistem organ yetmezliğine ilerleyebilen kan dolaşımı enfeksiyonudur (1). Yenidoğan döneminde özellikle de prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Neonatal sepsis insidansı term yenidoğanlarda yaklaşık %0,05 iken, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda %36'ya kadar yükselir. Tüm dünyada insidansı azalmakla birlikte dünya çapında hala yılda 400.000 yenidoğanın ölümüne neden olmaktadır (36). Prematüre bebeklerin %20 ila %40'ı hastanede yattıkları süre boyunca en az bir sepsis atağı geçirerek sepsis riskini artırır. Kardiyovasküler kollapsa yol açan sepsis, mortalite oranlarının önemli ölçüde artmasına neden olur. Yenidoğanlarda klinik belirtilerin spesifik olmaması nedeniyle yaşamsal belirtilerde anormallikler gelişene kadar tanı gecikmesi riski ile karşı karşıyadırlar (47). Bu alandaki büyük araştırmalara ve klinik ilerlemelere rağmen hala tanıda gecikmeler olmakta ve bu da tedavi yönetimini güçleştirmektedir (79). Yenidoğanlarda sepsis, etkene karşı sistemik inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak dokulara veya kan dolaşımına patojen istilasını takiben, bağışıklık hücreleri, sitokinleri, kemokinleri ve diğer inflamatuvar mediatörlerinin salınmasıyla giderek bir sendroma yol açan bir sinyal kaskadına neden olmaktadır. Kısmen otonom sinir sisteminin aracılık ettiği sepsise yanıt, vücut sıcaklığında, solunum yolunda ve oksijenasyonda, kalp hızı özelliklerinde ve kan basıncında değişikliklerle kendini gösterir. Bu belirtiler sepsisin başlangıç evrelerinde silik, ileri evrelerde şiddetli olabilir (80). Çalışmamızda 2019 ile 2021 tarihleri arasında sepsis tanısı alarak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda izlenen vital bulgular, hematolojik değişiklikler, kardiyovasküler değişiklikler ve vazoaktif ilaç ihtiyacının değerlendirilmesi planlanmıştır.

Yenidoğanda sepsis erkek kız oranına bakıldığında erkeklerde 4 kat daha fazla sepsis izlenmektedir ve cinsiyete bağlı bir yatkınlık olabileceği düşünülmektedir (38). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda neonatal sepsis kız cinsiyete oranla erkek cinsiyette daha fazla izlenmektedir. Gümüş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sepsisli yenidoğanlarda erkek/kız oranı 1,54 (81), Du ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1,6 (82)

olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 146 sepsisli yenidoğanın 57'si kız, 89'u erkek idi. Erkek/kız oranı yaklaşık olarak 1,56 olarak saptanmış ve literatürle uyumlu bulunmuştur.

Yenidoğan sepsisinde maternal ve neonatal çok sayıda risk faktörü vardır, en önemli risk faktörlerinden biri prematürite ve düşük doğum ağırlığıdır. Prematüre yenidoğanlar, enfeksiyonlara herhangi bir yaştaki çocuktan daha duyarlıdır. Antikorların transplental geçişi ikinci trimesterde başlar ve maksimum hızına üçüncü trimesterde ulaşır. IgA doğumdan sonra kolostrumdan sağlanırken, endojen IgG üretimi ancak yaşamın 3. ayında üretilmeye başlar ve 5-6 yaşlarında erişkin seviyesine ulaşır. Bu bilgiler ışığında neonatal sepsis için düşük doğum ağırlığı ve prematürite önemli predispozan faktördür, risk 3-10 kat artmıştır. Özellikle düşük doğum ağırlıklı prematüre yenidoğanların hayatta kalma oranlarının artışı, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uzun süre yatmaları ve sıklıkla maruz kaldıkları invaziv prosedürler sepsis riskini daha da arttırmaktadır (17,21, 23). Du ve arkadaşlarının (82), Abid ve arkadaşlarının (83), Dilli ve arkadaşlarının (84), yapmış olduğu çalışmalarda doğum kilosu açısından septik grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmış, kontrol grubunun doğum kilosu septik gruba göre belirgin yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak doğum haftası ($p<0,001$) ve doğum kilosu ($p<0,001$) hasta grubunda olan bebeklerde sağlıklı bebeklere göre anlamlı daha düşük bulundu.

Sepsis tanı zamanı açısından değerlendirildiğinde Aygün ve ark. (85)'nin yaptıkları çalışmada erken neonatal sepsis %70, geç neonatal sepsis %30 oranında bulmuşlardır. Yorulmaz ve ark. (51) yaptıkları çalışmada hastaların %76,8' i erken sepsis, %23,2'si geç sepsis olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda 146 neonatal sepsisli hastanın %62,3'ü erken neonatal sepsis tanısı alırken %24'ü geç neonatal sepsis, %13,7'si çok geç neonatal sepsis tanısı almıştır. Literatürle uyumlu olarak bizim hastalarımızda erken neonatal sepsis sayısı daha fazla bulunmuştur.

Yenidoğan sepsisinin erken teşhisi, zamanında tedavi için zorunlu ön koşuldur. Kültürde mikroorganizmanın izolasyonu kesin tanı için altın standart olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, pozitif kültürlerin doğrulanması günler gerektirir ve kültür yönteminin duyarlılığı sıklıkla düşüktür (82). Ölümcül menenjit, pnömoni ve hatta yaygın bakteriyel enfeksiyonda bile kültür negatif olabilmektedir (84). Dünyada sepsis için yapılan çalışmalarda kültür pozitifliği %17-80 oranında bildirilirken ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %8,8 ile %66,7 arasında değiştiği bildirilmiştir (86, 87, 88). Yorulmaz ve ark. (50) yaptıkları çalışmada kan kültüründe üreme oranını

%7,97bulmuşlardır. Khair ve ark.(90) kültür pozitiflik oranını %12, Manucha ve arkadaşları (90) %14,Chacko ve ark.(39) %43bulmuştur.Bizim çalışmamızdakan kültür pozitifliği %19 olarak tespit edilmiştir. Bu gecikme ve belirsizlik nedeniyle, tüm şüpheli yenidoğanlara geniş spektrumlu antibiyotikler uygulanmaktadır. Bu hassas popülasyonda antibiyotiklere gereksiz yere maruz kalma sorunu devam etmekte ve ilaca dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (82).

Sepsisli yenidoğanları doğru bir şekilde tanımlamak için hızlı sonuç vermesi nedeniyle akut faz reaktanlarının, hematolojik parametrelerin ve sitokinlerin tanısal doğruluğunun araştırıldığı birçok çalışma vardır (82,91). CRP, bir akut faz proteinidir ve neonatal sepsis tanısı için en sık kullanılan laboratuvar testlerinden biridir, ancak enfeksiyonun başlamasından sonra önemli ölçüde değişmesi 10-12 saat sürer, sepsisin erken evresinde daha az duyarlı bir belirteçtir (92).CRP'nin sentez yeri hepatositlerdir ve sentezi sitokinler tarafından uyarılır, önemli uyarıcı sitokinler IL-1,IL-6 ve TNF- α 'dır.CRP'nin yarı ömrü 5-7 saattir. Semptomların başlamasından 24 ila 48 saat sonra seri ölçümü neonatal sepsis duyarlılığını arttırmaktadır ve antibiyotik tedavisine yanıtın izlenmesinde seri CRP ölçümleri kullanılmaktadır. CRP'nin seri normal değerleri, neonatal sepsisin olmadığını güçlü bir işaretidir ve antibiyotikleri durdurmak için kılavuz olarak kullanılabilir. Mekonyum aspirasyonu, respiratuvar distres sendromu, perinatal asfiksi, maternal ateş, erken membran rüptürü ve intraventriküler kanama gibi enfeksiyondışı nedenler de CRP artışına yol açtığından özgünlüğü azalmaktadır (93). 37 çalışmayı içeren bir meta-analizde, CRP'nin duyarlılıkta büyük değişkenliğe sahip olduğunu (%30-80), 24 ve 48 saat sonra artan bir duyarlılık ve özgüllük gösterdiğini göstermiştir (%83-100) (93).Haque, neonatal sepsis tanısı için CRP'nin eşik değerini 10 mg/l olarak önermiştir (95).

SepsisteC-reaktif protein (CRP), en çok çalışılan biyobelirteç olup, serum CRP konsantrasyonları, bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak 10 ila 12 saat içinde yükselir ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösteren konsantrasyonlara 36-48 saat sonra zirve yaparak ulaşır (96).Enfeksiyona yanıt olarak C-reaktif protein (CRP) seviyesi belirgin şekilde arttığından ve artışın büyüklüğü enfeksiyonun ciddiyeti ile korele olabileceğinden, CRP seviyelerinin prognostik değeri birçok hastalıkta araştırılmıştır (97).Gradel (98) ve arkadaşlarının, Chalmers(99) ve arkadaşlarının, Kim(97) ve arkadaşlarınınıyaptıkları çalışmalarda CRP seviyelerindeki artış ile enfeksiyonun şiddetinin orantılı olabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak inotrop almayan, tekli alan ve çoklu inotrop alan hasta gruplar

karşılaştırıldığında maksimum CRP değerleri inotrop almayan grupta ortalama 56,1 mg/dl, tekli inotrop alan grupta ortalama 74,9 mg/dl ve çoklu inotrop alan grupta ortalama 91,7 mg/dl olarak gözlenmiştir.

Yenidoğan sepsisi ile ilgili tanıya yönelik yapılan birçok çalışmada tam kan sayımına da bakılmıştır. Sepsis sırasında lökosit ve trombositler diğer parametrelere göre daha sık etkilenir (51). Tek başına wbc'nin neonatal sepsis açısından değerlendirmede duyarlılığı özgünlüğü düşüktür ve güvenilir bir gösterge değildir. CRP ile birlikte değerlendirildiğinde tanısal doğruluk oranı artmaktadır. Anormal wbc sayısı, sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun en erken belirtilerinden biridir. Lökopeni veya lökositoz ile karakterizedir. Neonatal sepsiste wbc anormallikleri izlenmekle birlikte wbc değerini etkileyen bebeğin gestasyonel haftası, kan örneğinin alınma zamanı ve yeri (venöz, kapiller, arteriyel) ve enfeksiyon harici nedenlerle yükselebilmesi nedeniyle sepsisin diğer tanı kriterleri ile birlikte değerlendirilmelidir (100). Neonatal sepsis tanısını dışlamak için < 5.000 ila $7500 /\text{mm}^3$ toplam lökosit sayısı kullanılabilir. Birçok enfekte yenidoğan daha yüksek sayılara sahip olabilir. Bununla birlikte, özgüllüğü %91 kadar yüksek olmasına rağmen, düşük bir lökosit sayısının duyarlılığı %29'dur (53). Yaştan bağımsız olarak değerlendirildiğinde, $20.000/\text{mm}^3$ 'ten fazla bir WBC veya $5.000/\text{mm}^3$ den daha az bir değer sepsis için risk altındaki bebekleri tanımlar (101). Birçok sepsis tarama protokolünde WBC üst limiti $30.000-40.000/\text{mm}^3$ olarak belirlenmiştir. Bununla beraber sepsis tanılı olguların üçte birinde lökositoz saptanmadığı dikkat çekmektedir (12). Bizim çalışmamızda WBC sayısında sepsis grubunda anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,087$). Dilli ve arkadaşlarının (84) 2009 yılında yaptığı, Du ve arkadaşlarının (82), 2013 yılında yaptığı çalışmada sepsis hastalarında nötrofil sayısını daha yüksek saptamıştır. Akkeçeci ve arkadaşlarının (102) neonatal sepsis hastalarında hematolojik parametrelerin tanısal değerini araştırmaya yönelik yaptığı çalışmada sepsis grubunda nötrofil sayısı yüksek iken, lenfosit ve trombosit sayısı daha düşük bulunmuştur. Zahorec (103) çalışmasında, nötrofil ve lenfosit sayımlarında, immün sistemin cerrahi strese, sistemik inflamasyona veya sepsise olan cevabı olarak ortaya çıktığını ve nötrofili derecesi ile lenfopeni ve hastalık şiddeti arasında bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda beyaz küre sayısı hasta grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmemişken hasta grupta mutlak nötrofil sayısı anlamlı olarak daha yüksek, lenfosit sayısı ise daha düşük izlenmiştir ($p<0,001$). Çoklu inotrop ihtiyacı olan grupta lenfosit sayısının diğer

gruplara göre anlamlı düşük izlenmesi hastalık şiddeti ile lenfopeninin ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Yenidoğan enfeksiyonları sırasında trombosit sayısında azalmaya yol açan yollar temel olarak abartılı tüketimi ve bozulmuş üretimi içerir. Endotel hasarı ile aktive olan trombositlerin retiküloendotelyal uzaklaştırılması ile artar. Neonatal trombositopeni genellikle sepsisin ciddiyetinin ek bir belirteci olarak kabul edilir ve sepsis ilişkili mortalitenin güçlü bir göstergesidir (51). Manucha ve arkadaşları (90) ve Dilli ve arkadaşlarının (84) yaptığı çalışmada trombosit sayısı sepsis grubunda daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda literatürle paralel olarak platelet değerleri hasta bebeklerde anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir ($p<0,01$). Ayrıca çoklu inotrop ihtiyacı olan grupta trombosit sayısının diğer gruplara göre anlamlı düşük izlenmesi hastalık şiddeti ile trombositopeninin ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Yenidoğanlarda klinik belirtilerin spesifik olmaması nedeniyle yaşamsal belirtilerde anormallikler gelişene kadar tanı gecikmesi riski ile karşı karşıyadırlar (47). Bu alandaki büyük araştırmalara ve klinik ilerlemelere rağmen hala tanı gecikmeler olmakta ve bu da tedavi yönetimini güçleştirmektedir (79). Sepsisin mutlak tanı kriteri olan kan kültürünün bütün septik yenidoğanlarda sağlanamaması ve sonuçlarının 24-72 saatte sonuçlanması, zaten bağışıklık sistemi gelişmemiş olan yenidoğanlarda tanı ve tedavinin acil olması gerekliliği nedeniyle hızlı ve doğru tanı yöntemlerinin geliştirilmesine odaklanılmıştır (104). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, kalp hızı, solunum hızı, kan basıncı, oksijen saturasyonu, vücut ısısı özellikle kritik hastalarda daha sık olmak üzere sürekli olarak izlenen yaşamsal belirtilerdir. Yenidoğanlarda yapılan son çalışmalar, monitörde kaydedilen sürekli yaşamsal belirti eğilimlerinin analizinin, yaklaşan klinik bozulmayı veya sepsis gibi bir hastalığı ve ayrıca uzun vadeli nörolojik veya solunumsal sonuçları öngörebilir (105). Çalışmamızdaki amaçlardan biri vital bulgu izleminin neonatal sepsiste tanıya olan katkılarını incelemektir.

Yenidoğanların hayati belirtileri, özellikle erken doğanlar için sepsis ortamında her iki yönde de değişebilir. Hipotermi veya ateş, apne veya takipne ve bradikardi veya taşikardi ile ortaya çıkabilirler (80).

Patojen endotoksinler, sitokinler ve diğer bağışıklık modülatörleri, otonom sinir sistemi aktivasyonunu tetikler. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile katekolamin salınımı gerçekleşir. Norepinefrin, sinüs düğümündeki adrenerjik reseptörlere bağlanır ve iyon kanalı modifikasyonları, daha kısa aksiyon potansiyeli süresi ve daha hızlı bir kalp hızı ile sonuçlanır. Ayrıca, endotel hasarı ve kılcal sızıntı nedeniyle intravasküler

hacim azalması da taşikardiye neden olabilir. Azalan preload, kalp debisini sürdürmek için kalp hızında telafi edici bir artışa yol açar. Yenidoğan kalbi azalmış elastikiyete ve sol ventrikül kas kütesine sahiptir, bu da kalp debisini korumak için atım hacmini artırma kabiliyetini azaltmaktadır. Sepsiste taşikardi yeterli diyastolik dolumu önleyebilir ve bu da miyokardiyal iskemi ve işlev bozukluğuna yol açabilir. Parasempatik sinir sistemi ise patojenleri veya inflamasyonu algılamak için hızla çalışır, beyin sapına anti-inflamatuar yolları aktive etmek için sinyaller gönderir ve inflamatuvar yanıtta bir refleks olarak sitokin sentezini inhibe etmek için asetilkolin salınımını işaret eder. Sinüs düğümündeki asetilkolin, bu süreyi yavaşlatır, bu nedenle kalp atış hızını yavaşlatır. Sepsisli yenidoğanlarda, muhtemelen kolinerjik anti-inflamatuar yanıtın bir parçası olarak vagus sinirinin etkisine bağlı olarak kalp hızında geçici, tekrarlayan yavaşlamalar meydana gelir. Sonuç olarak, sepsiste kalp hızı değişikliklerinin klinik sonuçları kalıcı taşikardi, kalp hızı değişkenliğinde azalma ve tekrarlayan, geçici bradikardi nöbetleri yenidoğan yoğunbakım hastalarında sepsisin erken belirteçleri olabilir (80).

Literatürde yenidoğan sepsisini erken tanımak adına kalp hızı değişkenliğinin ve vital bulguların izlendiği çalışmalar yapılmıştır. Kalp hızı, birçok klinisyenin hastalarda kötüleşmenin erken bir belirteci olarak kullandığı kolayca elde edilebilen bir parametredir. Kalp atış hızı otonom sinir sistemi (sempatik ve parasempatik sistem) tarafından düzenlenir ve otonom sinir sistemi disfonksiyonu sepsiste izlenebilir (104,106). Yapıcıoğlu ve arkadaşlarının (106) 2014 yılında yayınlanan çalışmasında sepsis grubundaki hastalarda hayati bulgulardan maksimum ortalama kalp atım hızı, anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Nguyen ve arkadaşları (107) 2017 yılında yayınlanan çalışmalarında erken başlangıçlı neonatal sepsis, ölçülen yüksek ortalama kalp hızı ve düşük adaptasyon eğilimi ile ilişkilendirildi. Bohanon ve arkadaşlarının (108) 2015 yılında yayınlanan çalışmasında kalp hızı analizi, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında septik yenidoğanlarda kalp hızında önemli bir artış ortaya çıkardı. Bu çalışmada sepsisin ilk birkaç saatinde yenidoğanın yeterli perfüzyon basıncını, kontraktilitede bir artış yoluyla değil, kalp hızında artış yoluyla sürdürdüğü görülmüştür. Bizim çalışmamızda septik hasta grubunda kalp hızı anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir ($p < 0,001$). Bu durum literatürle uyumlu olarak taşikardinin sepsiste izlenebilen bir bulgu olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda yenidoğanlar sepsis döneminde değerlendirilmiş olup hastanın septik hale gelmesinden önceki saatler ile

ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır ve bu sonuçlar daha erken tanı ve tedaviye olanak sağlayarak morbidite ve mortalitenin azalmasına neden olabilir.

Yenidoğan sepsisinde hipotansiyon, kardiyak preloadın azalması, miyokardiyal kontraktilitenin bozulması veya kardiyak afterloadı değiştiren sistemik vasküler dirençteki değişiklikler nedeniyle oluşur. İmmün hücre aktivasyonu, sitotoksik sitokinler veya oksidatifmoleküllerin neden olduğu endotelial hasarı takiben intravasküler hacim azalması meydana gelir. Kalp dolum süresini ve atım hacmini azaltan sepsis ile ilişkili taşikardide kardiyak output daha fazla tehlikeye girebilir. Sepsiste zayıf perfüzyon, dolaşım kollapsı ile sonuçlanan bir kısır döngüye yol açan kasılmayı etkileyen asidoz ve miyokard iskemisine de katkıda bulunur. Diğer endojen araçlar da sepsiste hipotansiyona katkıda bulunur. Endotelial nitrik oksit sentaz tarafından tetiklenen, indüklenebilir nitrik oksit sentaz tarafından üretilen nitrik oksit, septik şoku kolaylaştırır. Prostanoidler (prostaglandinler ve tromboksanlar) sepsis sırasında artar ve hipotansiyona katkıda bulunan güçlü vazodilatör özelliklere sahiptir. Ayrıca özellikle preterm yenidoğanlarda göreceli adrenal yetmezlik nedeniyle ayrıca kan basıncı düşüklüğü izlenebilir (80).

Fahmey ve arkadaşlarının (4) 2018 yılında yayınlanan çalışmasında septik yenidoğanlarda ortalama kan basıncı belirgin daha düşük izlendi. Bizim çalışmamızda septik grupta sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı minimum değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin düşük izlendi. Ancak çalışmamızda septik grup ve kontrol grubuyla gestasyonel hafta açısından fark izlendiğinden farkın hafta farkı mı yoksa sepsise bağlı bir farktan mı oluştuğu konusunda dezavantaj oluşturmuştur. Bu nedenle gestasyonel haftasına göre tansiyon verileri değerlendirilen hasta grubumuzda 55 hastada hipotansiyon izlendi. Sepsis dışı nedenlerle takip edilen grupta ise hipotansiyon izlenmedi. Ayrıca hasta grupta vazodilatör ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar değerlendirildiğinde vazodilatör ilaç ihtiyacı olan grupta sistolik, diyastolik ve ortalama tansiyonun anlamlı şekilde düşük olduğu izlenmiştir. Çoklu inotrop ihtiyacı olan grupta minimum diyastolik tansiyon açısından anlamlı farklılık oluşu sepsisin yol açtığı düşük SVR ile uyumlu bir bulgudur.

Sepsisli yenidoğanlar sıklıkla hem hipoglisemi hem de hiperglisemi olmak üzere glukoz metabolizmasında bozukluklar gösterirler, özellikle hiperglisemi, erken doğmuş bebeklerde geç başlangıçlı sepsisin hiperinflamatuvar hücrelerde artan glikoliz nedeniyle önemli bir erken belirtisi olabilir (109). Bjerkhaug ve arkadaşlarının yaptığı birçok çalışmayı değerlendirdiği analizde hiperglisemiye tüm çalışmalarda görmüşlerdir. Bizim

çalışmamızda sepsisli hasta grubunda maksimum kan şekeri ölçümü anlamlı olarak yüksek, minimum kan şekeri ölçümleri anlamlı olarak düşük ölçülmüştür. Çoklu inotrop ihtiyacı olan grupta maksimum kan şekeri ölçümünün diğer gruplara göre anlamlı yüksek izlenmesi hastalık şiddeti ile hipergliseminin ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Ateş ve hipotermi, normal konak savunma mekanizmalarının bir parçasıdır ve her ikisi de hem yarar hem de zarar potansiyeli olan iki ucu keskin kılıçlardır. Ateş, lökosit fonksiyonunu ve konak savunmasının diğer yönlerini artırır, ancak aynı zamanda metabolik hızı yükseltir ve akciğer ve beyin gibi dokularda ikincil hasara yol açabilir. Tersine, hipotermi, genellikle, enfeksiyona uyumsuz bir yanıt olarak düşünülür, ancak aynı zamanda metabolik hızı düşürür ve bazı ortamlarda doku koruyucu özelliklere sahiptir. Dail ve arkadaşları sepsisin bir göstergesi olarak vücut ısını takip ettikleri çalışmalar yapmışlardır gözlemsel çalışmalar, bu sıcaklık farkının, muhtemelen olgunlaşmamış otonomik kontrol nedeniyle erken doğan bebeklerde daha sık meydana geldiğini göstermektedir (80,110). Çalışmamızda hasta grubun maksimum vücut ısısı kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuşken, minimum vücut ısısı da anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Sepsis tanı anı ve tedavi süreci dinamik bir süreçtir. Klinisyen için zorluk, hasta, bir aşamadan diğer aşamaya fark edilemeden geçebileceğinden, hastanın herhangi bir anda bulunduğu aşamayı doğru tanımlamak önemlidir (111). Özellikle yenidoğan sepsisinde hemodinamik bozulmanın hızlı olabilmesi ve en çok etkilenen organlardan birinin kalp olması nedeniyle yatak başı ekokardiyografi ile kardiyak değerlendirme önemlidir. Ekokardiyografi, yalnızca klinik belirtilere güvenmek yerine kardiyovasküler uygulama hakkında gerçek zamanlı veriler verir, neonatal sepsis sırasında miyokard fonksiyonunu değerlendirmek için güvenilir ve kullanışlı bir araçtır.

Sepsis sırasında olumsuz sonuçlara yol açan altta yatan mekanizmalardan biri, dolaşım yetmezliği dönemlerinde doku iskemisidir. Erken doğmuş bebeklerde sepsis sırasındaki hemodinamik değişiklikler tam olarak anlaşılmadığından ve bu küçük bebeklerde invaziv hemodinamik izleme seçenekleri sınırlı olduğundan, sepsisli erken doğmuş bebeklerde dolaşım yetmezliği tanısı özellikle zordur. Doppler ekokardiyografi, hem erken hem de geç başlangıçlı sepsisi olan erken doğmuş bebeklerde kalp debisini değerlendirmek için giderek daha fazla kullanılan bir araçtır. Sepsis sırasındaki hemodinamik değişiklikler hakkında daha fazla bilgi, dolaşım yetmezliği sırasında tedavi seçeneklerine rehberlik etmeye yardımcı olabilir. Doku oksijen dağıtımını ve

tüketimini sürekli olarak değerlendirmek için invaziv olmayan bir yöntem, yakın kızılötesi spektroskopidir (NIRS). NIRS ile, alttaki dokunun venöz ağırlıklı oksijen saturasyonunu yansıtan bölgesel doku oksijen saturasyonu ölçülebilir(112).

Gelecekte, fonksiyonel ekokardiyografi (FE) ve yakın kızılötesi spektroskopi (NIRS) gibi izleme teknikleri, septik şok yönetimini optimize etmek için fizyolojik veriler sağlayabilir.

Neonatal sepsiste miyokard disfonksiyonunu araştırma ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve literatürde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (4,108). Yenidoğanda kardiyovasküler fonksiyon esas olarak ekokardiyografi ile değerlendirilir.

Klinisyenlerin sıklıkla güvendiği kalp hızı, kan basıncı ve kapiller dolum zamanı gibi klinik belirtiler, sistemik kan akımı ve organ perfüzyonunun yeterliliği konusunda sınırlı bilgi sağlar. Bu nedenle sepsis şüphesi olan hastayı ekokardiyografik olarak kardiyovasküler fonksiyonunu incelemek önemlidir (113).

Yenidoğan döneminde, sol ventrikül miyokardı afterload'daki değişikliklere oldukça duyarlıdır. Yenidoğan kalbi, miyositlerin hacmine kıyasla yüksek bir kolajen içeriğine ve yenidoğanlarda sert, daha az uyumlu bir kalp sağlayan artan tip I kolajen/tip III kolajen oranına sahiptir. Tip I kollajen sertliği sağlarken, tip III kollajen elastikiyeti sağlar. Bu fizyolojik anormallikler, yenidoğan kalbini sepsiste atım hacmini veya kardiyak kontraktiletiyi artırma konusunda daha az yetenekli hale getirir. Sepsisli yenidoğanlarda miyokardiyal disfonksiyonun ortaya çıkması kötü sonuçlarla ilişkilidir. Yenidoğan sepsisinin seyri sırasında sitokinlerin salınımı ve ilişkili hipoksi ve asidoz, kalıcı pulmoner hipertansiyon gelişimine ve ardından sağ ventrikül yetmezliğine neden olabilir. Kardiyovasküler disfonksiyon, dokulara oksijen sunumunda azalmaya ve nihayetinde çoklu organ yetmezliğine yol açar. Neonatal ekokardiyografi gerçek zamanlı olarak sepsis ile ilişkili kardiyovasküler disfonksiyonun ve kritik yenidoğanın hemodinamik değerlendirmesi konusunda tanı ve tedavi müdahalelerinin yönetimini destekler (4).

Kardiyak boşlukların çaplarının ölçülmesi, kalbin sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi ekokardiyografik incelemenin temel amaçlarından. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu miyokardın kontraktilesi, preload, afterload ve kalp hızının karmaşık ilişkilerinin bir sonucudur. Preload, ventrikülün diyastol sonu volümüdür. Afterload ise, sistolde miyokard liflerinin kısalmasına karşı olan dirençtir. Kalp hızı, diyastolik dolum zamanını değiştirerek sistolik fonksiyonu etkiler. Bu nedenle, kalp hızı artışı kalbin diyastolik doluş zamanını kısaltır. Sol ventrikül atım hacmi, sistolde

aortaya atılan kan hacmidir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül atım hacminin diyastol sonu volüme oranıdır. Fraksiyonel kısalma (FK), her bir sol ventrikül kontraksiyonunda sol ventrikül çaplarının değişim yüzdesidir (114).

Yenidoğan yoğunbakımlarda sepsis hastalarına yatak başı yapılmış ekokardiyografi çalışmaları ile ilgili çalışmalar vardır. Özetle bu çalışmalarda yenidoğanlarda düşük venöz dönüş ve düşük sistemik vasküler direnç (SVR) ile karakterize sıcak şok fizyolojisi görülmüştür. Septik hastalar ayrıca hem sağ hem sol ventrikül için düşük diyastolik performans gösterirler. Sistolik performans ile ilgili bulgular daha belirsizdir. Alzahrani ve arkadaşlarının (115) yaptığı çalışmada sistolik fonksiyonun göstergeleri olan (ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu) nu hafifçe düşük bulmuştur fakat yine de normal aralıktadır. Saini ve arkadaşlarının (116) yaptığı çalışmada sistolik fonksiyonlarda yani EF de fark bulunmamıştır (63).

Tomerak ve arkadaşları (113) 2012 yılında, Fahmey ve arkadaşları (4) 2018 yılında yenidoğan sepsisi sırasında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu göstermiştir, sol ventrikül sistolik fonksiyonunda ise sağlıklı grup ile anlamlı fark izlenmemiştir. Mohamed ve arkadaşları (106) da 2021 yılında neonatal sepsiste sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu göstermiştir. Mohamed ve arkadaşlarının (117) yaptığı çalışmada septik hasta grubunda EF ve KF açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak septik ve kontrol grubu arasında EF ve KF değerlerinde anlamlı fark izlenmedi. EF'nin düşük saptanmaması tedavi sürecinde kardiyovasküler desteğin erken başlanmasına ve hastaların sıcak şok aşamasında değerlendirilmesine bağlı olduğu düşünüldü.

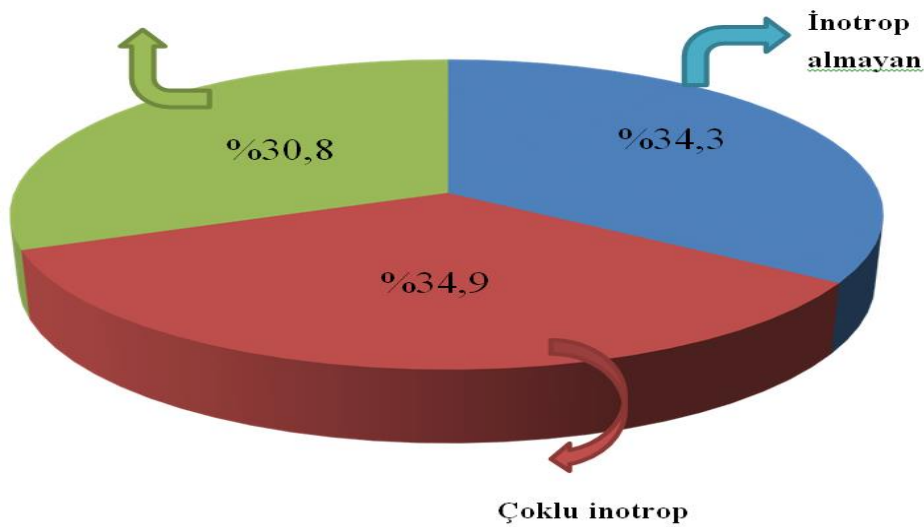
Huang ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı sepsisin yol açtığı sistolik ve diyastolik kardiyak disfonksiyon ile ilgili ekokardiyografik bulgulara EF, KF ve sol ventrikül diyastol sonu çap düşük bulunurken, sol ventrikül sistolik sonu çap yüksek bulunmuş (118).

Cavazzoni ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı LV dilatasyon fenotipini tanımladıkları çalışmada sepsisteki farelerden LV dilatasyonu geliştirebilenlerin daha iyi kardiyovasküler performansa sahip olduğu görülmüştür. Sepsiste oluşan periferik vazodilatasyona bağlı kardiyak outputun azalması sıvı resüsitasyonu ile artırılabilir. Ancak bazı hastalarda geri dönüşümlü olduğu düşünülen bozulmuş kontraktilite gelişir. Bu çalışmayla azalmış kontraktilite olsa dahi atım hacminin korunduğu LV dilatasyonu ciddi sepsisli hastalarda önemli bir adaptif mekanizma olduğu düşünülmüştür. Sol ventrikül dilatasyonu geliştiren hayvanlar hemodinamiği

iyileştirmiş ve sağkalımı iyileştirmiştir. Bu bulgular, sepsis kaynaklı miyokardiyal disfonksiyonun karmaşıklığını daha fazla değerlendirmemiz gerektiğini öne sürmüştür. Sepsise bağlı miyokard disfonksiyonu (azalmış kontraktilite) olan hastalardaventriküler diyastol sonu hacmini artırma yeteneğinin atım hacmini korumak veya iyileştirmek için anahtar bir mekanizma olduğunu düşündürür. Bu çalışmada EF ve sol ventrikül diyastol sonu çap seri değerlendirmelerle ölçülmüştür. Seri incelemeler kullanmayan çalışmaların zaman içinde ventrikül çapındaki değişiklikleri yakalama olasılığı daha düşüktür. Klinik sepsisin erken evrelerinde, agresifsıvı resüsitasyonundan önce, hastalar sıklıkla küçük ventriküller ve düşük kalp debisi ile azalmış intravasküler hacimlere sahiptir. Sol ventrikül genişlemesi yalnızca agresif sıvı resüsitasyonundan sonra ortaya çıkabilir. Bu nedenle erken dönemde değerlendirilen çalışmaların ventriküler dilatasyonun karakterize edilmesinde belirli zorluklara sahip olması beklenebilir(119).

Bizim çalışmamızda neonatal sepsis tanılı hasta grupta sol ventrikül sistolik çapı z skorunun daha düşük bulunması kalbin sepsis döneminde hiperaktif olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Sol ventrikül diastolik çap z skorunun daha düşük bulunması ise taşikardiye bağlı dolum süresinin azalmasına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsis döneminde kalp hızını kontrol edebilmek kardiyak outputu iyileştirebilir. Ekokardiyografi ile sepsiste kardiyak fonksiyonları daha iyi anlamamızı sağlayacak daha fazla daha seri ölçümlerle değerlendirmelerin yapıldığı çalışmalar olması gerektiği düşüncesindeyiz.

Tekli inotrop



Şekil 3: İnotrop ihtiyacına göre hasta yüzdesi

Sepsiste dolaşım bozukluğunun vasküler tonusun düzensizliğinden mi yoksa yetersiz kalp debisinden mi kaynaklandığını belirlememiz gerekir. Sepsiste işimizi zorlaştıran hem miyokard disfonksiyonu olabilmesi, hem de vazodilatasyon olmasıdır(61).

Sıcak şok da vazodilatasyon ile daha düşük sistemik vasküler direnç ve üçüncü boşluk hacim kayıplarına kardiyovasküler sistem, kalp atış hızını arttırarak uyum sağlar ve yüksek doku taleplerini karşılamak için hiperdinamik hale gelir.Bu miyokardiyal oksijen ihtiyacını arttırır ve sistolik disfonksiyona (soğuk şok) neden olabilir.Bununla birlikte, soğuk şok başlangıçta da görülebilir.Soğuk şok da vazokonstriksiyon, yüksek sistemik vasküler direnç ve bozulmuş miyokard performansı vardır.Sıcak şok aşamasında kardiyovasküler destek açısından vazokonstriktif etkileri olan dopamin, norepinefrin,vazopressin gibi ajanlar uygun başlangıç tedavileridir.Soğuk şok aşamasında dobutamin ve epinefrin gibi inotropik etkileri ön planda olan ajanlar seğilmelidir.Bazı hastalarda inatçı hemodinamik instabilitede adrenal yetersizlik açısından hidrokortizon düşünölmelidir(60).

Vazoregulator değişiklikler, belirgin şokun spesifik kanıtlarından önce ortaya çıkabileceğinden, bu vazoregulator değişiklikler septik şok için erken müdahaleyi kolaylaştıracaktır. Soğuk ve sıcak şok ayrımı muayenede kapiller dolum zamanı, soğuk ve yavaşca ekstremiteler, idrar çıkışı takibi ile anlaşılabilir(120).Bizim çalışmamızdahipotansiyon, taşikardi, bradikardi veya nabız düzensizliği, oligüri, periferik perfüzyonda bozulma, kapiller dolum zamanında uzama gibi klinik kardiyovasküler bulgulardan en az iki değerlendirme gibi kriterler izlenerek inotrop başlanma kararı alındığı göröldü ve sepsis döneminde ekokardiyografi yapılarak hemodinamik değerlendirmeye katkı sağlanmıştı. Hasta grubumuz vital bulguları hemşire gözlemlerinden incelendi kardiyovasküler sistem bulguları açısından incelendiğinde 55 hastada hipotansiyon, 47 hastada taşikardi, bradikardi veya ritm düzensizliği, 65 hastada periferik perfüzyon bozukluğu veya kapiller dolum zamanında uzama, 8 hastada oligüri izlendi. Hastalar sepsis döneminde ekokardiyografi ile değerlendirildi. Dolaşım bozukluğu olan septik hastalarda vasküler tonusun düzensizliğinden mi yoksa yetersiz kalp debisinden mi kaynaklandığını belirlememizde ve inotrop seçiminde fayda sağladı. Hastalarımızın yaklaşık %30,8'indetekli inotrop ihtiyacı olurken, yaklaşık 34,9 'ında ise çoklu inotrop ihtiyacı olmuştur.Hasta grubumuzda inotrop ihtiyacı olmayan grupta exitus olmazken, tekli inotrop ihtiyacı olan grupta 2 hasta, çoklu inotrop ihtiyacı olan grupta 24 hasta exitus ile

sonuçlanmıştır.Yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde sepsis şüphesi olan hangi hastaya ne zaman hangi inotrop başlanacağı ile ilgili çalışmalarda görüş birliği olması adına yeni ve daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.Ayrıca, ekokardiyografinin gerçek zamanlı sepsis ile ilişkili kardiyovasküler disfonksiyonun ve kritik yenidoğanın değerlendirilmesi konusunda tanı ve tedaviye müdahalede yardımcı olması nedeniyle yatak başı ekokardiyografi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Araştırma ile ilgili veriler incelendiğinde şu sonuçlaravarılmıştır:

1. Çalışmamızda hipotansiyon, taşikardi, bradikardi veya nabız düzensizliği, oligüri, periferik perfüzyonda bozulma, kapiller dolum zamanında uzama gibi klinik kardiyovasküler bulgulardan en az iki değerlendirme gibi kriterler izlenerek inotrop başlanma kararı alındığı görüldü. Hasta grubumuz kardiyovasküler sistem bulguları açısından incelendiğinde 55 hastada hipotansiyon, 47 hastada taşikardi, bradikardi veya ritm düzensizliği, 65 hastada periferik perfüzyon bozukluğu veya kapiller dolum zamanında uzama, 8 hastada oligüri izlendi. 146 hastanın 96'sında inotrop ihtiyacı olmuştur, 45 hasta tekli inotrop alırken, 51 hastada çoklu inotrop ihtiyacı olmuştur. Neonatal sepsisin saatler içinde şoka ilerleyebilen hızlı ve dinamik bir süreç oluşu göz önünde bulundurulacak olursa yenidoğanda fonksiyonel yatakbaşı ekokardiyografinin günümüz şartlarında hızlı ulaşılabilir olmaması nedeniyle hastanın kardiyovasküler bulgularının takibinin önemiçalışmamızda görülmüştür.

Tablo 19: Hasta grubunun kardiyovasküler sistem bulguları

Hipotansiyon	55 (%37,6)
Taşikardi,bradikardi veya ritm düzensizliği	47 (%32,1)
Periferik perfüzyon bozukluğu ve kapiller dolum zamanında uzama, Ciltte alacalı renk değişimi (kutis marmaratus)	65(%44,5)
Oligüri	8(%5,4)

2. Çalışmamızda 146 neonatal sepsishastası vesepsis dışı nedenlerle takip edilen87 yenidoğan incelendi. Sepsis tanısı alan 146 hastanın 89'u (% 61) erkek, 57'si (% 39) kız ve 87 kontrol grubunun 39'u (% 44,8) erkek, 48'i (%55,2) kız idi. Hasta grupta E/K:1.56 kontrol grubunda E/K:0,81 bulundu. Sepsis grubunda erkek cinsiyetin oranının göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.
3. Doğum haftası ($p<0,001$) ve doğum kilosu ($p<0,001$) hasta grupta olan yenidoğanlarda sepsis dışı nedenlerle takip edilen gruba göre anlamlı daha düşük bulunmuştur.
4. Hasta grubunda yer alan yenidoğanlar ortalama $12,7\pm 21,0$ günde sepsise girdikleri tespit edildi,hastaların91'i erken neonatal sepsis yani 7 günve daha

öncesinde sepsis geçirirken, 35'i geç neonatal sepsis yani 7 gün-30 gün arasında, 20'si ise çok geç yani 30 günden sonra sepsise girdi.

5. Hasta grubunda kültür pozitiflik oranı %19,2 olarak tespit edildi.
6. Hasta grupta yer alan yenidoğanların hemoglobin ($p<0,001$), hematokrit ($p<0,001$), MCV ($p<0,001$), lenfosit ($p<0,001$) ve platelet ($p<0,001$) değerlerinin, kontrol grubunun değerlerine göre anlamlı daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). MNS ($p<0,001$), immatür nötrofil ($p=0,009$) değerleri ise hasta grubunda yer alan bebeklerde, kontrol grubundaki yer alan yenidoğanlara göre yüksek olması anlamlı bulundu ($p<0,05$). Beyaz küre sayısında her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,087$).
7. Vazoaktif ilaç ihtiyacı olan ve olmayan hasta grup karşılaştırıldığında vazoaktif ilaç ihtiyacı olan grupta platelet ($p=0,003$) ve lenfosit sayısı ($p=0,001$) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu fark çoklu inotrop ihtiyacı olan grupta daha belirgindir ($p=0,001$).
8. Kan parametreleri açısından inotrop almayan, tekli alan ve çoklu inotrop alan hasta grupları karşılaştırıldığında maksimum CRP değerleri inotrop almayan grupta ortalama 56,1 mg/dl, tekli inotrop alan grupta ortalama 74,9 mg/dl ve çoklu inotrop alan grupta ortalama 91,7 mg/dl olarak gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, CRP artışının sepsisin şiddetinin bir göstergesi olabileceğini düşündürmüştür.
9. Vital bulguları incelendiğinde hasta grubunda yer alanların minimum sistolik tansiyonu ($p<0,001$), minimum diyastolik tansiyonu ($p<0,001$), minimum ortalama tansiyonu ($p<0,001$), minimum vücut ısısı ($p<0,001$), minimum nabız ($p=0,033$) ve minimum kan şekeri ($p<0,001$) bulguları, kontrol grubun bulgularına göre düşük izlendi ($p<0,05$). Maksimum vücut ısısı ($p<0,001$), maksimum nabız ($p<0,001$) ve maksimum kan şekeri ($p<0,001$) bulguları ise hasta grubunda yer alanlarda kontrol grubunda yer alanlara göre anlamlı daha yüksek ($p<0,05$) olduğu tespit edildi. Ancak çalışmamızda septik grup ve kontrol grubuyla gestasyonel hafta açısından fark izlendiğinden tansiyon farkının hafta farkı mı yoksa sepsise bağlı bir farktan mı oluştuğu konusunda dezavantaj oluşturmuştur.
10. Vazoaktif ilaç ihtiyacı olan ve olmayan hasta grubun vitalleri incelendiğinde vazoaktif ilaç ihtiyacı olan grupta minimum sistolik tansiyon ($p<0,001$), minimum diyastolik tansiyon ($p=0,005$), minimum ortalama tansiyon

($p<0,001$)değerleri anlamlı daha düşük iken; maksimum nabız ($p=0,023$) ve maksimum kan şekeri ($p=0,006$) değerleri vazodilatör ilaç ihtiyacı olmayan hastalara göre anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Çoklu inotrop alan grupta kan şekeri yüksekliği daha belirgindi ($p=0,002$).Diğer vital bulguları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

11. Neonatal sepsis tanısı alan ve neonatal sepsis dışı nedenlerle takip edilen kontrol grubuna GE VİVİD S5 ileeko yapıldı. Parametreler Z sayfası weight only ile Z skorlarına bakıldı. Sepsisli hasta grubundaDÇ_ZS ($p=0,042$), SÇ_ZS ($p=0,047$) daha düşük bulundu.Çalışmamızda neonatal sepsis tanılı hasta grupta sol ventrikül sistolik çap z skorunun(SÇ_ZS) daha düşük bulunması kalbin sepsis döneminde hiperaktif olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Sol ventrikül diastolik çap z skorunun (DÇ-ZS) daha düşük bulunmasışikardiye bağlı dolum süresinin azalmasına bağlıolduğu sonucuna varılmıştır.
12. Çalışmamız sonucuna göre neonatal sepsiste trombositopeni, lenfopeni ve hipergliseminin sepsisin şiddetinde yol gösterici olabilir, bununla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.
13. Sepsis sırasında saatler içinde değişen vital bulguların yakın takibinin hemodinamik bozulmaya erken müdahaleyi sağladığı, kalp değişkenlik hızı takibi üzerine yapılan çalışmalar gibi diğer vital bulgularla ilgili çalışmalara sepsis erken tanı ve müdahalesinde yardımcı olabilir.
14. Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak septik ve kontrol grubu arasında EF ve KF değerlerinde anlamlı fark izlenmedi. EF'nin düşük saptanmaması tedavi sürecinde kardiyovasküler desteğin erken başlanmasına ve hastaların sıcak şok aşamasında değerlendirilmesine bağlı olduğu düşünüldü.
15. Neonatal sepsiste ekokardiyografi hemodinamik takip ve özellikle vazodilatör ilaç ve inotrop seçiminde tedaviye karar verme aşamasında yarar sağlar ve bununla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Satar M,Engin Arısoy A,Çelik İH.Türk Yenidoğan Derneği yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavisi kılavuzu,Türk Pediatri Ars.2018.
2. Aydın M.Yenidoğan Enfeksiyonları,Dr Sami Ulus Pediatri,Nobel tıp kitapevleri Ankara, 2021:257-262.
3. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. Bull World Health Organ, 2015;93:19-28.
4. Fahmey SS, Hodeib M, Refaat K, Mohammed W.Evaluation of myocardial function in neonatal sepsis using tissue Doppler imaging.J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(22):3752-3756.
5. Fairchild KD, O'Shea TM.Heart rate characteristics: physiomarkers for detection of late-onset neonatal sepsis.Clin Perinatol. 2010;37(3):581-98.
6. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, Horner R, Harder T, Markwart R, et al.Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis.Arch Dis Child. 2021;106(8):745-52.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al.Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues.Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.Pediatrics. 2011;127(5):817-26.
8. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015;100:257-63.
9. Vardar F. Sepsis ve septik şok epidemiyolojisi ve tanımlamalar, ANKEM Derg 2009;23(2):254-257.
10. Balk RA.Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today?Virulence. 2014;5(1):20-6.
11. Griffin MP, Lake DE, O'Shea TM, Moorman JR.Heart rate characteristics and clinical signs in neonatal sepsis.Pediatr Res. 2007;61(2):222-7.

12. Ozmeral İ, Odabasi AB. Neonatal Sepsis. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2020;54(2):142-158.
13. Polin RA. Committee on F, Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics, 2012;129(5):1006-1015.
14. Chiesa C, Panero A, Osborn JF. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. Clin Chem, 2004; 50:279-87.
15. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, ed. Infectious Disease of The Fetus and Newborn Infant. Philadelphia: WB Saunders 1990:601-56.
16. Dağoğlu T, Ovalı F. immünoloji ve enfeksiyon, neonatoloji (3.baskı), İstanbul, Nobel tıp kitapevleri, 705-745
17. Stoll BJ. Infections of neonatal infant. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. (18th ed). Philadelphia: W.B.Saunders Company, 2009:794-811.
18. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. Clin Chem. 2004;50(2):279-87.
19. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North Am. 2013;60(2):367-89.
20. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Adv Neonatal Care. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. 2021;21(1):49-60.
21. Carbone F, Montecucco F, Sahebkar A. Expert Opin Pharmacother. Current and emerging treatments for neonatal sepsis. 2020;21(5):549-556.
22. Kari AS, Ann L, Berry A, Shirley FD, Dele H. Davies Early-onset neonatal sepsis, Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):21-47.
23. Alonso Zea-Vera, Theresa JO. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. J Trop Pediatr. 2015; 61(1):1-13.
24. NICE guidance. Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment. 2021.

25. Bülent Cengiz A. Yenidoğan Sepsisinde Değerlendirme ve Yönetim, J Curr Pediatr, 2007; 5:126-131.
26. Tripathi S, Malik GK. Neonatal Sepsis: past, present and future; a review article. Int J Med, 2010; 5:45-54.
27. Wynn JL, Benjamin DK, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, Smith PB. Very late onset infections in the neonatal intensive care unit. Early Hum Dev. 2012;88(4):217-25.
28. Ocviyanti D, Wahono WT. Risk Factors for Neonatal Sepsis in Pregnant Women with Premature Rupture of the Membrane. J Pregnancy. 2018;4823-404.
29. Rawat S, Neeraj K, Preeti DK, Prashant MA. Review on Type, Etiological Factors, Definition, Clinical Features, Diagnosis Management and Prevention of Neonatal Sepsis JSIR, 2013; 2(4):802-813.
30. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakok M, Yigit F. Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:48.
31. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clin Perinatol. 2010;37(2):339-54.
32. Fishman SG, Gelber SE. Evidence for the clinical management of chorioamnionitis. Semin Fetal Neonatal Med. 2012; 17:46-50.
33. Beck C, Gallagher K, Taylor LA, Goldstein JA, Mithal LB, Gernand AD. Chorioamnionitis and Risk for Maternal and Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2021;137(6):1007-1022.
34. Fowler JR, Simon LV. Chorioamnionitis. 2022 Feb 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022:30335-284.
35. Hanna M, Noor A. Streptococcus Group B. 2022 May 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022:31985-936.
36. Molnar K, Riedel H, Schwarz J, Dietz S, Spring B, Haag L, et al. Group B streptococci infection model shows decreased regulatory capacity of cord blood cells. Pediatr Res. 2022; 14.
37. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatric Clinics of North America, 2004; 51:939-959.

38. Fabien G, Eyal F. Douglas cunningham, Sepsis, Lange Neonatology, 7. baskı, 2017:865-74.
39. Chacko B, Sohi I. Early onset neonatal sepsis, Indian J Pediatr. 2005;72(1):23-6.
40. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(4):265-73.
41. Schlech WF. Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection. *Microbiol Spectr.* 2019;7(3):10-18.
42. Mukherjee S, Mitra S, Dutta S, Basu S. Neonatal Sepsis: The Impact of Carbapenem-Resistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:634349.
43. Barros M, Garrido R, Tavares A, Cunha MS. Late-onset neonatal sepsis: *Acinetobacter ursingii* as an infectious agent. *BMJ Case Rep.* 2019;12(10):230779.
44. Fatmi A, Chabni N, Cernada M, Vento M, González-López M, Aribi M, et al. Clinical and immunological aspects of microRNAs in neonatal sepsis. *Biomed Pharmacother.* 2022;145:112444.
45. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(4):265-73.
46. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017;390:1770-80.
47. Ershad M, Mostafa A, Dela Cruz M, Vearrier D. Neonatal Sepsis. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2019;7(3):83-90.
48. Neyzi O, Ertuğrul T. Yenidoğan Enfeksiyonları, Olcay neyzi pediatri, 2002; 431-444.
49. Polin RA. Committee on F, Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics.* 2012;129(5):1006-1015.
50. Yorulmaz A, Yücel M, Sert S. Yenidoğan sepsis olgularında hematolojik parametrelerin tanısal değeri, *Ortadoğu Tıp Derg.* 2018; 10(3):252-262.
51. Manzoni P. Hematologic Aspects of Early and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Clin Perinatol.* 2015;42(3):587-95.

52. Ye Q, Du LZ, Shao WX, Shang SQ. Utility of cytokines to predict neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2017;81(4):616-621.
53. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):170-8.
54. Pammi M, Flores A, Leeftang M, Versalovic J. Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128(4):973.
55. Srinivasan L, Harris MC. New technologies for the rapid diagnosis of neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):165-71.
56. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;3:1239.
57. Tian J, Shen P, Pan K, Zhou Q. Retraction Note: Efficacy of pentoxifylline treatment for neonatal sepsis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1):30.
58. Williams FZ, Sachdeva R, Travers CD, Walson KH, Hebbar KB. Characterization of Myocardial Dysfunction in Fluid- and Catecholamine-Refractory Pediatric Septic Shock and Its Clinical Significance. *J Intensive Care Med*. 2019;34(1):17-25.
59. James LW, Hector R. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):439-79.
60. Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol*. 2016;40(3):174-88.
61. Wu TW, Noori S. Recognition and management neonatal hemodynamic compromise. *Pediatr Neonatol*. 2021;62(1):22-29.
62. Noori S, Seri I. Evidence-based versus pathophysiology-based approach to diagnosis and treatment of neonatal cardiovascular compromise. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(4):238-45.
63. Kharrat A, Jain A. Hemodynamic dysfunction in neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2022;91(2):413-424.

64. Spaggiari V, Passini E, Crestani S, Roversi MF, Bedetti L, Rossi K, et al. Neonatal septic shock, a focus on first line interventions. *Acta Biomed.* 2022;93(3):2022141.
65. Altıntaş ND, Topeli İskit A. Vazoaktif ve İnotropik İlaçların Doğru Kullanımı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara Yoğun Bakım Dergisi, 2006;6(4):179-190.
66. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. The effect of dobutamine in sepsis: a propensity score matched analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1151.
67. Pacifici GM. Clinical pharmacology of dobutamine and dopamine in preterm neonates. *Medical express.* 2014;1(5):275-283.
68. Liu DH, Ning YL, Lei YY, Chen J, Liu YY, Lin XF, Yang ZQ, Xian SX, Chen WT. Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):20333.
69. Dempsey E, Rabe H. The Use of Cardiotonic Drugs in Neonates. *Clin Perinatol.* 2019;46(2):273-290.
70. Caresta E, Papoff P, Benedetti Valentini S, Mancuso M, Cicchetti R, Midulla F, et al. What's new in the treatment of neonatal shock. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:17-9.
71. Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, Bettex D, Bouchez S, Brito D, et al. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 Years of SIMDAX in Clinical Use. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;76(1):4-22.
72. Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. *Clin Perinatol.* 2012;39(1):221-38.
73. Gupta S, Agrawal G, Thakur S, Gupta A, Wazir S. The effect of norepinephrine on clinical and hemodynamic parameters in neonates with shock: a retrospective cohort study. *Eur J Pediatr.* 2022;181(6):2379-2387.
74. Joynt C, Cheung PY. Treating Hypotension in Preterm Neonates With Vasoactive Medications. *Front Pediatr.* 2018;6:86.
75. Phad N, de Waal K. What Inotrope and Why? *Clin Perinatol.* 2020;47(3):529-547.

76. Rodríguez-Núñez A, Oulego-Erroz I, Gil-Antón J, Pérez-Caballero C, López-Herce J, Gaboli M, Milano G. Continuous terlipressin infusion as rescue treatment in a case series of children with refractory septic shock. RETSPED-II Working Group of the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. *Ann Pharmacother*. 2010;44(10):1545-53.
77. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):439-79.
78. Subhedar NV, Duffy K, Ibrahim H. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):3662.
79. Popescu CR, Cavanagh MMM, Tembo B, Chiume M, Lufesi N, Goldfarb DM, et al. Neonatal sepsis in low-income countries: epidemiology, diagnosis and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(5):443-452.
80. Sullivan BA, Fairchild KD. Vital signs as physiologic markers of neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2022;91(2):273-282.
81. Gümüş H, Kazanasmaz H. Investigation of Prevalence, Isolated Microorganisms and Antibiotic Resistance in Cultured Late Neonatal Sepsis Cases. *KSU Medical Journal*, 2018;13(3):81-84.
82. Du J, Li L, Dou Y, Li P, Chen R, Liu H. Diagnostic utility of neutrophil CD64 as a marker for early-onset sepsis in preterm neonates. *PLoS One*, 2014; 9:102647.
83. Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, Saheb Fosoul F, Fouladi S, Kazemzadeh H. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. *Iran J Basic Med Sci*, 2012; 15:777-782.
84. Dilli D, Oğuz ŞS, Dilmen U, Köker MY, Kızılgün M. Predictive values of neutrophil CD64 expression compared with interleukin-6 and C-reactive protein in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal*, 2010; 24:363-370.
85. Aygün C, Oran O, Portakal O. Yenidoğanlarda prokalsitonin düzeyleri ve sepsis tanısındaki yeri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg*, 2003; 46:83-9.
86. Bhat YR, Lewis LE, Vandana KE. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from a center in India. *Ital J Pediatr*, 2011; 11:32-7.

87. Türkmen MK, Telli M, Erisen S, Güzünler M, Eyigör M. Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. ADU Tıp Fak Derg, 2010; 11:15-20.
88. Kavuncuoğlu S, Kazancı S, Yıldız H. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Kültür Pozitif Sepsisli Olguların Sıklık, Etiyolojik Faktörler, Etken Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnci Yönünden İncelenmesi. JOPP Derg, 2011; 3:129-38.
89. Khair KB, Rahman MA, Sultana T, Roy CK, Rahman MQ, Ahmed AN. Early diagnosis of neonatal septicemia by hematologic scoring system, C-reactive protein and serum haptoglobin. Mymensingh Med J. 2012;21(1):85-92.
90. Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. J Paediatr Child Health. 2002;38(5):459-64.
91. Rohil A, Dutta S, Varma N, Sachdev MS, Bansal A, Kumar P. Cell-Surface Biomarkers, C-Reactive Protein and Haematological Parameters for Diagnosing Late Onset Sepsis in Pre-term Neonates. J Trop Pediatr. 2021;67(1):16.
92. Nesa A, Yesmin F, Muttalib MA. Biochemical and Immunological Markers for the Early Diagnosis of Neonatal Septicaemia Bangladesh, Med Res Counc Bull, 2020; 46:83-89.
93. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S. Sharma Biomarker for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(12):1646-1659.
94. Hegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis-a systematic review. Infect Dis (Lond). 2015;47:117-124.
95. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. Pediatr Crit Care Med, 2005;6:45-49.
96. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan P. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. Pediatr Res. 2022;91(2):337-350.
97. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with

- Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One*. 2015;10(7):0132109.
98. Gradel KO, Thomsen RW, Lundbye-Christensen S, Nielsen H, Schönheyder HC. Baseline C-reactive protein level as a predictor of mortality in bacteraemia patients: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(4):627-32.
 99. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2008;121(3):219-25.
 100. Sorsa A. Diagnostic Significance of White Blood Cell Count and C-Reactive Protein in Neonatal Sepsis; Asella Referral Hospital, South East Ethiopia. *Open Microbiol J*. 2018;12:209-217.
 101. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children* (11th ed) Philadelphia: Mosby, 2004:545-561.
 102. Akkeçeci NS, Seğmen B, Yurttutan S, Acıpayam C, Dinçer Z, Öksüz G. Diagnostic value of complete blood count parameters in neonatal sepsis. *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J* (2019) 46 (1) : 149-158
 103. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102:5-14.
 104. Wee BYH, Lee JH, Mok YH, Chong SL. A narrative review of heart rate and variability in sepsis. *Ann Transl Med*. 2020;8(12):768.
 105. Kumar N, Akangire G, Sullivan B, Fairchild K, Sampath V. Continuous vital sign analysis for predicting and preventing neonatal diseases in the twenty-first century: big data to the forefront. *Pediatr Res*. 2020;87(2):210-220.
 106. Yapıcıoğlu H, Özlü F, Sertdemir Y. Are vital signs indicative for bacteremia in newborns? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(18):2244-9.
 107. Nguyen N, Vandenbroucke L, Hernández A, Pham T, Beuchée A, Pladys P. Early-onset neonatal sepsis is associated with a high heart rate during automatically selected stationary periods. *Acta Paediatr*. 2017;106(5):749-754.

108. Bohanon FJ, Mrazek AA, Shabana MT, Mims S, Radhakrishnan GL, Kramer GC, Radhakrishnan RS. Heart rate variability analysis is more sensitive at identifying neonatal sepsis than conventional vital signs. *Am J Surg.* 2015;210(4):661-7.
109. Bjerkhaug AU, Granslo HN, Klingenberg C. *Acta Paediatr.* Metabolic responses in neonatal sepsis-A systematic review of human metabolomic studies. 2021;110(8):2316-2325.
110. Dail RB, Sloane R, Holditch-Davis D, Tanaka DT. Negative temperature differential in preterm infants less than 29 weeks gestational age: associations with infection and maternal smoking. *Nurs. Res.* 2017; 66:442-453.
111. Haque KN. Understanding and optimizing outcome in neonates with sepsis and septic shock. In *Yearbook of intensive care and emergency medicine.* 2007:55-68.
112. Van der Laan ME, Roofthoof MT, Fries MW, Schat TE, Bos AF, Berger RM, et al. Multisite Tissue Oxygenation Monitoring Indicates Organ-Specific Flow Distribution and Oxygen Delivery Related to Low Cardiac Output in Preterm Infants With Clinical Sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(8):764-71.
113. Tomerak RH, El-Badawy AA, Hussein G, Kamel NR, Razak AR. Echocardiogram done early in neonatal sepsis: what does it add? *J Investig Med.* 2012;60(4):680-4.
114. Elkıran Ö. Yenidoğanlarve süt çocuklarında kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde doku doppler görüntüleme, strain ve strain rate ölçümleri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Kardiyoloji Anabilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi: Malatya, 2011.
115. Alzahrani, A. Cardiac function affection in infants with neonatal sepsis. *J. Clin. Trial* 2017; 7:329-870.
116. Saini SS, Kumar P, Kumar RM. Hemodynamic changes in preterm neonates with septic shock: a prospective observational study. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2014; 15:443-450.
117. MohamedMY, Hakeem AMA, Eldahshan TAK, Abdelmotallep MM. Assessment of Cardiac Functions in Neonatal Sepsis. 2021; 8(2):46-50.
118. Huang Y, Zhang G, Liang H, Cao Z, Ye H, Gao Q. Inhibiting ferroptosis attenuates myocardial injury in septic mice: the role of lipocalin-2. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2022;42(2):256-262.

119. Zanolini Cavazzoni SL, Guglielmi M, Parrillo JE, Walker T, Dellinger RP, Hollenberg SM. Ventricular dilation is associated with improved cardiovascular performance and survival in sepsis. *Chest*. 2010;138(4):848-55.
120. Ishiguro A, Sakazaki S, Itakura R, Fujinuma S, Oka S, Motojima Y, Sobajima H, Tamura M. Peripheral blood flow monitoring in an infant with septic shock. *Pediatr Int*. 2014;56(5):787-9.



8. TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Yenidoğan sepsisinde risk faktörleri	7
Tablo 2: EMR gelişen yenidoğanda skrolama	8
Tablo 3: Sepsis etken.....	10
Tablo 4: Klinik bulgular.....	13
Tablo 5: Yetersiz perfüzyon belirtileri.....	21
Tablo 6: Kardiyovaskülersağlığın göstergeleri.....	22
Tablo 7: Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	29
Tablo 8: Hasta grubunda bulunanların sepsis süresi ve kültür sonuçları.....	29
Tablo 9: Grupların kan değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 10: Grupların vital bulgularının karşılaştırılması	30
Tablo 11: Grupların EKO özelliklerinin karşılaştırılması	31
Tablo 12: Vazoaktif ilaç alma durumuna göre demografik verilerin karşılaştırılması..	31
Tablo 13: Vazoaktif ilaç kullanımına göre kan değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo14: Vazoaktif ilaç kullanımına göre vital bulguların karşılaştırılması	32
Tablo 15: Vazoaktif ilaç kullanımına göre EKO özelliklerinin karşılaştırılması	32
Tablo 16: Vazoaktif ilaç sayısına göre kan değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 17: Vazoaktif ilaç sayısına göre vital bulguların karşılaştırılması	33
Tablo 18: Vazoaktif ilaç sayısına göre EKO özelliklerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 19: Hasta grubunun kardiyovasküler sistem bulguları	48

9. ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Sepsiste belirteçlerin yükselmesi	17
Şekil 2: Sepsis’te patofizyoloji ve bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşı.....	23
Şekil 3: İnotrop ihtiyacına göre hasta yüzdesi.....	45

