



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM
ÜNİTESİNDEKİ SEPSİS OLGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANTİBİYOTİK
DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. VOLKAN BAYAR

DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi Ayşe ANIK

AYDIN-2021

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM
ÜNİTESİNDEKİ SEPSİS OLGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANTİBİYOTİK
DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. VOLKAN BAYAR

DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi Ayşe ANIK

AYDIN-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması sırasında bilimsel katkı ve yardımlarını esirgemeyen, manevi desteğini her zaman yanımda hissedeceğim tez danışmanım Sayın Dr. Öğretim Üyesi Ayşe ANIK’a,

Tez konumun belirlenmesi, araştırmalarımaya yardım etmesi ve asistanlık eğitimime büyük katkıları olması, tez danışmanım olduğu halde emekliliği nedeniyle danışmanlık yapamayan ancak emeklilik sonrasında da desteğini esirgemeyen eski tez hocam Sayın Prof. Dr. Münevver KAYNAK TÜRKMEN’e,

Tez çalışmamı yaparken bilgilerini esirgemeyen, çalışmanın tasarımı ve yorumlanmasında destekleri nedeniyle Sayın Prof. Dr. Murat TELLİ’ ye,

Tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince kıymetli bilgilerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Abdullah Barış AKCAN’a

Tez çalışmam süresince gerek olguların toplanmasında gerek verilerin yorumlanmasında ve ayrıca kaynak yardımıyla sürekli desteğini hissettiğim hocam Sayın Doç. Dr. Soner Sertan KARA’ya,

Tez yazım sürecinde her sorumu yanıtlayan, tez yazım konusunda deneyimlerini benimle paylaşan ve sürekli motive eden hocalarım Sayın Doç. Dr. Aykut ÇAĞLAR’a ve Sayın Doç. Dr. Ahmet ANIK’a,

İhtisas sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta ana bilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Duygu ERGE olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı’ndaki tüm değerli hocalarıma, eğitim sürecimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni koşulsuz destekleyen kıymetli aileme teşekkür ederim.

Dr. Volkan BAYAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
RESİM DİZİNİ	xi
EKLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	- 1 -
2. GENEL BİLGİLER	- 3 -
2.1. Tanımlar	- 3 -
2.1.1. Yenidoğan Dönemi	- 3 -
2.1.2 Prematürite	- 3 -
2.1.3 Doğum Ağırlığı	- 3 -
2.1.4 Neonatal Sepsis	- 4 -
2.2. Sınıflandırma	- 4 -
2.3. Neonatal Sepsis Patogenezi	- 4 -
2.4. Neonatal Sepsis Etkenleri	- 6 -
2.5. Epidemiyoloji	- 7 -
2.6. Risk Faktörleri	- 8 -
2.6.1 Maternal Risk Faktörleri	- 8 -
2.6.1.1 Erken Membran Ruptürü	- 8 -
2.6.2 Neonatal Risk Faktörleri	- 8 -
2.7. Neonatal Sepsis Kliniği ve Tanısı	- 10 -
2.7.1. Vücut Sıcaklığı	- 10 -
2.7.2. Solunum ve Kardiyovasküler Sistem	- 10 -
2.7.3. Gastrointestinal Sistem	- 11 -
2.7.4. Cilt Bulguları	- 11 -
2.7.5. Nörolojik Semptomlar	- 11 -

2.8. Neonatal Sepsis Tanısı	12
2.9. Neonatal Sepsisin Ayırıcı Tanısı	17
2.10. Önleme	17
2.11. Neonatal Sepsisin Tedavisi	18
2.11.1 Antibiyotik Tedavisi	18
2.11.2. Destek Tedavisi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Tanımlamalar	24
3.2. Dışlama kriterleri	25
3.3. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
4.1. Yıllara Göre Yatan Hasta ve Sepsis Atak Sayıları	27
4.2. Bebeklerin Demografik Verileri	29
4.3. Annelerin Demografik Verileri	30
4.4. Bebeklerin Sepsis Sırasındaki Klinik Semptomlarının EMA Sepsis Skorlamasına Göre Değerlendirilmesi	31
4.5. Bebeklerin Sepsis Sırasındaki Laboratuvar Bulgularının EMA Sepsis Skorlamasına Göre Değerlendirilmesi	33
4.6. Bebeklerin Kan Kültüründe Saptanan Etkenlerin Yıllara Göre Değişimi	34
4.7. Kan Kültüründe Saptanan Etkenler ve Sıklıkları	35
4.8. Kan Kültürü Dışındaki Örneklerin Üremeleri	40
4.9. Sepsis sonucunda gelişen mortalite bulguları	43
5. TARTIŞMA	44
5.1. Neonatal Sepsis Sıklığı	44
5.2. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerindeki Kontaminasyon Sıklığı	45
5.3. Bebeklerin Demografik Verilerinin Karşılaştırılması	46
5.4. Maternal Risk Faktörlerinin Sepsis Üzerine İlişkisi	47
5.5. Bebeklerin Sepsis Sınıflarının ve Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması	48
5.6. Mortalitenin Demografik Veriler ve Sepsis Sınıfı ile İlişkisi	48
5.7. Kanıtlanmış Sepsis Olgularındaki EMA Sepsis Skorlaması Sonuçları	49
5.8. Kan Kültüründe Saptanan Etkenlerin Karşılaştırılması	50

5.9. Kanıtlanmış Sepsisli Bebeklerde Eş Zamanlı Gönderilen Kültür Sonuçları -----	53 -
5.10. Üretilen Etkenlerin Antibiyogram Sonuçlarının Değerlendirilmesi -----	54 -
5.11. Çalışmamızın Kısıtlılıkları-----	56 -
5.12. Çalışmamızın Avantajları-----	57 -
6. SONUÇ -----	58 -
7. ÖZET -----	61 -
8. ABSTRACT -----	64 -
9. KAYNAKLAR -----	67 -



TABLO DİZİNİ

Tablo I. Neonatal sepsis sınıflaması	- 5 -
Tablo II. Erken ve geç neonatal sepsis ile ilişkili mikroorganizmalar	- 7 -
Tablo III. Erken ve geç başlangıçlı sepsis risk faktörleri	- 9 -
Tablo IV. Sepsis tanısı ve tedavi	- 13 -
Tablo V. EMA sepsis skorlaması	- 15 -
Tablo VI. Töllner sepsis skorlaması	- 16 -
Tablo VII. Term ve preterm bebeklerde neonatal sepsiste tavsiye edilen antibiyotik tedavisi	- 21 -
Tablo VIII. Etkene yönelik tedavi	- 21 -
Tablo IX. Yıllara göre yatan hasta ve kan kültüründe üreme sayıları	- 28 -
Tablo X. Yıllara göre sepsis oranları	- 29 -
Tablo XI. Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri	- 30 -
Tablo XII. Bebeklerin sepsis atakları sırasındaki klinik özellikleri	- 30 -
Tablo XIII. Annelerin demografik verileri	- 31 -
Tablo XIV. EMA sepsis skorlamasına göre sepsis tanısı sırasında izlenen klinik bulgular -	32 -
Tablo XV. EMA laboratuvar kriterlerine göre hastaların değerlendirilmesi.....	- 33 -
Tablo XVI. EMA klinik ve laboratuvar kriterlerini karşılayan hasta sayıları ile EMA pozitifliği sıklığı.....	- 34 -
Tablo XVII. Kanda üreyen mikroorganizmaların dağılımı	- 36 -
Tablo XVIII. Sepsis etkenlerinin sepsis sınıflarına göre dağılımı.....	- 37 -
Tablo XIX. Kan kültürü ile eş zamanlı alınan kültür sonuçları.....	- 40 -
Tablo XX. Koagülaz negatif stafilokokların (S.epidermidis dahil) antibiyotik dirençleri -	41 -
Tablo XXI. Mortalite görülen sepsis etkenleri	- 43 -

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmaya alma ve dışlama kriterleri	- 27 -
Şekil 2. Sepsis etkenlerinin yıllara göre dağılımı	- 34 -
Şekil 3. Kanda üreyen mikroorganizma çeşitleri ve üredikleri atak sayısı.....	- 38 -
Şekil 4. Gram pozitif etkenlerin yıllara göre dağılımı.....	- 38 -
Şekil 5. Gram negatif etkenlerin yıllara göre dağılımı	- 39 -
Şekil 6. Gram negatif etkenlerin direnç oranları	- 42 -



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

EBNS:	Erken başlangıçlı neonatal sepsis
GBNS:	Geç başlangıçlı neonatal sepsis
ÇGBNS:	Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis
DDA:	Düşük doğum ağırlığı
ÇDDA:	Çok düşük doğum ağırlığı
ADDA:	Aşırı düşük doğum ağırlığı
EMA:	European Medicines Agency
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
IL:	İnterlökin
TNF:	Tümör nekroz faktör
Ig:	İmmünglobülin
°C:	Santigrat derece
EMR:	Erken membran rüptürü
APGAR:	Appearance (Görünüm), Pulse (Nabız), Grimace (Refleks yanıtı), Activity (Tonus), Respiration (Solunum)
TPN:	Total parenteral nutrisyon
MV:	Mekanik ventilasyon
RDS:	Respiratuvar distres sendromu
TKS :	Tam kan sayımı
CRP:	C- reaktif protein
PC:	Prokalsitonin
I/T :	İmmatür/ Total nötrofil oranı
PY:	Periferik yayma
MNV:	Ortalama nötrofil volümü
MMV:	Ortalama monosit volümü
MNS:	Ortalama nötrofil saçılımı
MMS:	Ortalama monosit saçılımı
MNC:	Ortalama nötrofil iletkenliği
MMC:	Ortalama monosit iletkenliği
MDW:	Monosit dağılım hacmi
NDW:	Nötrofil dağılım hacmi

IUGR:	İntrauterin gelişme geriliği
WBC:	Beyaz küre sayısı
ANS:	Absolü nötrofil sayısı
İKK:	İntrakraniyal kanama
YDGT:	Yenidoğanın geçici takipnesi
TÖF:	Trakeoözefagiyal fistül
VIP:	Ventilatör ilişkili pnömoni
CDC:	Center of Disease Control (Hastalık kontrol ve korunma merkezi)
GH:	Gestasyon haftası
ESBL:	Geniş spektrumlu beta laktamaz
SSS:	Santral sinir sistemi
ECMO:	Ekstrakorporeyal membran oksijenizasyonun
IVIG:	İntravenöz immünglobulin
G-CSF:	Granulosit koloni stimulan faktör
GM-CSF:	Granulosit monosit koloni stimulan faktör
Hb:	Hemoglobin
Hct:	Hematokrit
Pct:	Plateletkrit
DTA:	Derin trakeal aspirat
HT:	Hipertansiyon
DM:	Diabetes mellitus
AGA:	Gestasyon haftasına göre uygun
SGA:	Gestasyon haftasına göre küçük
LGA:	Gestasyon haftasına göre büyük
C/S:	Sezaryen
NVYD:	Normal vajinal yolla doğan
BE:	Baz eksigi
AFR:	Akut faz reaktanı
GBS:	Grup B streptokok
KNS:	Koagülaz negatif stafilokok
MRKNS:	Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok
MSKNS:	Metisilin duyarlı koagülaz negatif stafilokok

MRSA:	Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA:	Metisilin duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
E.coli:	<i>Escherichia coli</i>
S.viridans:	<i>Streptococcus viridans</i>
S.aureus:	<i>Staphylococcus aureus</i>
H.influenzae:	<i>Haemophilus influenzae</i>
L.monocytogenes:	<i>Listeria monocytogenes</i>
Ssp.: Subspecies:	Alt türler
S.epidermidis:	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
MRSE:	Metisilin dirençli <i>Staphylococcus epidermidis</i>
MSSE:	Metisilin duyarlı <i>Staphylococcus epidermidis</i>
VRSE:	Vankomisin dirençli <i>Staphylococcus epidermidis</i>
S.agalactiae:	<i>Streptococcus agalactiae</i>
E. faecium:	<i>Enterococcus faecium</i>
E.faecalis:	<i>Enterococcus faecalis</i>
E.coli:	<i>Escherichia coli</i>
K.oxytoca:	<i>Klebsiella oxytoca</i>
P.aeruginosa:	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
E.cloacae:	<i>Enterobacter cloacae</i>
E.aerogenes:	<i>Enterobacter aerogenes</i>
K.pneumoniae:	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
S.marcescens:	<i>Serratia marcescens</i>
S.liquefaciens:	<i>Serratia liquefaciens</i>
A.lwoffii:	<i>Acinetobacter lwoffii</i>
A.baumani:	<i>Acinetobacter baumani</i>
B.cepacia :	<i>Burkholderia cepacia</i>
S.maltophilia:	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
C.albicans:	<i>Candida albicans</i>
C.tropicalis:	<i>Candida tropicalis</i>
C.glabrata:	<i>Candida glabrata</i>
C.parapsilosis :	<i>Candida parapsilosis</i>
PIP-TAZ:	Piperasilin tazobaktam

Ko-trimoksazol: Trimetoprim sulfametoksazol
SPSS : Statistical Package for the Social Sciences



RESİM DİZİNİ

Resim 1. Sepsiste biyobelirteçler ve zaman düzey ilişkisi - 14 -



EKLER DİZİNİ

Ek I. Etik kurul onamı	- 78 -
Ek II. Olgu rapor formu	- 79 -
Ek III. EMA kriterleri	- 83 -



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tıp dünyasında yaşanan gelişmeler, mekanik ventilasyondaki yenilikler ve neonatolojideki ilerlemeler prematüre sağ kalımını arttırmakla birlikte buna eşlik eden komorbid durumlarda da artış yaşanmasına neden olmuştur. Neonatal sepsis tüm dünyada mortalitenin en önemli sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir. Neonatal sepsis hemodinamik değişiklikler ve çeşitli klinik semptomlarla karakterize, bakteriyel, viral veya fungal orijinli, morbidite ve mortalite sebebi olan önemli bir sistemik sendromdur (1). Sepsise ait spesifik semptomların olmaması, yine bu dönemde görülen enfeksiyon dışındaki klinik durumların da benzer semptomlarla seyretmesi nedeniyle bazen erken tanı koyup tedavi başlamak güç olabilmektedir. Bu hastalarda klinik ve laboratuvar bulguların beraber değerlendirilmesi tanının konulabilmesi için önemlidir. İnsidansı; ülkelerin gelişmişlik düzeyiyle değişiklik göstermekte ve gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında görülmektedir. Erken başlangıçlı neonatal sepsisin (EBNS) doğum ağırlığı 2500 gram üzerinde olan bebeklerde sıklığı 1000 canlı doğumda 0,57 sıklıkta iken, 401-1500 gram arasında %10,96 olarak saptanmıştır (2). Geç başlangıçlı neonatal sepsisin (GBNS) sıklığı ise doğum ağırlığı 500-750 g arasında olan bebeklerde %51,2, 1500 g altındaki bebeklerde %15-25 arasında, 2500 g üzerinde ise %1,6 olarak bildirilmiştir (2). Ülkemizde yapılan çalışmalarda GBNS insidansı %6,4-14,1, mortalite %0-75 gibi değişken oranlarda bildirilmiştir (3,4). Mortalite oranlarının %30-40 dolaylarından %5-10 dolaylarına gerilediği gözlenmiştir (5). Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 2004-2008 yılları arasında yapılan ve bebeklerin sepsis açısından değerlendirildiği bir çalışmada sepsis sıklığı %9,6, kanıtlanmış sepsis sıklığı ise %5 olarak belirlenmiştir (6). Bebeklerin %82'sinin prematüre olduğu bu çalışmada mortalite oranı %13,3 olarak saptanmıştır (6).

Neonatal sepsiste tanının erken konması ve uygun antibiyotik tedavisinin zamanında başlanması hayati önem taşımaktadır. Neonatal sepsisin tanısında altın standart yöntem kan kültüründe üreme saptanmasıdır. Ancak, annenin doğum öncesi antibiyotik tedavisi alması, bebekte kan kültürü alınmadan önce antibiyotik başlanmış olması, kan kültürü alınırken örnek miktarının yetersiz alınması gibi tanıyı yanlış yönde etkileyebilecek parametreler göz ardı edilmemelidir (7,8).

Çalışmamızda Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatırılarak izlenen, kan kültüründe üreme saptanarak neonatal sepsis tanısı alan bebeklerin laboratuvar tetkiklerinin, kan kültüründe saptanan

etkenlerin ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarının geriye dönük olarak belirlenmesi ve European Medicines Agency (EMA) kriterlerinin neonatal sepsisteki öngörü değerin araştırılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

2.1.1. Yenidoğan Dönemi

Gebelik yaşına bakılmaksızın yenidoğan dönemi doğumla birlikte başlar ve hayatın ilk bir ayını temsil eder. Bu süre içerisinde tüm organ sistemlerinde fizyolojik değişiklikler olur ve yenidoğan dış uyaranlara birçok formda yanıt vermeyi öğrenir. Yenidoğan dönemi aynı zamanda mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu, yaşamın en riskli dönemlerinden biridir. Yenidoğan döneminde yaşanan sorunların birçoğu asfiksi, erken doğum, konjenital anomaliler ve doğumun istenmeyen etkilerine bağlı uyum problemleri nedeniyle oluşur (9).

2.1.2 Prematürite

Geleneksel olarak doğum süresi son adet tarihinden sonraki 280. gün olarak tanımlanır. Ancak sadece %4 doğum 280. günde gerçekleşir (10). Son adet tarihine göre 37. gestasyon haftasından önce doğan bebekler Dünya Sağlık Örgütü'ne göre prematüre olarak tanımlanır. Yirmi sekizinci gestasyon haftasından önce doğanlar çok ileri derecede prematüre veya aşırı düşük gestasyon haftalı yenidoğan, 28-31^{6/7} hafta arası ileri derecede preterm, 32-36^{6/7} arası orta ve geç preterm, 37^{0/7}- 38^{6/7} gestasyon haftası arasında doğanlar erken term, 39^{0/7}- 40^{6/7} hafta arasında doğanlar term, 41^{0/7}- 41^{6/7} hafta arasında doğan bebekler ise geç term olarak tanımlanır (11).

2.1.3 Doğum Ağırlığı

Gestasyon haftası dışında doğum ağırlığına göre de sınıflama mevcuttur. Doğum ağırlığı 1000 gram altı olan bebekler aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA), 1000-1500 gram arası çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA), 1500-2500 gram arası ise düşük doğum ağırlığı (DDA) olarak tanımlanmaktadır (12).

2.1.4 Neonatal Sepsis

Yenidoğan sepsisi geleneksel olarak bakteri, virüs veya mantar etkenleriyle oluşan, hemodinamik değişiklikler ve klinik semptomlar ile seyreden, ciddi komorbidite ve mortalite sebebi olan sistemik bir durumdur (13). Yenidoğan sepsisini tanımlarken kanıtlanmış sepsis, şüpheli sepsis, klinik sepsis, erken başlangıçlı sepsis, geç başlangıçlı sepsis, çok geç başlangıçlı sepsis tanımlarını bilmek önemlidir. Klinik ve laboratuvar bulguların sepsis ile uyumlu olduğu durumlarda etkenin izole edilmesi kanıtlanmış sepsis, etkenin izole edilememesi klinik sepsis olarak tanımlanır (14). Şüpheli sepsis ise sepsis düşündürür semptom ya da bulguların görülmesidir. Neonatal bakteriyel sepsis insidansı 1000 canlı doğumda bir ile dört arasında değişiklik göstermektedir. Term bebeklerde sepsis sıklığı erkeklerde daha fazla iken preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde cinsiyet ayrımı net değildir (1).

2.2. Sınıflandırma

Erken başlangıçlı neonatal sepsis yaşamın ilk 72 saati içerisinde, GBNS dördüncü ve 30. günler arasında, çok geç başlangıçlı neonatal sepsis (ÇGBNS) ise 30. günden sonra tanımlanan sepsis için kullanılır (14). Bu sınıflamayı yapmamızın sebebi, etkenlerin geçiş şekli ve saptanma sıklığı açısından farklılık göstermesidir. Tanının erken konması ve uygun antibiyotik tedavisinin zamanında başlanması hayati önem taşımaktadır (15). Tanıda altın standart yöntem kan kültüründe etkenin üretilmesidir (16). Annenin doğum öncesi antibiyotik tedavisi alması, bebekten gerekli kültür örneklerini almadan önce antibiyotik tedavisi başlanması, kan kültürü alınırken örnek miktarının yetersiz olması gibi tanıyı yanlış yönde etkileyebilecek parametreler göz ardı edilmemelidir (7,8). Erken neonatal sepsiste enfeksiyon doğumdan önce veya doğum sırasında (anneden bebeğe vertikal yolla), GBNS’de ise doğumdan sonra hastaneden veya toplumdan kazanılan mikroorganizmaya bağlı sepsis gözlenir (17) (Tablo I).

2.3. Neonatal Sepsis Patogenezi

Erken başlangıçlı neonatal sepsis genellikle amniyotik sıvının kontamine olması veya normal doğum sırasında bebeğin, annenin genital florasıyla maruziyeti sonucu vertikal geçişe bağlı oluşur. Annede koriyoamniyonit olması EBNS açısından iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Grup B streptokok (GBS) kolonizasyonu olması EBNS açısından büyük risk

faktörüdür. Erken membran rüptürü (EMR), annenin son zamanlarda üriner sistem enfeksiyonu geçirmesi, konjenital anomaliler diğer risk faktörleri arasında sayılabilir (3,4,18).

Tablo I. Neonatal sepsis sınıflaması (14)

	Erken başlangıçlı neonatal sepsis	Geç başlangıçlı neonatal sepsis	Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis
Sepsis başlangıç yaşı	Doğumdan sonraki ilk 72 saat	3.-30. gün arası	30. günden sonra
Risk faktörleri	Sıklıkla mevcut	Genellikle yok	Değişken
Geçiş yolu	Vertikal, genellikle maternal genital kanaldan	Vertikal veya postnatal çevreden	Çevreden
Klinik durum	Fulminan seyir Multiorgan tutulumu	Sinsi veya akut Fokal enfeksiyon Meningit sık	Sinsi
Mortalite	%5-20	%5	Düşük
Etkenler	GBS <i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus viridans</i> Koagülaz negatif Stafilokok (KNS) <i>S.aureus</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Listeria monositogenes</i> <i>Klebsiella spp</i>	KNS <i>S.aureus</i> <i>Candida spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> GBS <i>L.monositogenes</i>	KNS <i>S.aureus</i> <i>Candida spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i>

KNS: Koagülaz negatif stafilokok, GBS: Grup B streptokok, *S.aureus*: *Staphylococcus aureus*, *L.monositogenes*: *Listeria monositogenes*. Spp: Alt türler

Geç başlangıçlı neonatal sepsis vertikal veya horizontal geçiş ile olabilir. Vertikal geçişte başlangıçta alınan etken sonradan hastalık yapar. Horizontal geçiş ise sağlık personeli veya çevresel kaynaklar üzerinden olur. Kateter takılması gibi girişimsel işlemler sepsis riskini özellikle prematüre bebekler gibi hastanede yatış süresi uzun olan bebeklerde arttırmaktadır (16). Uzamış entübasyon, total parenteral nutrisyon diğer risk faktörleridir (18,19).

Yenidoğan bebekler immün sistemlerinin immatür ve cilt bariyerinin zayıf olması nedeniyle enfeksiyonlara yatkındırlar (1). Yenidoğanlarda yapılan doğal immünite değerlendirmesinde proinflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa, interlökin-1 (IL-1), IL-12 ve interferon gammanın daha düşük olduğu saptanmıştır (20). Fetal hayatta yenidoğanlar IgA ve IgM'ye sahip değilken, IgG tipi immünoglobulinler mevcuttur (21,22). Gram negatif bakterilere spesifik opsonik ve bakterisidal antikorlar IgM tipindedir, bu sebeple Gram negatif enterik mikroorganizmalara direnç düşüktür (22). Prematüre bebeklerde kord kanındaki IgG düzeyi ile gestasyon haftası arasında doğru orantı mevcuttur. Bu sebeple prematürelerin sepsise yatkınlığı daha fazladır (21). Ayrıca prematürelerde kompleman düzeyleri ve kompleman aracılı opsonizasyon kapasitesi erişkine göre daha düşüktür (21). Fetüse anneden kompleman geçişi yoktur, fetüs birinci trimesterden itibaren kendisi kompleman üretimini sağlar (23). Zamanında doğan bebeklerde klasik kompleman yolu aktivitesinde hafif, alternatif kompleman yolu aktivitesinde orta düzeyde düşüklük görülür (23). Dolaşımda bulunan monosit sayısı normal olmasına rağmen makrofaj fonksiyonları ve nötrofillerin migrasyon yetenekleri düşüktür (24). Türkmen ve ark.'larının (25) çalışmasında nötrofil migrasyon yeteneğinde sağlıklı term bebeklerle erişkinler arasında fark bulunmazken pretermelerde düşük saptanmıştır. Ortalama nötrofil kemotaksisi ve migrasyon yetenekleri incelendiğinde septik term bebekler ile sağlıklı term bebekler arasında fark bulunmazken septik pretermelerde sağlıklı pretermelere göre düşük bulunmuştur.(25) Bu ve diğer etkenler göz önüne alındığında yenidoğan bebekler sepsis açısından diğer yaş gruplarına göre daha yatkındırlar.

2.4. Neonatal Sepsis Etkenleri

Grup B streptokok ve *E.coli* hem EBNS hem de GBNS'in en sık etkenleri olup, EBNS'nin üçte ikisinden sorumludur (26–28). *Listeria monocytogenes*, EBNS'nin iyi tanımlanmış bir etkenidir ve genellikle *Listeria* salgınları sırasında görülür. *S.aureus* -toplum kaynaklı metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) dahil- neonatal sepsisin sık görülen etkenlerinden biridir. Term bebeklerde genelde cilt, kemik veya eklem ilişkili olarak görülür. Enterokoklar pretermelerde sık görülmesine rağmen term sağlıklı bebeklerde nadirdir. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* spp. gibi diğer Gram negatif bakteriler ve *P.aeruginosa* özellikle yenidoğan yoğun bakımda yatan bebeklerde daha çok GBNS ile ilişkilidir. Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) daha çok prematüre veya kateter takılan bebeklerde sık rastlanan

hastane ilişkili enfeksiyon etkenidir (16). Bazen sağlıklı çocuklarda kontaminasyon nedeniyle KNS'ler üreme olarak da bildirilebilirler. Amerika'da daha önceden en sık etken olarak saptanan GBS, intrapartum antibiyotik profilaksisi sonrası erken başlangıçlı sepsiste %80 oranında azalmıştır. Bu yöntemle EBNS'deki *E.coli* sıklığı da azalmaktadır (29).

Bakteriyel etkenler dışında Herpes simpleks virüs, Enterovirüs, Paraekovirüs ve Kandida sepsisin diğer sık görülen etkenleridir.

Tablo II. Erken ve geç neonatal sepsis ile ilişkili mikroorganizmalar (21)

Erken başlangıçlı neonatal sepsis	Geç başlangıçlı neonatal sepsis
Grup B streptokok <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Diğer streptokok türleri (<i>S.viridans</i> , <i>S.pneumoniae</i> , <i>S.pyogenes</i>) <i>Enterococcus</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i>	Koagülaz negatif stafilokok <i>Stafilococcus aureus</i> <i>Enterococcus</i> spp. Antibiyotik dirençli Gram negatifler (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i> spp.) <i>Candida</i> spp.

2.5. Epidemiyoloji

Neonatal sepsis insidansı ülkelerin gelişmişlik düzeylerine, coğrafi bölgelere, perinatal risklere ve ekonomik standartlara bağlı değişiklik gösterir (30). İnsidansı gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasındadır. EBNS 2500 gramın üzerinde doğan 1000 canlı doğumda 0,57 iken, 401-1500 gram arasında %10,96 olarak bildirilmiştir (2). Geç başlangıçlı neonatal sepsisin sıklığı 500-750 g arasında %51,2, 1500 g altındaki bebeklerde %15-25 arasında saptanırken, 2500 g üzerinde %1,6 olarak bildirilmiştir (31). Türkmen ve ark.'larının (32) çok düşük doğum ağırlıklı bebekleri incelediği çalışmada kanıtlanmış neonatal sepsis oranı %31,8 olarak bulunmuştur. Özdemir ve ark.'larının (33) ÇDDA'lı bebekleri incelediği çalışmada ise 41 olguda (%27,7) klinik veriler ve Töllner skorlamasına klinik sepsis, 25 olguda (%16,9) kan kültürü ile ispatlı kanıtlanmış sepsis tanısı konulmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda GBNS insidansı %6,4-14,1, mortalite %0-75 gibi değişen oranlarda bildirilmiştir (3,4). Mortalite oranlarının %30-40 bandından %5-10 bandına gerilediği gözlenmiştir (5). Hastanemizin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 2004-2008 yılları arasında neonatal sepsis tanısı ile izlenen bebeklerin değerlendirildiği bir çalışmada sepsis sıklığı %9,6, kanıtlanmış sepsis sıklığı %5 olarak rapor edilmiştir. Bebeklerin %82'sinin prematüre olduğu çalışmada mortalite oranı ise %13,3 olarak bildirilmiştir.(6)

2.6. Risk Faktörleri

Sepsis kanıtlanmış, klinik ve şüpheli sepsis olarak 3 gruba ayrılabilir. Sepsis şüphesi olan bebeklerde kültür sonuçları beklenirken ampirik antibiyotik tedavisi başlanması tedavide esastır. Bu sebeple risk faktörlerini iyi değerlendirmek gerekmektedir. Neonatal sepsisteki bu risk faktörleri maternal ve neonatal risk faktörleri olmak üzere iki grup altında incelenebilir.

2.6.1 Maternal Risk Faktörleri

Annenin kronik hastalıkları, düşük sosyoekonomik düzey, etnik özellikler, erken veya geç maternal yaş (<18/>40 yaş), annenin nullipar veya multipar oluşu, tedavi edilememiş genitoüriner sistem enfeksiyonları, polihidramniyoz, intrapartum annenin ateşinin olması (≥ 38 C), maternal GBS kolonizasyonu, doğum travmaları veya forseps kullanımı sepsis riskini arttırır (34). EMR, koriyoamniyonit, prematürite, intrauterin enfeksiyonlar sepsis için en önemli maternal risk faktörleridir.

2.6.1.1 Erken Membran Rüptürü

Erken membran rüptürü gebeliklerin yaklaşık %3'ünde görülmektedir. Erken membran rüptürünün %0,5'i <27 gestasyonel hafta, %1'i 27-34 gestasyonel hafta arasında, %1'i ise 34-37 gestasyonel hafta arasında görülmektedir (35,36). Spontan EMR'nin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Subklinik veya aşık enfeksiyon, mekanik stres, kanama gibi çeşitli patolojik olaylar EMR ile sonuçlanan bir dizi biyokimyasal değişiklikleri başlatabilir (37). Önceki gebeliklerinde EMR öyküsünün olması, annenin sigara kullanımı, üriner sistem enfeksiyonları, antepartum kanama risk faktörleridir (35).

2.6.2 Neonatal Risk Faktörleri

Doğum salonunda resüsitasyon ihtiyacı, düşük Apgar skoru, düşük doğum ağırlığı, prematürite, yoğun bakım ünitesine yatış endikasyonu olması halinde bu sürenin uzaması, kateter ve damar yolu uygulaması, mekanik ventilasyon gibi invaziv işlemler, total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı ve geç enteral beslenme neonatal sepsis için risk

faktörleri olarak sayılabilir (1). Hindistan’da yapılan ve 2019’da yayınlanan bir çalışmada sepsis için en sık neonatal risk faktörü olarak doğum ağırlığı, maternal risk faktörü ise gestasyonel hafta olarak bildirilmiştir (38).

Sepsis risk faktörleri genel olarak değerlendirildiğinde prematüre bebeklerde term bebeklere kıyasla sepsis insidansı üç ile on kat daha fazladır (14). EMR (>18 saat) ve koriyoamniyonit olması halinde EBNS riski %1-3’tür, yani EBNS insidansına göre 10 kat risk artışı söz konusudur (39). Gebelikte görülen komplikasyonlar EBNS için risk oluştururken, madde kullanımı, ilaç kullanımı ve diğer çevresel faktörler de anatomik defekt ihtimalini arttırarak GBNS açısından risk oluşturmaktadır. Annede vajinal, rektal GBS kolonizasyonu eken başlangıçlı sepsiste önemli bir etken olup Amerika Birleşik Devletleri’nde %15-40 arasında iken ülkemizde %2-10,6 olarak bildirilmiştir (40). Yine EBNS ve GBNS için risk faktörlerini sınıflandırmak gerekirse düşük Apgar skoru ve resusitasyon öyküsü (özellikle endotrakeal entübasyon yapıldığında), fetal distres, çoğul gebelikler, EMR, koriyoamniyonit erken başlangıçlı sepsis riskini artırırken; entübasyon, mekanik ventilatör ihtiyacı, TPN’nin uzamış kullanımı ve enteral beslenmeye geçişte gecikmeler, kateter kullanımı, sonda gibi invaziv işlemler, operasyon öyküsü, mide asiditesinin azaltılması ise GBNS riskini artırmaktadır (18,41,42).

Tablo III. Erken ve geç başlangıçlı sepsis risk faktörleri

Erken başlangıçlı neonatal sepsis riskini artıran faktörler	Geç başlangıçlı neonatal sepsis riskini artıran faktörler
•Prematürite •EMR • Koriyoamniyonit • Vajinal GBS kolonizasyonu • Fetal distres •Düşük Apgar skoru/ canlandırma uygulanması • Çoğul gebelik • Maternal üriner sistem enfeksiyonları	• Sık kan alınması • Entübasyon • Mekanik ventilasyon • Kateter/sonda takılması • Yetersiz anne sütü • Uzun süre parenteral beslenme • Mide asiditesinin azaltılması • Cerrahi girişim ihtiyacı • Uzun süreli antibiyotik kullanımı •Deri ve mukozadaki doğal bariyerin kırılması

EMR: Erken membran rüptürü, GBS: Grup B streptokok

2.7. Neonatal Sepsis Kliniği ve Tanısı

Erken başlangıçlı neonatal sepsiste genellikle nonspesifik olan semptomlar sıklıkla ilk 24 saatte görülür. Olguların %90'ında ilk 48 saatte semptomlar ortaya çıkar. Bulgular EBNS'de genelde çoklu organ tutulumu şeklinde görülürken, GBNS'de pnömoni, artrit, osteomyelit, menenjit gibi fokal tutulum şeklinde görülebilmektedir (43).

Neonatal sepsiste vücut sıcaklığı düşük, normal veya yüksek olabilir. Prematüre bebeklerde anormal sıcaklık ve vücut sıcaklığında dalgalanmalar, apne, siyanoz daha sık gözlenir. Doğum sırasında veya hemen sonrasında olan fetal distress sepsis bulgusu olabilir. Bazı çalışmalarda doğumun ikinci evresinde görülen taşikardi sepsisle ilişkili bulunmuştur (44). Yine bradikardi, hipotansiyon emmede azalma, periferik dolaşım bozukluğu, kusma, beslenme intoleransı, burun kanadı solunumu, inleme, ishal, sarılık, peteşi, purpura, hipoaktivite, huzursuzluk, kas tonusunda azalma gibi nonspesifik multisistemik semptomlar görülebilir (1,13,16,22).

Neonatal sepsisin semptomları tek tek incelendiğinde:

2.7.1. Vücut Sıcaklığı

Neonatal sepsis sırasında bebeklerin çoğunluğunda hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$), hipertermi ($>38^{\circ}\text{C}$) gibi vücut sıcaklığı değişiklikleri gözlenir (45). Vücut sıcaklığının bir kez yüksek saptanması enfeksiyon anlamına gelmemekte, çevresel faktörlere bağlı da vücut sıcaklığı yüksek olarak ölçülebilmektedir. Ayrıca bebeğin gerektiğinden kalın giydirilmesi nedeniyle de vücut sıcaklığı yüksek ölçülebildiğinden fazla giysiler uzaklaştırıldıktan bir süre sonra vücut sıcaklığı kontrol edilmelidir. Yine ortam sıcaklığındaki değişiklik, dehidratasyon, hipertroidi, familial disotonomi, ektodermal displazi ve santral sinir sistemi bozuklukları da hipertermiye neden olabilir (17).

2.7.2. Solunum ve Kardiyovasküler Sistem

Solunum sisteminde; şiddeti artan çekilmeler, inleme, burun kanadı solunumu, siyanoz, apne ve progresif solunum yetmezliği sepsis semptomu olarak görülebilir. Prematüre bebeklerde respiratuvar distress sendromu (RDS) veya bronkopulmoner displazi sepsise sekonder olan solunum sıkıntısı ile süperpoze olabilir. Mekanik ventilatördeki bir hastanın

ventilasyon ihtiyacında artış görülmesi de sepsis açısından düşündürücü olmalıdır.

Sepsiste en sık semptom veren sistemlerden biri de kardiyovasküler sistemdir. Taşikardi ve bradikardi nonspesifik semptomlardır. Perfüzyon bozukluğu ve hipotansiyon daha spesifik göstergelerdir ancak daha geç evrede ortaya çıkarlar. Kardiyovasküler sistemin etkilenmesi sonucu renal sistem de etkilenerek oligüri gözlemlenebilir (17). Asidoz ve hipoksemi sonucunda pulmoner hipertansiyon gelişebilir ve patent duktus arteriyozusun kapanmasını geciktirebilir.

2.7.3. Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistemde en sık görülen semptomlar; gastrik rezidü, kusma ve karın distansiyonudur. Bunların dışında ishal, dışkıda gizli kan ve hepatomegali görülebilir. Hepatomegali varlığında sepsis ayırıcı tanısında metabolik hastalıklar, kalp yetmezliği ekarte edilmelidir (13,46).

2.7.4. Cilt Bulguları

Sepsis sırasında yaygın görülen cilt lezyonları arasında siyanoz, kutis marmoratus, solukluk, peteşi ve sarılık sayılabilir. Bunlar dışında sklerem sepsisin geç bir semptomu olarak görülmekle birlikte sepsisteki sıklığı bilinmemektedir. Son yıllarda yenidoğan bakımının iyileşmesi, sepsisin erken tanınması ve tedavi edilmesiyle skleremin sıklığı azalmıştır (47).

2.7.5. Nörolojik Semptomlar

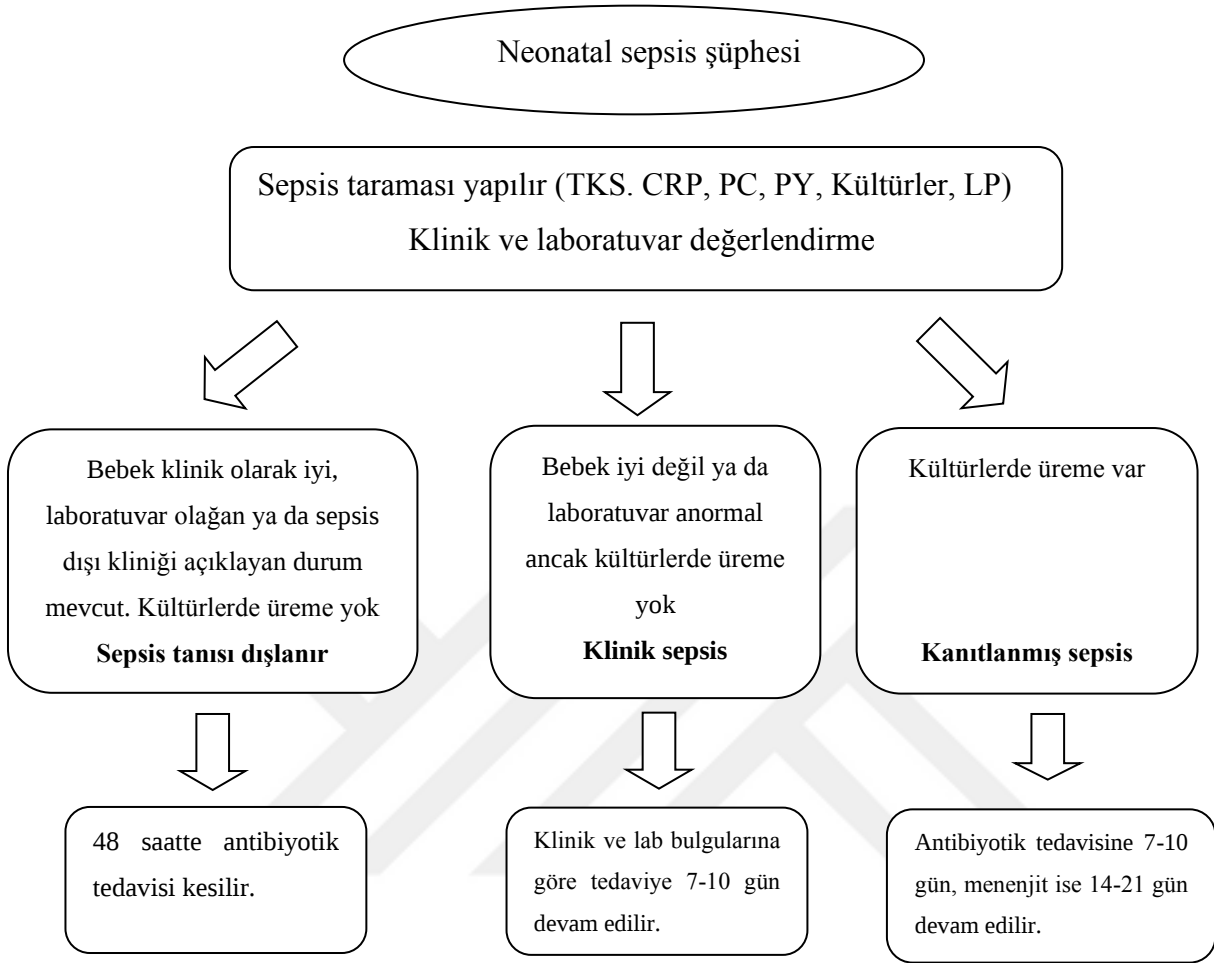
Letarji, hipotoni, beslenmede azalma, huzursuzluk, nöbet aktivitesi gibi nörolojik semptomlar görülen bebekler sepsis açısından değerlendirilmelidir. Nöbet aktivitesi neonatal sepsiste diğerlerine göre daha nadir görülse de enfeksiyon semptomu olarak görülebilir (1,48,49). Tek merkezli bir prospektif çalışmada yenidoğan nöbetlerinin %38'inde nedenin neonatal sepsis olduğu saptanmıştır (50).

2.8. Neonatal Sepsis Tanısı

Neonatal sepsisin kesin tanısı etkenin kan kültüründe üretilmesi ile konur. Kan kültürü için en az bir ml kan örneği alınmalıdır (14). Ancak hastanın klinik bulguları sepsisle uyumlu iken kan kültüründe üreme olmadığı durumlar vardır. Doğumdan önce annenin antibiyotik almış olması, kan kültürü alınmadan önce antibiyotik başlanmış olması, kan kültürü için alınan kan örneğinin miktarının yetersiz olması, bakteri yoğunluğunun düşük olması, yenidoğanlarda görülen bakteriyeminin özellikle erken evrelerde kısa süreli ve geçici olabilmesi etken mikroorganizmanın kan kültüründe saptanmasını engelleyebilmektedir (6). Bu nedenle de sepsis, daha önceden belirtildiği üzere kanıtlanmış, klinik ve şüpheli sepsis olarak sınıflandırılmaktadır. Güney Kore’de yapılan bir çalışmada hastanede doğup yatışı yapılan ve EBNS tanısı alan bebeklerin %14,6’sında kan kültüründe üreme saptanmıştır (43). Bu oran toplum kökenli EBNS’de sadece %6,7 olarak bulunmuştur (43).

Kan kültürü dışında tam kan sayımı, periferik yayma, C reaktif protein (CRP), prokalsitonin, eğer hasta tolere edebilecek durumdaysa lomber ponksiyon, akciğer grafisi, trakeal aspirat kültürü (hasta entübe ise), idrar kültürü (yedi günden büyükse) sepsis tanısında yardımcı diğer parametrelerdir. Tam kan sayımında nötrofil sayısı gestasyon haftasına göre değişkenlik gösterebilmektedir. EBNS’de; >36 gestasyon haftasında nötropeni sınırı doğumda 3500 hücre/mikroL, doğumdan altı sekiz saat sonra ise 7500 hücre/mikroL, 28-36 gestasyon haftasında ise doğumdan hemen sonra 1000 hücre/mikroL, doğumdan altı sekiz saat sonra ise 1500 hücre/mikroL’dir. Nötropeni ve nötrofili sepsis açısından önemli olmakla birlikte nötropeni olması daha değerlidir. Geç başlangıçlı neonatal sepsiste hemogramın prediktif değeri daha düşüktür (14). Trombositopeni (<100.000 hücre/mikroL) sepsiste görülebilecek geç bir bulgudur ve prediktif değildir. Periferik yaymada toksik granülasyon görülmesi, immatür nötrofilin total nötrofile oranının (İ/T oranı) 0,2’nin üzerinde olması sepsis lehinedir. İ/T oranı 0,16’ya kadar normalken 60. saatten sonra 0,12’ye geriler (51). Hemogramın doğumun dördüncü saatinde alınması prediktif etkisini yükseltir.

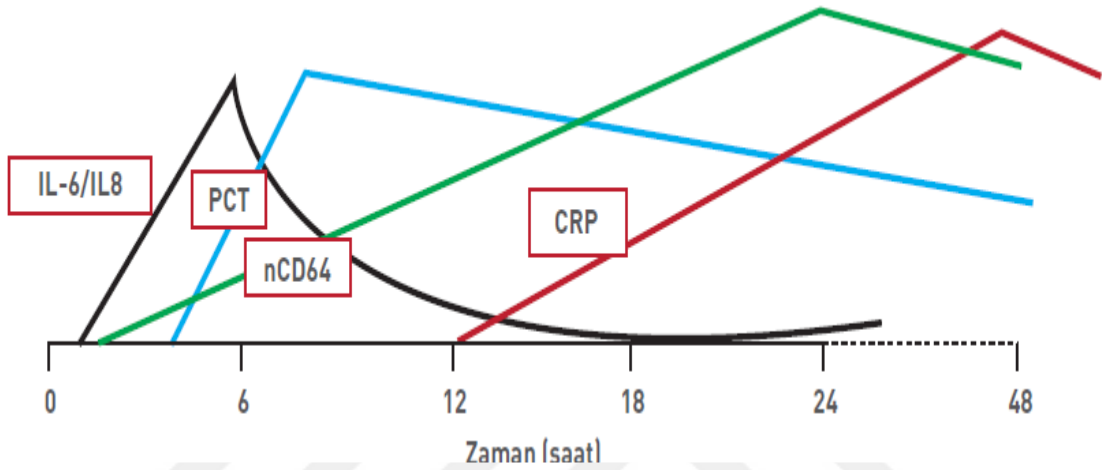
Tablo IV. Sepsis tanısı ve tedavi (14)



Lab: Laboratuvar, TKS: Tam kan sayımı, CRP: C reaktif protein, PC: Prokalsitonin, PY: Periferik yayma, LP: Lomber ponksiyon

Sepsis dışında neonatal asfiksi, annenin intrapartum oksitosin kullanması, maternal hipertansiyon, ateş, zor doğum, hipoglisemi, mekonyum aspirasyonu sendromu gibi durumlarda da nötrofil sayısı yüksek saptanabilir (52). C-reaktif protein de sepsis gibi inflamatuvar durumlarda yükselmekle birlikte annenin ateşinin olması, perinatal asfiksi, fetal distres, zor doğum eylemi, mekonyum aspirasyonu, intraventriküler kanama gibi durumlarda da yüksek saptanabilir. Bu sebeple klinik ve diğer laboratuvar parametrelerle birlikte değerlendirilmelidir. Prokalsitonin kalsitoninin peptid prekürsörüdür. Parankimal hücrelerden bakteriyel toksinlere cevap olarak salınır. Bakteriyel sepsis tanısında duyarlılığı yüksektir. Serum CRP düzeyi 6-10 saat içerisinde yükselip 2-3 gün içerisinde zirve düzeye ulaşırken, prokalsitonin dört saatte yükselir ve 18-24 saat içinde zirve düzeye ulaşır (53). Rutin pratikte kullanılmamakla birlikte sepsis tanılı bebeklerde TNF-alfa, IL-6 gibi

proinflamatuar sitokinler ve IL-4, IL-10 gibi antiinflamatuar sitokinlerde artış bildiren çalışmalar bulunmaktadır (54). Prokalsitonin, IL-6 ve IL-8; KNS tanısında CRP'den daha faydalı olabilir. Özellikle kültürde üreme olmayan klinik sepsis olgularının tanısında kullanılmak üzere farklı sitokinler ve laboratuvar parametreleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. CD11 ve CD64 CRP ile iyi korelasyon gösterir ve CRP'den daha erken yükselirler (7,54,55). Bu nedenle de sepsisin erken tanısında umut verici belirteçlerdir.



Resim 1. Sepsiste biyobelirteçler ve zaman düzey ilişkisi (55)

CRP: C-reaktif protein, PCT: prokalsitonin, IL: Interlökin

Sepsisin tanı ve tedavisinin öneminin anlaşılması üzerine yıllar içerisinde çeşitli tanı kriterleri oluşturulmuştur. 2010 yılında EMA tarafından oluşturulan sepsis skorlamasında altı klinik ve altı laboratuvar kriterler belirlenmiş, bu altı klinik kategoriden en az ikisinde ve altı laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik olması durumu klinik sepsis olarak tanımlanmıştır. (Tablo V)

Tablo V. EMA sepsis skorlaması (56)

Klinik Bulgular	
Vücut ısı >38,5 °C veya <36 °C'den az olması veya ısı düzensizliği	Solunum düzensizliği • Apne • Takipne • Artmış oksijen ihtiyacı • Ventilasyon desteği ihtiyacı
Kardiyovasküler sistem bulguları • Bradikardi • Taşikardi • Ritm bozukluğu • Oligüri • Hipotansiyon • Periferik dolaşım bozukluğu	Gastrointestinal sistem bulguları • Beslenme intoleransı • Emmede azalma • Batın distansiyonu
Cilt ve cilt altı lezyonları • Peteşi • Sklerem	Non-spesifik bulgular • Huzursuzluk • Letarji • Hipotoni
Laboratuvar Bulgular	
Beyaz küre sayısı • Lökopeni • Lökositoz	CRP veya prokalsitonin yüksekliği • CRP > 15 mg/L • Prokalsitonin $\geq$ 2 ng/ml
En az iki kez görülen glukoz tolerans bozukluğu • Hipoglisemi • Hiperglisemi	Metabolik asidoz • Baz açığı >10 mEq/L • Serum laktat >2 mMol/L
Trombosit sayısı < 100.000/mm³	İmmatür / total nötrofil sayısı > 0,2

CRP: C- reaktif protein

Postnatal 44. gestasyon haftasına kadar EMA kriterleri kullanılabilmektedir (56). Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada Ekim 2015-Kasım 2018 yılları arasında EMA kriterleri ve neonatolog bakışıyla sepsis olarak değerlendirip antibiyotik tedavisi başlanan 34 gestasyon haftası üzerindeki bebekler değerlendirilmiş (57). Kan kültüründe üreme olan veya gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya 16S-rRNA pozitif saptanan bebekler kanıtlanmış sepsis olarak kabul edilmiş. Toplam 245 bebeğin alındığı çalışmada 113 (%46,1) bebek kanıtlanmış sepsis iken, 97 (%39,6) bebek EMA kriterlerine göre sepsis olarak değerlendirilmiş. EMA kriterlerinin duyarlılığı %44,2, özgüllüğü %64,4 olarak bildirilmiştir (57). Kriterlerin etkinliğini arttırmak amacı ile EMA kriterlerine 18 parametre eklenerek modifiye EMA kriterleri oluşturulmuştur (57). Sarılık, diğer solunumsal bulgular, selülit, püstül, eritema multiforme, ektima, purpura, solukluk, hepatomegali, splenomegali, diyare, melena, hematokezya, tremor, jitteriness, konvülsiyon ve fontanel gerginliği EMA

kriterlerine eklenmiş; emmede azalma (198), beslenme intoleransı (168) ve sarılık (88) en sık semptomlar olurken, sarılık (88), jitteriness (16) ve solunumsal semptomların (12) EMA kriterlerine dahil olmayan ve sepsiste en sık görülen semptomlar olduğu bildirilmiştir (57). Modifiye EMA kriterlerine göre iki klinik ve iki laboratuvar bulgu pozitif alındığında 114 hastanın (%46,5) sepsis olarak değerlendirildiği, duyarlılığın %44,2'den %49,6'ya yükseldiği, özgüllüğün ise %64,4'ten %56,1'e gerilediği bildirilmiştir. Sonuç olarak klinik ve laboratuvar verilerin hiçbirisi kanıtlanmış sepsis tanısı için yeterli bulunmamış ancak modifiye EMA kriterleriyle duyarlılıkta hafifçe artış saptanmıştır (57).

Daha da geçmişe bakıldığında Töller'in 1982'de yaptığı çalışma sonrası Töller skorlaması geliştirilmiş olup sepsis tanısında kullanılmıştır (58). (Tablo VI)

Tablo VI. Töller sepsis skorlaması (58)

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Orta	Belirgin	
Bradikardi	Yok	Var		
Apne	Yok	Var		
Respiratuvar distres	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	> 4 cm		
GİS bulgusu	Yok	Var		
Lökosit sayısı	Normal	Lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok		Var	
Metabolik asidoz (pH)	Normal	>7,2	<7,2	
Toplam Puan 5-10: Sepsis olasılığı >10: Sepsis				

Sepsis değerlendirmesi yapılan bebeklerde trombositopeni, meningomyelose, cilt bütünlüğünün bozulması veya hemodinamik instabilite gibi hastanın işlemi tolere edemeyeceği durumlar haricinde antibiyotik tedavisine başlanmadan önce hastalara lomber ponksiyon yapılmalıdır. BOS lökosit sayısının >30 hücre/mm³, BOS protein düzeyinin >130 mg/dl olması yenidoğan menenjit ile uyumlu olup menenjitin kesin tanısı etkenin kültürde üretilmesi ile konulur. Antibiyogram sonuçlarına göre de hastaya ampirik olarak başlanmış

olan antibiyotik tedavisi düzenlenir (7,59).

Solunum semptomları olan hastalarda akciğer grafisi de çekilmelidir. Grup B streptokok veya *Listeria* pnömonisini RDS'nin erken evrelerinden ayırt etmek güç olabilir ancak pulmoner parankim bulgularına plevral efüzyonun eşlik etmesi durumunda öncelikle pnömoni düşünülür (14).

2.9. Neonatal Sepsisin Ayırıcı Tanısı

Neonatal sepsisin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz birçok klinik durum mevcuttur. Kardiyak nedenler arasında hipoplastik sol kalp, persiste pulmoner hipertansiyon; gastrointestinal sistemde nekrotizan enterokolit, spontan gastrointestinal perforasyon, midgut volvulus; hematolojik olarak neonatal purpura fulminans, ailesel koagülopatiler, familyal hemofagositik lenfositosis, ağır anemi, malignansiler, metabolik hastalıklar; nörolojik olarak hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), neonatal nöbetler, intrakraniyal kanama (İKK); solunum sisteminde ise RDS, akciğer hipoplazisi, yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT) ve trakeoözefagiyal fistül (TÖF) sayılabilir (17).

2.10. Önleme

Grup B streptokok profilaksisi: Endikasyonu olan durumlarda intrapartum antibiyotik profilaksisinin kullanılması ile GBS'ye bağlı EBNS'de belirgin düşüş saptanmıştır. Vajinal ve rektal GBS kolonizasyonu ve tedavisi ile ilgili CDC 1996, 2002 ve 2010'da kılavuzlar yayınlamıştır. Kılavuzlarda 35-37. gestasyonel haftalar arasında olan tüm gebelerin GBS taşıyıcılığı açısından taranması önerilmektedir (60,61).

Yenidoğan enfeksiyonlarının azaltılması amacıyla el yıkamanın titizlikle uygulanması, girişimler sırasında gereğinde eldiven giyilmesi, asepsi ve antisepsiye azami uyum gösterilmesi önemlidir (31,62). Bakteriyel sepsislerin engellenmesi için kateterler mümkün olduğunca erken çıkarılmalıdır. Kateterin geç çıkarılması (sepsis tanısından 48 saatten uzun sürede) veya çıkarılmaması trombositopeni, son organ hasarı ve dirençli bakteriyemi riskinde artışa neden olmaktadır (63,64).

2.11. Neonatal Sepsisin Tedavisi

2.11.1 Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotik tedavisi ampirik ve mikroorganizmaya spesifik tedavileri kapsamaktadır. Antibiyotik kullanım sıklığının artışı antibiyotik direncindeki artışı da beraberinde getirdiğinden antibiyotik seçimi özenle yapılmalıdır (65).

Sepsis tanısı alan bebeklerde ampirik antibiyotik tedavisine karar verilirken erken veya geç sepsise yönelik etkenler göz önünde bulundurulmalıdır. Antibiyotik tedavisine başlanmadan önce kan kültürü, klinik uygunluk halinde lomber ponksiyon, geç başlangıçlı neonatal sepsiste ilave olarak idrar kültürü alınmalıdır (66). İzlemede bebeğin genel durumunun iyi olması ve kan kültüründe üreme sinyali bildirilmemesi halinde sepsis dışlanarak antibiyotik tedavisi 48 saat sonra sonlandırılabilir. Kültürde üreme olmaması durumunda klinik gereklilik halinde antibiyotik tedavisine 7-10 gün, üreme varsa 14-21 gün devam etmek gerekebilir (67).

Annede kanıtlanmış koriyoamniyonit varlığında, bebek tetkik edilerek antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Annede ateş veya şüpheli koriyoamniyonit durumunda ise <34 gebelik haftasında (GH) olan bebek tetkik edilerek antibiyotik başlanmalı, ≥ 34 GH'de olan bebeğin kliniğine göre bebek izlenebilmekte veya antibiyotik tedavisi başlanabilmektedir. On sekiz saatten uzun EMR'si olan olgularda da <34 GH'de tetkik sonrası antibiyotik tedavisi başlanmalı, ≥ 34 GH'de kliniğe göre karar verilmelidir (14).

EBNS'de ampirik antibiyotik tedavisi olarak ampisilin veya penisilin G ve aminoglikozid (gentamisin) başlanması uygundur. Kanıtlanmış sepsis olan EBNS'lerdeki etkenlerin %90'ının ampisiline, gentamisine veya ikisine birden duyarlı olduğu görülmüştür (68). Sefotaksime direnç gelişiminin çok hızlı olması ve *L. monocytogenes* ve enterokoklara sefotaksim etkili olmaması nedeniyle ampirik tedavide sefotaksim kullanılmamalıdır. Menenjit varlığı ya da olasılığında sefotaksim ile daha yüksek bakteri öldürücü serum ve BOS değişimleri sağlanması nedeniyle ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir (16). Klinik sepsiste 7-10 gün, kanıtlanmış sepsiste 10 gün tedavi önerilir (69,70).

Geç başlangıçlı sepsiste antibiyotik tedavisi yine sepsis kaynağına göre düzenlenir. Evden başvuru sonrası toplum kökenli sepsis nedeniyle ampisilin ve gentamisin veya sefotaksim tedavisi uygundur. Hastane kökenli geç başlangıçlı sepsiste etkenlerin direnç riski de göz önüne alındığında vankomisin ve aminoglikozit veya üçüncü kuşak sefalosporin

başlanması uygundur (71). Çoklu dirençli Gram negatif sepsis saptanması halinde aminoglikozit eşliğinde seftazidim, karbapenem veya piperasilin tazobaktam kullanımı tercih edilebilir (71). Antibiyotik tedavisi, antibiyogram sonucuna göre izlemde düzenlenir. CRP yüksekliği olan ancak 24-48 saat sonra <10 mg/L saptanan olgularda kültür negatifse antibiyotik kesimine gidilebilir. Eğer olgunun genel durumu, görünümü iyi, kültürde üreme saptanmadıysa tek başına CRP yüksekliği nedeniyle ampirik antibiyotik tedavisine devam etmek gereksizdir(72). Fungal enfeksiyonların ampirik tedavisinde amfoterisin B ilk tercih olarak kullanılır. Antibiyotik kullanımında artış, patojenlerin çoğul ilaç direncinde artışa neden olmaktadır. Kliniklerde vankomisin dirençli Gram pozitif sepsisler görülmektedir. Bu durumda linezolid veya karbapenem kullanılması uygundur. Yine nozokomiyal etkenler arasında gösterilen dirençli *A.baumannii* 'nin ve *Enterococcus* spp.'lerin sepsislerinde kolistin tedavisi denenebilir. Tedavi 10-14 gün olarak planlanır (3).

Odak kökenli olarak tedavi seçeneklerine bakıldığında; geç başlangıçlı sepsiste sepsis taraması sonrası lomber ponksiyon bulguları menenjit düşündürüyorsa ampisilin ve gentamisin tedavisine Gram negatif etkinliği arttırmak ve BOS'ta olası pnömokok etkenine yönelik seftaksim, seftazidim veya sefepim gibi geniş spektrumlu bir sefalosporin eklemek gerekir. Çoklu ilaç direnci olan Gram negatif etkenlere sekonder menenjit şüphesi varsa meropenem gibi bir karbapenem ampirik tedavide tercih edilmelidir (73). Takibinde antibiyogram sonuçlarına göre gereklilik halinde antibiyotik revizyonu açısından değerlendirilmelidir.

Cilt, kemik, eklem kökenli enfeksiyon varlığında *S.aureus* olası bir etken olarak düşünülerek ampisilin yerine vankomisin tedaviye eklenmelidir. Hastanın toksik görünmesi durumunda tedaviye nafsilin de eklenebilmektedir (74).

Kateter kökenli enfeksiyon düşünülüyorsa; KNS, *S.aureus* ve Gram negatif bakterileri kapsayacak şekilde vankomisin ve gentamisin antibiyoterapi uygulanabilir (64).

Bağırsak kökenli enfeksiyon şüphesinde anaerobik etkenler akla gelmeli ve klindamisin veya metronidazol tedaviye eklenmelidir (1).

Kanıtlanmış sepsis durumunda etkenlere göre antibiyotik tedavisi seçilir. Sık karşılaşılan etkenler incelendiğinde;

Grup B streptokok: Tedavisinde ideal ilaç penisilindir. GBS saptandığında GBS'ye bağlı bakteriyemiye veya menenjit varlığında kontrol kültürleri alınır ve BOS steril olduğunda gentamisin kesilerek penisilin G ile tekli antibiyotik tedavisine devam edilebilir.

Escherichia coli: Eğer olgunun sepsis etkeni ampisilin duyarlı *E.coli* ise, menenjit dışlanmış ve klinik olarak iyiye gidiyorsa tekli ampisilin tedavisi 10 gün kullanılabilir. Eğer etken ampisilin dirençli *E.coli* ise duyarlılık profiline göre hareket edilir. Eğer duyarlıysa geniş spektrumlu bir sefalosporin olarak sefotaksim, seftazidim veya sefepim kullanılabilir (2,70).

Diğer Gram negatif basiller: *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Shigella* kökenli sepsiste yine antibiyotik duyarlılıkları baz alınır. Çoğu durumda tekli antibiyotik tedavisi uygundur. Eğer etken beta laktamaz üretebiliyorsa, çoklu ilaç direnci varsa tedavide meropenem kullanılabilir.

Listeria monocytogenes: Başlangıç tedavisi olarak ampisilin ve gentamisin kombinasyonu uygundur.  kili antibiyotik tedavisi hayvan çalışmalarında ampisilin monoterapisinden daha etkin bulunmuştur. Tedavi genellikle 10 güne tamamlanır.

Stafilokoklar: Antibiyotik tedavisi diğer etkenlerde olduğu gibi duyarlılığa göre seçilir. *S.aureus* için vankomisin veya olgu toksik görünüyorsa vankomisin ile birlikte nafsilin profilaktik olarak antibiyogram belli olana kadar verilebilir. Etken MSSA ise tedavide nafsilin seçilmelidir. Eğer endokardit veya SSS enfeksiyonu yoksa sefazolin de genel olarak etkindir. MRSA'da ise vankomisin ilk tercihtir. KNS'de yine vankomisin kullanımı önerilir (13,71). (Tablo VII-VIII)

Tablo VII. Term ve preterm bebeklerde neonatal sepsiste tavsiye edilen antibiyotik tedavisi (75)

	Antibiyotik
Ampirik tedavi	
Erken başlangıçlı (ilk 72 saat)	Ampisilin ve gentamisin
Geç başlangıçlı (>72 saat) – Toplum kökenli	Ampisilin ve gentamisin
Geç başlangıçlı (>72 saat) – Doğumdan beri yatan	Vankomisin ve gentamisin
Özel koşullar	
Şüpheli menenjit – Erken başlangıçlı	Ampisilin ve gentamisin *, ¶
Şüpheli menenjit – Geç başlangıçlı, toplum kaynaklı	Ampisilin, gentamisin ve geniş spektrumlu bir sefalosporin (sefotaksim, seftazidim, sefepim) ¶
Şüpheli menenjit – Geç başlangıçlı, doğumdan beri yatan	Gentamisin, vankomisin ve geniş spektrumlu bir sefalosporin (sefotaksim, seftazidim, sefepim) ¶
Pnömoni şüphesi	Ampisilin ve gentamisin Alternatifler: • Ampisilin ve geniş spektrumlu sefalosporin veya • Vankomisin ve geniş spektrumlu sefalosporin veya ▪ Vankomisin ve gentamisin
Yumuşak doku, cilt, eklem ve kemiklerin şüpheli enfeksiyonu (<i>S.aureus</i> gibi)	Vankomisin veya vankomisin ve nafsilin
Şüpheli intravasküler kateter ilişkili enfeksiyon	Vankomisin ve gentamisin
Gastrointestinal kökenli etkene bağlı sepsis şüphesi (Anaeroblar gibi)	Ampisilin, gentamisin ve klindamisin Alternatifler: • Ampisilin, gentamisin ve metronidazol veya • Piperasilin- tazobaktam ve gentamisin

Tablo VIII. Etkene yönelik tedavi

Etken	Antibiyotik tedavisi
Grup B streptokok	Penisilin G
<i>E.coli</i> - Ampisilin duyarlı	Ampisilin
<i>E.coli</i> – Ampisilin dirençli	Geniş spektrumlu sefalosporin (sefotaksim, seftazidim, sefepim gibi) Alternatif: Meropenem
Çoklu dirençli Gram negatif basil (ESBL üretenler dahil)	Meropenem
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampisilin ve gentamisin
Metisilin-duyarlı <i>S.aureus</i> (MSSA)	Nafsilin veya sefazolin
Metisilin-dirençli <i>S.aureus</i> (MRSA)	Vankomisin
Koagülaz negatif Stafilokok	Vankomisin

S.aureus: *Staphylococcus aureus*; *E. coli*: *Escherichia coli*; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase (geniş spektrumlu beta laktamaz); MSSA: Metisilin-duyarlı *S. aureus*; MRSA: Metisilin dirençli *S.aureus*.

* Geniş spektrumlu Sefalosporin (sefotaksim, seftazidim veya sefepim ve benzeri) ampirik tedaviye erken başlangıçlı menenjit şüphesinde BOS örneğinde Gram negatif basil görülmesi halinde eklenmelidir.

¶ Eğer çoklu ilaç direnci olan Gram negatif etkene bağlı menenjit şüphesi varsa ampirik tedavi için meropenem gibi bir karbapenem tercih edilebilir.

2.11.2. Destek Tedavisi

Destek tedavisi başlangıçta oksijenizasyonun ve perfüzyonun sağlanmasına dayanmaktadır. Özellikle perfüzyonun bozulduğu hastalarda oksijenizasyonun sağlanması için endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon desteği açısından hasta değerlendirilmez. Perfüzyonun bozulduğu durumlarda intravenöz izotonik salin ile sıvı resusitasyon gerekebilir. Perfüzyon sağlandıktan sonra sıvı elektrolit dengesine odaklanılır. Sıvı resusitasyonu ile perfüzyonu düzelmeyen olgular inotrop ihtiyacı açısından değerlendirilir. Dopamin genellikle ilk seçenek inotrop olarak kullanılır. Bu tedavilere rağmen devam eden şiddetli kardiyopulmoner yetmezliklerde ektrakorporeyal membran oksijenizasyonu (ECMO) kullanılabilir ancak deneyim gerektiren ve her merkezde uygulanamayan bir tedavi yöntemidir (71). Bunların dışında destekleyici tedavi yöntemleri mevcuttur. Bu immünoterapötik tedaviler sonuçları kesin olarak iyileştirmediğinden rutin tedavide önerilmemektedir. Granülosit transfüzyonu, IVIG, G-CSF, GM-CSF ve pentoksifilin bu tedavilere örnektir. 2013 yılında yayınlanan bir derlemede IVIG kullanımının neonatal sepsisi önleme ve tedavide etkin olduğu ancak mortaliteye etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (76). Üç bin dokuz yüz yetmiş üç yenidoğanın alındığı uluslararası yenidoğan immünoterapi çalışmasında (INIS 2011)(76) IgM ile zenginleştirilmiş IVIG kullanımının şüpheli neonatal sepsiste hastanede yatış süresince mortaliteyi belirgin azaltmadığı saptanmış, kanıtlanmış veya şüpheli sepsiste rutin olarak IVIG veya IgM ile zenginleştirilmiş IVIG'in rutin kullanımının mortaliteyi azaltmada etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Benzer şekilde etkinliği net gösterilemediğinden GM-CSF ve G-CSF kullanımı da önerilmemektedir (77). Fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilinin az sayıdaki çalışmada prematürelde ve Gram negatif sepsiste destek tedavisi olarak kullanıldığında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (78).

Hastanemizde 2004-2008 yılları arasındaki sepsisli olgularla yapılan çalışmada EBNS'de Gram pozitif etkenlerin en sık olduğu ve bu etkenlerde yüksek penisilin direnci olduğu gözlenmiştir (6). Acinetobacter ve Psuedomonas suşlarında yüksek piperasilin direnci saptanmıştır (6). Nepal'de yapılan bir çalışmada Gram negatif etkenlerin hem EBNS hem de GBNS'de en sık etken olduğu bildirilmiş, hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilerde sık kullanılan antibiyotiklere karşı yüksek direnç olduğu belirtilmiştir. Bu bulgularla

vankomisin ve meropenem kombinasyonun ilk seçenek, piperasilin-tazobaktam ile ofloksasin kombinasyonunun ampirik tedavide ikinci seçenek olarak verilebileceği ifade edilmiş ve akılcı antibiyotik kullanımına dikkat çekilmiştir (79).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2014 ile Aralık 2019 yılları arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan ve kan kültüründe üremesi olan bebekler dahil edildi. Çalışma öncesinde Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alındı (Ek-I). Hastaların yatışında düzenlenen dosyalar hastane arşivinden elde edilerek incelendi. Hastaların epikrizleri ve laboratuvar sonuçları hastane otomasyon sistemi olan MIA-MED'ten araştırıldı.

3.1. Tanımlamalar

Gestasyon haftası: Son adet tarihinin son günü ile doğum arasında geçen süre olarak alındı (80).

Prematürite: Gestasyon haftası 36^{6/7} ve altında olan olgular prematüre olarak değerlendirildi (30).

Erken membran rüptürü: Membran rüptürü 18 saatten uzun olan olgular EMR olarak kabul edildi (14).

Koriyoamniyonit: Annede ≥ 38 °C vücut sıcaklığının yanında; lökosit sayısının >15000 hücre/mm³ olması, taşikardi (>100 /dk atım) olması, fetal taşikardi olması (>160 /dk atım), kötü kokulu amniyon sıvısı kriterlerinden birinin görülmesi şeklinde klinik koriyoamniyonit olarak değerlendirildi (81).

Doğum ağırlığının gestasyon hastasına göre değerlendirilmesi: Gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı 10-90 persantil arasında olanlar AGA (gestasyon haftasına uygun), <10 persantil SGA (gestasyon haftasına göre küçük), >90 persantil LGA(gestasyon haftasına göre büyük) olarak değerlendirildi (80).

Doğum ağırlığına göre sınıflama: Doğum ağırlığı 1501-2499 gram arası olanlar DDA, 1000-1499 gram arası ÇDDA, ≤ 999 gram olanlar ADDA olarak değerlendirildi (12).

Sepsis tanımlaması: Klinik ve laboratuvar bulguları sepsisle uyumlu olup kan kültüründe etkenin üretildiği olgular kanıtlanmış sepsis, etkenin üretilmediği olgular ise klinik sepsis olarak tanımlandı. Bir bebekte risk etmenlerinin bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) veya izlemde sepsis düşündüren bulguların görülmesi şüpheli sepsis olarak tanımlandı (14) Olguların tek bir klinik epizodundaki tekrarlayan pozitif kültürleri, tek bir atak olarak kabul edildi.

Sepsis zamanına göre sınıflama: Sepsis tanısını yaşamın ilk üç gününde alan olgular EBNS, dört ile 30 gün arası alanlar GBNS, 30 günden sonra alanlar ise çok geç başlangıçlı neonatal sepsis olarak kabul edildi (14).

Kontaminasyon: Sepsis düşündüren klinik ve laboratuvar bulguları olmayan, izlemde antibiyotik tedavisinde değişiklik yapılmayan veya yeni antibiyotik başlanmayan olgulardaki kan kültürü üremeleri kontaminasyon olarak değerlendirildi (82).

EMA sepsis skorlaması: 2010 yılında yayınlanan EMA sepsis skorlamasına göre iki klinik, iki laboratuvar bulgusu pozitif olan olgular EMA kriteri pozitif olarak değerlendirildi (56).

Bebeklerin antenatal özellikleri, sepsis için anne ve bebeğe ait olası risk faktörleri, doğum şekli, doğum yeri incelendi:

- a) Bebeğe ait özellikler: Gestasyon haftaları, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum tarihi, hastaneye yatış zamanı, hastanede yatış süresi, sepsis başlangıç zamanı, olası risk faktörleri, mortalite oranı değerlendirildi.
- b) Gebelik haftası <28 GH, 28-32 GH, 32-37 GH, ≥37 GH olarak gruplandırıldı.
- c) Anneye ait risk faktörleri, annelerin yaşı, kronik hastalık bilgileri, gebelikte idrar yolu enfeksiyonu, EMR, koriyoamniyonit öyküsü, çoğul gebelik durumu sorgulandı.

Periferik damar kan kültürleri, eş zamanlı idrar kültürü, beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü, trakeal aspirat kültürleri sonuçları mikrobiyoloji laboratuvar sisteminden sorgulandı. Kan kültüründe üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri incelendi. Eş zamanlı diğer kültür üremeleri yıl yıl tarandı. Sepsis atak sayıları belirlendi.

3.2. Dışlama kriterleri

Konjenital anomalisi olan bebekler (meningomyelosel, anal atrezi, duodenal atrezi, diafragma hernisi vb.), kan kültüründeki üremenin kontaminasyon olarak değerlendirildiği bebekler, dosyalarına ulaşamayan ve/veya verileri eksik olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Kan kültürleri kliniğimizde hasta başında, katı steril koşullarda eller yıkanıp durulandıktan sonra belirlenen alan iyot-alkol solüsyonu ile temizlenip periferik venden alınan bir ml kan örneği pediatrik kan kültürü şişelerine (BD BACTEC Peds Plus) doğrudan ekim yapılarak hazırlandı. Lomber ponksiyon yapılırken steril koşullarda bebeğe uygun pozisyon verilip L4-L5 aralığından uygun alan işaretlenerek ön görülen alan içten dışa doğru

uygun antiseptik solüsyonla dairesel tarzda iliyak kanatlara kadar silindi. Steril örtülerden biri bebeğin altına diğeri işlem uygulanacak alan açık kalacak şekilde bebek üzerine serildi ve takibinde BOS örneği alındı (83). İdrar kültürü alınırken bebeğe uygun pozisyon verildikten sonra steril eldiven giyilerek povidon iyot solüsyonu ile bölge temizlendi. Takibinde bölge steril örtü ile örtülerek kateter ilerletilip idrar örneği alındı (83).

Kan kültürü sistemi olarak mikrobiyoloji laboratuvarında (Bactec 9120 ve Bactec Fx)(Becton Dickinson USA) tam otomatize cihaz kullanıldı (84). Pozitif sinyal veren şişelerden Gram boyama yapıp uygun besiyerine (koyun kanlı besiyeri, Eosin Metilen Blue besiyeri) pasajlama yapıldı. Pasajlardaki üremelere göre bakteri tanımlama ve antibiyogram işlemine geçildi. Bakteri tanımlama için konvansiyonel yöntemlerle birlikte tam otomatik Phoenix (Becton Dickinson USA) bakteri tanımlama cihazı kullanıldı. Antibiyotik duyarlılıkları için disk difüzyon ve tam otomatik Phoenix antibiyotik duyarlılık test sistemi kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık sonuçları *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* kriterlerine göre yorumlandı. Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edildi (85). Kültürde üreyen etkenler, sıklıkları, bu etkenlerin antibiyotik dirençleri incelendi.

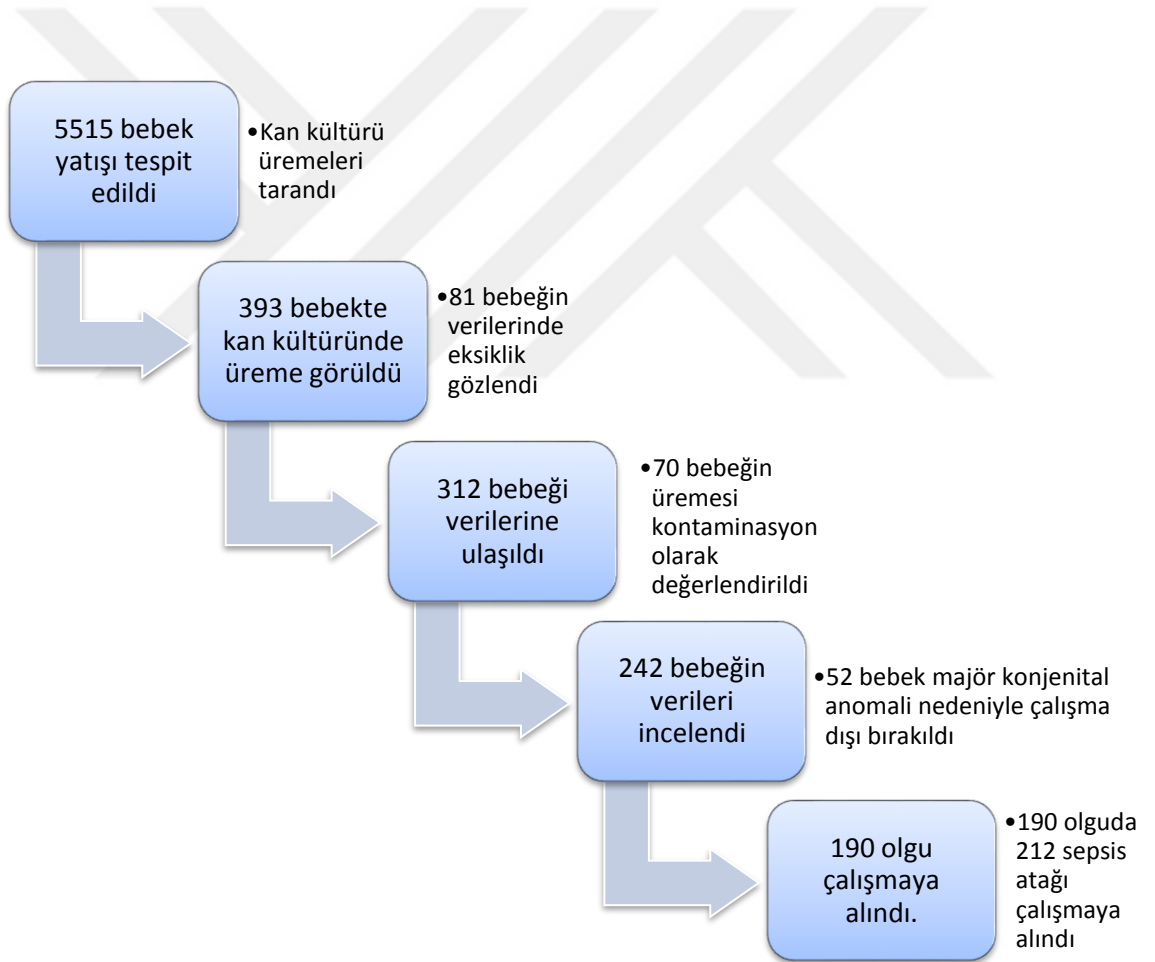
3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26,0 sürümü programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ve sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı basıklık, çarpıklık değerleri ile Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Verilerin homojen dağılıma uyup uymadığının belirlenmesinde Levene testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Yıllara Göre Yatan Hasta ve Sepsis Atak Sayıları

Çalışma dönemi içinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine toplam 5515 yenidoğan yatırıldı. Bu olguların kültürleri incelendiğinde 393 olgudan alınan 484 kan kültüründe üreme olduğu görüldü. Üç yüz doksan üç olgu içinde 81 olgu verilerinin eksik olması nedeni ile, 52 olgu majör konjenital anomali nedeni ile ve 70 olgu kan kültüründe saptanan üremenin kontaminasyon olarak değerlendirilmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Dışlama kriterleri sonrasında çalışmaya 190 olgu dahil edildi. Bu 190 olgu içinde toplam 212 kan kültüründe etken saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya alma ve dışlama kriterleri

Tablo IX. Yıllara göre yatan hasta ve kan kültüründe üreme sayıları

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Yatan hasta	890	827	901	1023	993	881	5515
Üreme toplam	77	82	74	80	81	90	484
Ulaşılan hasta	39	50	50	67	44	62	312
Kontaminasyon	14	15	11	13	9	8	70
Fetal anomali	8	5	5	12	9	13	52
Kalan hasta	17	30	34	42	26	41	190
Tekrarlayan sepsis atağı	1	3	6	-	5	7	22
Bulunan üreme sayısı	18	33	40	42	31	48	212
Tekrarlayan üreme	2	6	2	4	5	11	30
Arşiv yetersiz	35	23	16	9	27	10	120

Yıllara göre değerlendirildiğinde;

2014 yılında 890 yenidoğan yatışı olmuş olup 77 kan kültürü üremesi (%8,6) saptanarak kanıtlanmış neonatal sepsis tanısı almıştır. Bu üremelerin 14'ü (%18,2) ise kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

2015 yılında 827 yenidoğan yatışı olmuş olup 82 kan kültürü üremesi (%9,9) saptanmıştır. Bu üremelerin 15'i (%18,3) kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

2016 yılında 901 hasta yatışı olup 74 kan kültürü üremesi (%8,2) saptanmıştır. Üremelerin 11'i (%14,9) ise kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

2017 yılında 1023 hasta yatışı olmuş ve 80 kan kültürü üremesi (%7,8) saptanmıştır. Bunların 13'ü (%16,2) kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

2018 yılında 993 hasta yatışı olmuş olup 81 kan kültürü üremesi (%8,1) saptanmış ve bunların dokuzu (%11,1) kontamine olarak değerlendirilmiştir.

2019 yılında 881 hasta yatışı yapılmış ve 90 kan kültürü üremesi (%10,2) saptanmış ve sekizi (%8,9) kontaminasyon olarak belirlenmiştir. (Tablo IX, X)

Tablo X. Yıllara göre sepsis oranları

Yıl	Yatan hasta sayısı		Kan kültüründe üreme		Kontaminasyon	
	Toplam	%	Toplam	%	Toplam	%
2014	890	16,1	77	8,6	14	18,2
2015	827	15	82	9,9	15	18,3
2016	901	16,3	74	8,2	11	14,9
2017	1023	18,6	80	7,8	13	16,2
2018	993	18	81	8,1	9	11,1
2019	881	16	90	10,2	8	8,9
Toplam	5515	100	484	8,77	70	22,4

4.2. Bebeklerin Demografik Verileri

Bebeklerin demografik özellikleri Tablo XI ve XII’de verilmiştir. Bebeklerin 113’ü erkek (%59,5), 77’si kız (%40,5) idi. Ortalama doğum ağırlığı 1613,61±812,62 g (485-4410) idi. Bebeklerin 42’si (%22,1) ADDA, 70’i (%36,8) ÇDDA, 46’sı (%24,2) DDA ve 32’si (%16,8) normal doğum ağırlığındaydı. Ortalama doğum haftası 31,13±4,54 (22-41) haftaydı. Bebeklerin 36’sı (%19) <28 gestasyonel haftada, 82’si (%43) 28^{1/7}-31^{6/7} gestasyonel haftada, 36’sı (%19) 32^{1/7}-36^{6/7} ve 36’sı (%19) ≥37 haftada doğmuştu. Bebeklerin 158’i (%83,2) AGA, 24’ü (%12,6) SGA ve sekizi (%4,2) LGA idi. Doğum şekline bakıldığında, bebeklerin 149’u (%78,4) C/S ile 41’i (%21,6) NVYD ile doğmuştu. Bebeklerin %30’u başka bir sağlık merkezinden sevk ile yatırılmıştı. Yirmi iki bebeğin (%11,5) beşinci dakika Apgar skoru <7 olarak saptandı. Bebeklerin yatış anındaki ortalama yaşı 1,52±4,68 (0-35) gün ve ortalama yoğun bakım yatış süresi 43,22±31,41 (4-196) gün idi.

Çalışmaya alınan 190 bebekte toplam 212 kan kültüründe üreme ile gösterilen sepsis atağı izlenmiştir. Bebeklerin 171’inde (%90) tek sepsis atağı, 16’sında (%8,4) iki sepsis atağı ve üçünde (%1,6) üç sepsis atağı olduğu görüldü. Sepsis sınıflamasına göre

değerlendirildiğinde sekiz bebekte (%3,8) EBNS, 183 bebekte (%86,3) GBNS ve 21 bebekte (%9,9) ÇGBNS saptandı. Hastalar yoğun bakımdayken 200'ü (%94,3) TPN ile beslenirken, 179'u (%84,4) anne sütü ve 62'si (%29,2) anne sütü muadili ile beslenmekteydi. Bebeklerin 76'sında (%36,8) tanı anında kateter öyküsü, dokuzunda (%4,2) operasyon öyküsü mevcuttu. Bebeklerin 15'i (%7,9) sepsis nedeniyle eksitus olmuştu.

Tablo XI. Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri

		n (%) (n=190)
Doğum ağırlığı	≤999 g	42 (22,1)
	1000-1499 g	70 (36,8)
	1500-2499 g	46 (24,2)
	≥2500 g	32 (16,9)
Gestasyon haftası	<28 hafta	36 (19)
	28 ^{0/7} -31 ^{6/7} hafta	82 (43)
	32 ^{0/7} -36 ^{6/7} hafta	36 (19)
	≥37 hafta	36 (19)
Cinsiyet	Kız	77 (40,5)
Doğum ağırlığı persantile göre	AGA	158 (83,2)
	SGA	24 (12,6)
	LGA	8 (4,2)
Doğum şekli	C/S	149 (78,4)
5. dakika Apgar skoru <7		22 (11,5)
Mortalite	Var	15 (%7,9)

C/S: Sezaryen, AGA: Gestasyon haftasına uygun, SGA: Gestasyon haftasına göre küçük, LGA: Gestasyon haftasına göre büyük

Tablo XII. Bebeklerin sepsis atakları sırasındaki klinik özellikleri

		n (%) n=212
Sepsis sınıflaması	Erken başlangıçlı neonatal sepsis	8 (3,8)
	Geç başlangıçlı neonatal sepsis	183 (86,3)
	Çok geç başlangıçlı sepsis	21 (9,9)
EMA kriterlerinin (İki klinik iki laboratuvar bulgu) varlığı		177 (83,5)
Kateter kullanımı	Var	78 (%36,7)
TPN alımı	Var	200 (%94)

EMA: European Medicines Agency

4.3. Annelerin Demografik Verileri

Annelerin ortalama yaşı $29,64 \pm 6,67$ (16-59) idi. Annelerin %4,7'si 18 yaş ve altında, %18,4'ü 35 yaşının üstünde idi. Annelerin %37,9'unda kronik hastalık öyküsü bulunmaktaydı. Çoğul gebelik oranı %6,6 idi. Annelerin %6,3'ünde gebelikte idrar yolu enfeksiyonu öyküsü, %8,9'unda EMR ve %5,8'inde koriyoamniyonit öyküsü vardı. Annelerin demografik özellikleri Tablo-XIII'te verilmiştir.

Tablo XIII. Annelerin demografik verileri

	n (%) (n=190)
Anne yaşı	
≤18 yaş	9 (4,7)
>35 yaş	35 (18,4)
Kronik hastalıklar	
Hipertansiyon	38 (20)
Diabetes mellitus	25 (13,2)
Kalp hastalığı	4 (2,1)
Astım	2 (1,1)
Diğer	3 (1,5)
Hastalık yok	118 (62,1)
Gebelikte idrar yolu enfeksiyonu	12 (6,3)
Çoğul gebelik	12 (6,3)
Erken membran rüptürü	17 (8,9)
Koriyoamniyonit	11 (5,8)

4.4. Bebeklerin Sepsis Sırasındaki Klinik Semptomlarının EMA Sepsis Skorlamasına Göre Değerlendirilmesi

EMA sepsis skorlamasına göre sepsis tanısı sırasında bebeklerde en sık solunumsal sorunlar (%82,1) saptandı. Bunu sırasıyla, kardiyovasküler sistem bulguları (%67), huzursuzluk, letarji, hipotonisite gibi non-spesifik semptomlar (%62,3);

gastrointestinal sistem bulguları (%45,3), vücut sıcaklığı değişiklikleri (%22,6) ve cilt ile cilt altı lezyonları (%9,4) izliyordu.

EMA sepsis skorlaması klinik bulguları ayrıntılı olarak incelendiğinde en sık izlenen üç kriter sırası ile, oksijen ihtiyacında artış [155 sepsis atağı (%73,1)], ventilasyon desteği ihtiyacında artış [138 atak (%65,1)] ve hipotoni [123 atak (%58)] iken; en az izlenen bulgular ise hipotermi ve sklerem [1 atak (%0,5)] idi. Solunum sorunları içinde en sık izlenen bulgu oksijen ihtiyacında artış [155 atak (%73,1)] idi. Mekanik ventilatör ihtiyacı 138 (%65,1) sepsis atağında görülmüştü. Kardiyovasküler sistem bulguları arasında ise en sık izlenen bulgu taşikardi [119 atak (%56,1)], ikinci sıklıkta periferik dolaşım bozukluğu [(81 atak (%38,2)] görülmüştü. Hipotansiyon ise 43 (%20,3) sepsis atağında izlenmişti. En az görülen kardiyovasküler sistem bulgusu ise dört sepsis atağında (%1,9) izlenen ritim bozukluğu idi. (Tablo XIV)

Tablo XIV. EMA sepsis skorlamasına göre sepsis tanısı sırasında izlenen klinik bulgular

KLİNİK ÖZELLİK	n (%) n=212	ALT KRİTER	n (%)
Vücut sıcaklığı	48 (22,6)	Hipotermi	1 (0,5)
		Hipertermi	47 (22,1)
Kardiyovasküler bulgular	142 (67)	Taşikardi	119 (56,1)
		Bradikardi	16 (7,5)
		Ritim bozukluğu	4 (1,9)
		Oligüri	12 (5,7)
		Hipotansiyon	43 (20,3)
		Periferik dolaşım bozukluğu	81 (38,2)
Cilt ve cilt altı lezyonları	20 (9,4)	Peteşi	20 (9,4)
		Sklerem	1 (0,5)
Solunum düzensizliği	174 (82,1)	Tekrarlayan apne	60 (28,3)
		Tekrarlayan takipne	94 (44,3)
		Oksijen ihtiyacında artış	155 (73,1)
		Ventilatör desteği ihtiyacı	138 (65,1)
Gastrointestinal bulgular	96 (45,3)	Beslenme intoleransı	81 (38,2)
		Emmede azalma	15 (7,1)
		Batın distansiyonu	83 (39,2)
Nonspesifik bulgular	132 (62,3)	Huzursuzluk	11 (5,2)
		Letarji	104 (49,1)
		Hipotoni	123 (58)

4.5. Bebeklerin Sepsis Sırasındaki Laboratuvar Bulgularının EMA Sepsis Skorlamasına Göre Değerlendirilmesi

EMA sepsis skorlaması laboratuvar bulguları incelendiğinde en sık rastlanan bulgu akut faz reaktanlarında yükselme idi. Yüz kırk beş (%68,4) sepsis atağında CRP yüksekliği (>15 mg/dl), 163'ünde (%76,9) ise prokalsitonin yüksekliği (≥ 2 ng/ml) saptandı. İkinci sıklıkta izlenen bulgu immatür/total nötrofil oranında artış (>0,2) idi [151 atak (%71,2)]. En az sıklıkta görülen laboratuvar bulgusu glukoz tolerans bozukluğu idi [35 atak (%16,5)]. Bu atakların 27'sinde (%12,7) hiperglisemi görülürken sekiz atakta ise (%3,8) hipoglisemi gözlemlendi. Laboratuvar bulguları ayrıntılı olarak incelendiğinde en sık saptanan bulgu prokalsitonin yüksekliği (%76,9) idi. Bunu CRP yüksekliği (%68,4) ve serum laktat yüksekliği (>2 mmol/L) (%55,7) izliyordu. En az görülen laboratuvar bulguları ise 13 sepsis atağında (%6,1) görülen lökopeni ve sekiz (%3,8) sepsis atağında görülen hipoglisemi idi (Tablo XV).

Tablo XV. EMA laboratuvar kriterlerine göre hastaların değerlendirilmesi

LABORATUVAR BULGUSU	n (%) n=212	Alt Kriter	n (%)
Beyaz küre sayısı	63 (29,7)	Lökopeni	13 (6,1)
		Lökositoz	50 (23,6)
İmmatür/total nötrofil sayısı >0,2	151 (71,2)		
Trombosit sayısı <100000/mm ³	54 (25,5)		
CRP veya prokalsitonin yüksekliği	189 (89,2)	CRP >15 mg/L	145 (68,4)
		Prokalsitonin ≥ 2 ng/ml	163 (76,9)
En az iki kez görülen glukoz tolerans bozukluğu	35 (16,5)	Hiperglisemi (>180 mg/dl)	27 (12,7)
		Hipoglisemi (<45 mg/dl)	8 (3,8)
Metabolik asidoz	124 (58,5)	Baz açığı >10 mEq/L	18 (8,5)
		Serum laktat >2 mMol/L	118 (55,7)

CRP: C-reaktif protein

Bebeklerin sepsis sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları EMA sepsis skorlamasına göre incelendiğinde, 177 (%83,5) atakta en az iki klinik ve en az iki laboratuvar bulgusunun varlığı ile klinik sepsis tanısı karşılanırken; 35 (%16,5) atakta kriterlerin sağlanamaması nedeni ile klinik sepsis tanısı karşılanamamıştır. Klinik ve laboratuvar veriler ayrı ayrı incelendiğinde bir atakta (%0,5) EMA skorlamasına ait klinik veri görülmemiş olup 74 atakta (%34,9) üç klinik bulgu pozitif, 64 atakta ise (%30,2) iki klinik bulgu pozitif olarak

görülmüştür. İki atakta ise (%0,9) altı kriterin altısı da pozitif saptanmıştır. Laboratuvar bulguları incelendiğinde üç atakta (%1,4) EMA laboratuvar kriterlerinden herhangi biri olmadığı, iki atakta (%0,9) altı kriterin de pozitif olduğu, 66 atakta (%31,1) iki, yine 66 atakta (%31,1) üç kriter pozitifliği görülmüştür (Tablo XVI).

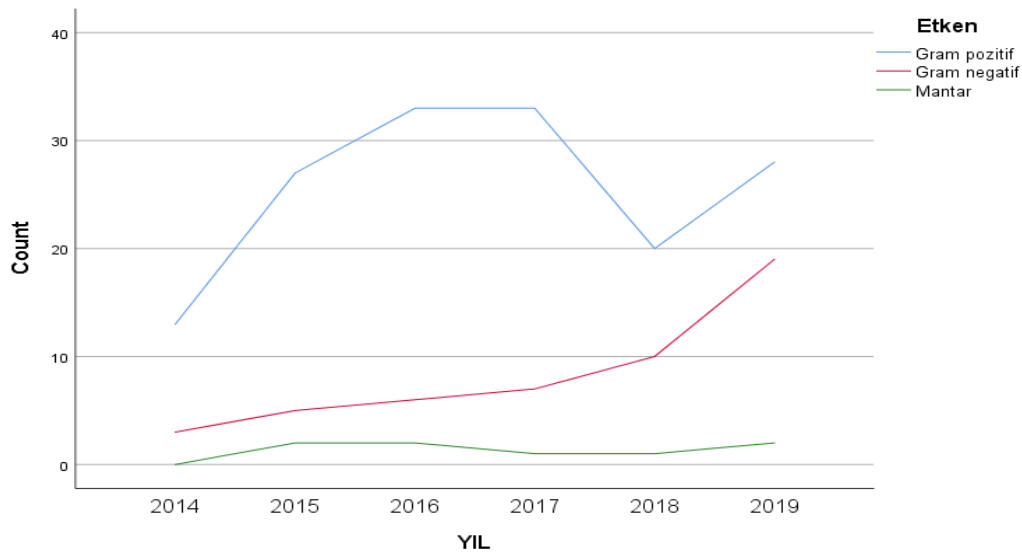
Tablo XVI. EMA klinik ve laboratuvar kriterlerini karşılayan hasta sayıları ile EMA pozitifliği sıklığı

		n (%)			n (%)			n (%)
Klinik bulgu	0	1 (0,5)	Laboratuvar bulgusu	0	3 (1,4)	EMA	Pozitif	177 (83,5)
	1	16 (7,5)		1	16 (7,5)			
	2	64 (30,2)		2	66 (31,1)			
	3	74 (34,9)		3	66 (31,1)			
	4	45 (21,2)		4	39 (18,4)		Negatif	35 (16,5)
	5	10 (4,7)		5	20 (9,4)			
	6	2 (0,9)		6	2 (0,9)			
	≥2	195 (92)		≥2	193 (91,1)			

EMA: European Medicines Agency

4.6. Bebeklerin Kan Kültüründe Saptanan Etkenlerin Yıllara Göre Değişimi

Kan kültürü üremeleri incelendiğinde tüm sepsis atakları içinde 155 atakta (%73,1) etken Gram pozitif bakteri, 49 atakta (%23,1) Gram negatif bakteri ve sekiz atakta (%3,8) mantar üremesi görülmüştür. Tüm yıllar içerisinde en sık saptanan etkenlerin Gram pozitif bakteriler olduğu görülmüştür. Etkenlerin yıllara göre dağılımı Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Sepsis etkenlerinin yıllara göre dağılımı

4.7. Kan Kùltüründe Saptanan Etkenler ve Sıklıkları

Çalışmamızda kanıtlanmış sepsis tanısı alan bebeklerde saptanan kan kùltürü sonuçları Tablo XVII, Tablo XVIII ve Şekil 3'te verilmiştir. En sık izlenen etken [137 atak (%64,6)] koagùlaz negatif stafilokoklar (*S.epidermidis* dahil) idi. Koagùlaz negatif stafilokoklar arasında ise en sık *S.epidermidis* görùlmekteydi ve tüm sepsis ataklarının %35,8'ini oluşturmaktaydı. En sık dört etkeni inceleyecek olursak KNS'den sonra *Klebsiella* spp. [23 atakta (%10,8)] en sık saptanan ikinci etken, *Serratia* spp. [on atak (%4,7)] en sık görùlen üçüncü etken, *Candida* spp. [sekiz atak (%3,8)] ise en sık dördüncü etken olarak saptanmıştır.

Etkenler Gram pozitif, Gram negatif ve fungal etkenler olarak incelendiğinde ise en sık Gram negatif suş *Klebsiella* spp. [23 atak (%10,8)] olarak saptanmıştır. Bunların 16'sı (%7,5) *Klebsiella pneumoniae* olarak saptanmış olup en sık saptanan Gram negatif etkidir. *Klebsiella oxytoca* ise [yedi atak (%3,3)] en sık üçüncü Gram negatif bakteriyel sepsis etkeni olarak bulunmuştur. *Serratia* suşları [on atak (%4,8)] ikinci en sık Gram negatif suş olurken *S.marcescens* ise [sekiz atak (%3,8)] en sık ikinci Gram negatif sepsis etkeni olarak saptanmıştır. *P.aeruginosa* [beş atak (%2,4)] ise en sık dördüncü Gram negatif etken olarak görùlmüştür.

Gram pozitif mikroorganizmalar arasında en sık saptanan etken koagùlaz negatif stafilokoklar (*S.epidermidis* dahil) [137 sepsis atağı, %64,6] olup, onu *Enterococcus* spp. (yedi atak, %3,3) ve *S.aureus* (beş atak, %2,4) izlemiştir.

Fungal etkenler sekiz sepsis atağında (%3,8) izlenmişti ve tamamı *Candida* spp. idi. *Candida* türlerinin %62,5'i *C.albicans* idi (Tablo XVII ve Tablo XVIII).

Tablo XVII. Kanda üreyen mikroorganizmaların dağılımı

	Etkenler	n (%) (n=212)
Gram pozitif etkenler	KNS (<i>S.epidermidis</i> dahil)	137 (64,6)
	KNS (<i>S.epidermidis</i> hariç)	61 (28,7)
	<i>S.epidermidis</i>	76 (35,8)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (2,4)
	<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (1,9)
	Alfa hemolitik streptokok	4 (1,9)
	<i>Enterococcus faecium</i>	3 (1,4)
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (0,9)
Gram negatif etkenler	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16 (7,5)
	<i>Serratia marcescens</i>	8 (3,8)
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	7 (3,3)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (2,4)
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	3 (1,4)
	<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (0,9)
	<i>Escherichia coli</i>	2 (0,9)
	<i>Serratia liquefaciens</i>	2 (0,9)
	<i>Acinetobacter baumani</i>	1 (0,5)
	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1 (0,5)
	<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (0,5)
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,5)
Fungal etken	<i>Candida albicans</i>	5 (2,4)
	<i>Candida tropicalis</i>	1 (0,5)
	<i>Candida parapsilosis</i>	1 (0,5)
	<i>Candida glabrata</i>	1 (0,5)
Toplam		212 (100)

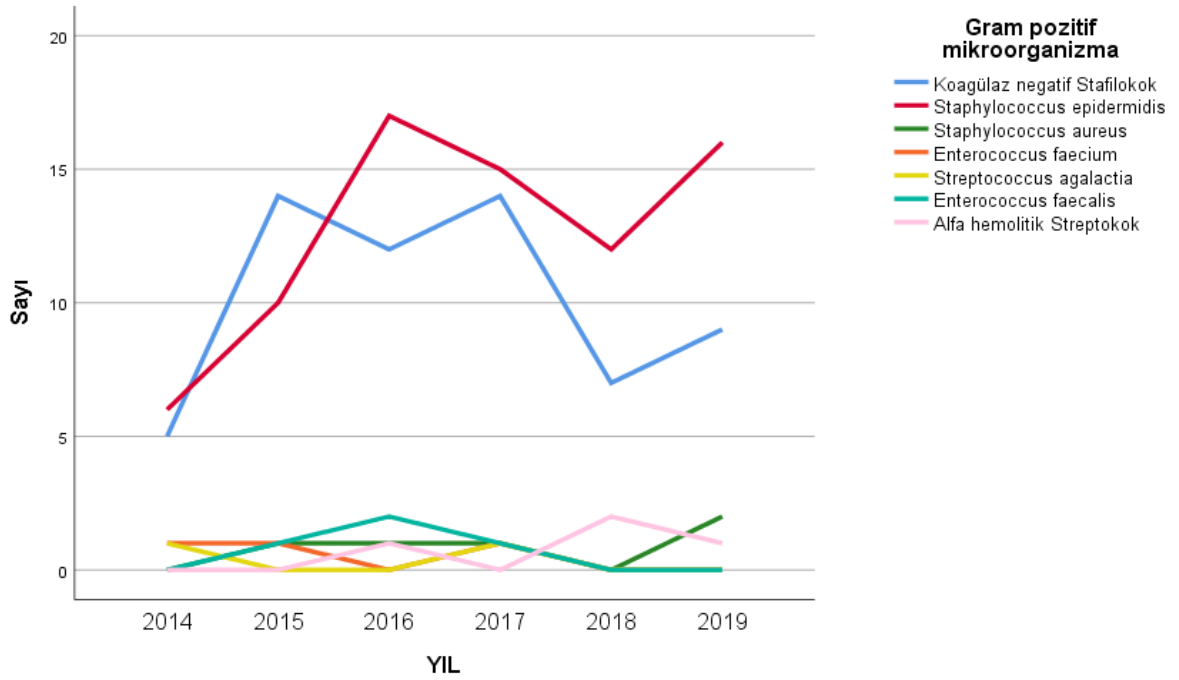
Tablo XVIII. Sepsis etkenlerinin sepsis sınıflarına göre dağılımı

		Erken başlangıçlı neonatal sepsis n (%)	Geç başlangıçlı neonatal sepsis n (%)	Çok geç başlangıçlı sepsis n (%)	Toplam n
Gram pozitif etkenler	KNS (<i>S.epidermidis</i> <i>dahil</i>)	6 (2,8)	126 (59,4)	5 (2,4)	137
	<i>S.epidermidis</i>	2 (0,9)	70 (33)	4 (1,9)	76
	<i>S.aureus</i>	1 (0,5)	4 (1,9)	0 (0)	5
	Enterococcus spp.	0 (0)	6 (2,8)	1 (0,5)	7
	<i>E.faecalis</i>	0 (0)	3 (1,4)	1 (0,5)	4
	<i>E.faecium</i>	0 (0)	3 (1,4)	0 (0)	3
	<i>S.agalactia</i>	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,5)	2
	Alfa hemolitik streptokok	0 (0)	4 (1,9)	0 (0)	4
Gram negatif etkenler	<i>Klebsiella</i> spp.	0 (0)	18 (8,4)	5 (2,4)	23
	<i>P.aeruginosa</i>	0 (0)	5 (2,4)	0 (0)	5
	<i>Serratia</i> spp.	0 (0)	6 (2,8)	4 (1,9)	10
	<i>E.coli</i>	0 (0)	2 (0,9)	0 (0)	2
	<i>E.cloacae</i>	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,5)	2
	<i>E.aerogenes</i>	0 (0)	2 (0,9)	1 (0,5)	3
	<i>Acinetobacter</i> spp.	0 (0)	2 (0,9)	0 (0)	2
	<i>B.cepacia</i>	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	1
	<i>S.maltophilia</i>	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	1
Fungal etken	<i>Candida</i> spp.	0 (0)	6 (2,8)	2 (0,9)	8
	<i>C.albicans</i>	0 (0)	5 (2,4)	0 (0)	5
	<i>C.tropicalis</i>	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	1
	<i>C.parapsilosis</i>	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	1
	<i>C.glabrata</i>	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	1
Toplam		8 (3,8)	183 (86,3)	21 (9,9)	212

KNS: Koagülaz negatif stafilokok



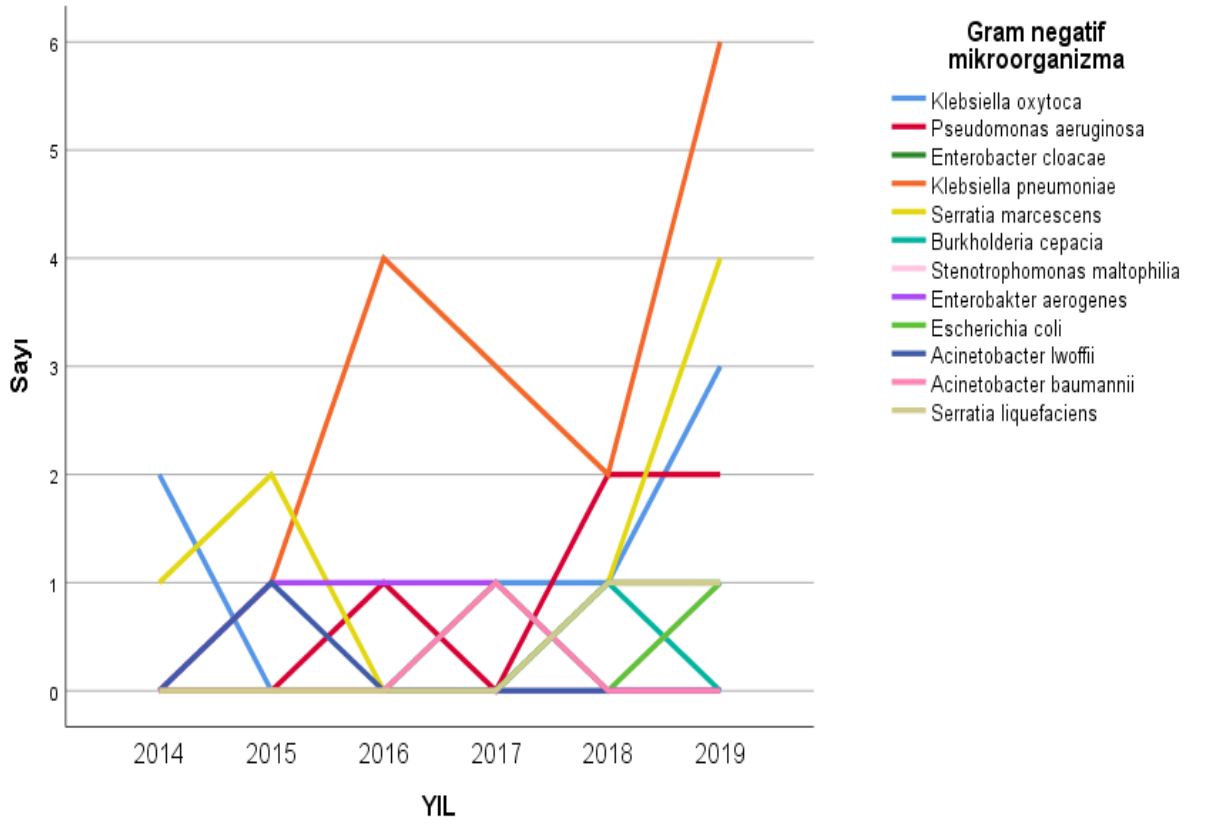
Şekil 3. Kanda üreyen mikroorganizma çeşitleri ve üredikleri atak sayısı



Şekil 4. Gram pozitif etkenlerin yıllara göre dağılımı

Şekil 4’te Gram pozitif etkenlerin yıllara göre dağılımı verilmiştir. *S.epidermidis* suşları KNS’den ayrı belirtilmiştir. 2015 yılında *S.epidermidis* dışındaki KNS üremeleri en sık etken olmakla birlikte diğer tüm yıllarda *S.epidermidis*, *S.epidermidis* dışı KNS etkenlerinde daha sık saptanmıştır.

Şekil 5’te yıllara göre Gram negatif etkenlerin dağılımı verilmiştir. En sık gram negatif etken 2014 yılında *K.oxytoca*, 2015 yılında *S.marcescens*, 2016 yılı ve sonrasında ise *K.pneumoniae* idi.



Şekil 5. Gram negatif etkenlerin yıllara göre dağılımı

4.8. Kan Kültürü Dışındaki Örneklerin Üremeleri

Sepsis sırasında alınan kültürlerde üreyen etkenlerin özellikleri Tablo- XIX’da gösterilmiştir.

Tablo XIX. Kan kültürü ile eş zamanlı alınan kültür sonuçları

	Üreme olmadı	Aynı etken	Çalışılmamış
İdrar kültürü	109	1	102
Beyin omurilik sıvısı kültürü	26	4	182
Derin trakeal aspirat kültürü	9	1	202
Yara yeri kültürü	3	2	207

212 sepsis atağında 110 olgudan eş zamanlı idrar kültürü gönderilmiş olup bunların bir tanesinde (%1) kan kültürü ile aynı etken üremesi bildirilmiştir.

30 sepsis atağı sırasında lomber ponksiyon yapılmış olup bunların dördünde (%13) kan kültürü ile aynı etken üremesi bildirilmiştir.

On olguda ise derin trakeal aspirat kültürü gönderilmiş olup bir olguda kan kültürü ile aynı etken üremesi bildirilmiştir (Tablo XIX).

İki yüz on iki ataktan dokuz tanesinde kan kültürlerinin antibiyogramlarına ulaşılamamış olup bunların altısı 2014 yılına, üçü ise 2015 yılına aittir. Kan kültüründeki mantar üremelerinin antifungal duyarlılık sonuçlarına ulaşılamamıştır.

Gram pozitif bakterilerin 31’inin metisilin duyarlı, 124’ünün metisilin dirençli olduğu görülmüştür. Metisilin dirençli etkenler ayrıntılı olarak incelendiğinde iki atakta MRSA, kalan 122 sepsis atağında metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) iken MRKNS’lerin 67’sinin *S.epidermidis* olduğu görüldü. Gram pozitif etkenlere bağlı 155 sepsis atağının tamamının vankomisine duyarlı olduğu görülmüştür.

Metisilin direnci olan KNS’ler incelendiğinde; 20’sinde tetrasiklin direnci, sekizinde ko-trimoksazol direnci, 75’inde ise klindamisin direnci görülmüştür. Metisilin duyarlı Gram pozitif etkenler incelendiğinde ise sekiz olguda penisilin direnci olduğu izlenmiştir.

Tablo XX. Koagülaz negatif stafilokokların (*S.epidermidis* dahil) antibiyotik dirençleri

	DUYARLI n (%)	DİRENÇLİ n (%)	ÇALIŞILMAMIŞ n (%)
Amoksisilin klavulonat	5 (3,6)	124 (90,5)	8 (%5,9)
Ampisilin sulbaktam	5 (3,6)	123 (89,8)	9 (6,6)
Eritromisin	19 (13,9)	107 (78,1)	11 (8)
Klindamisin	48 (35)	77 (56,2)	12 (8,8)
Linezolid	137 (100)	0 (0)	0 (0)
Metisilin	15 (10,9)	122 (89,1)	0 (0)
Penisilin	83 (60,6)	54 (39,4)	0 (0)
Rifampin	15 (10,9)	26 (19)	96 (70,1)
Sefazolin	5 (3,6)	119 (87,9)	13 (9,5)
Gentamisin	7 (5,1)	70 (51,1)	60 (43,8)
Teikoplanin	122 (89,1)	15 (10,9)	0 (0)
Ko-trimoksazol	101 (73,7)	8 (5,9)	28 (20,4)
Vankomisin	137 (100)	0 (0)	0 (0)
Daptomisin	94 (68,6)	1 (0,7)	42 (30,7)
Tetrasiklin	23 (16,8)	21 (15,3)	93 (67,9)

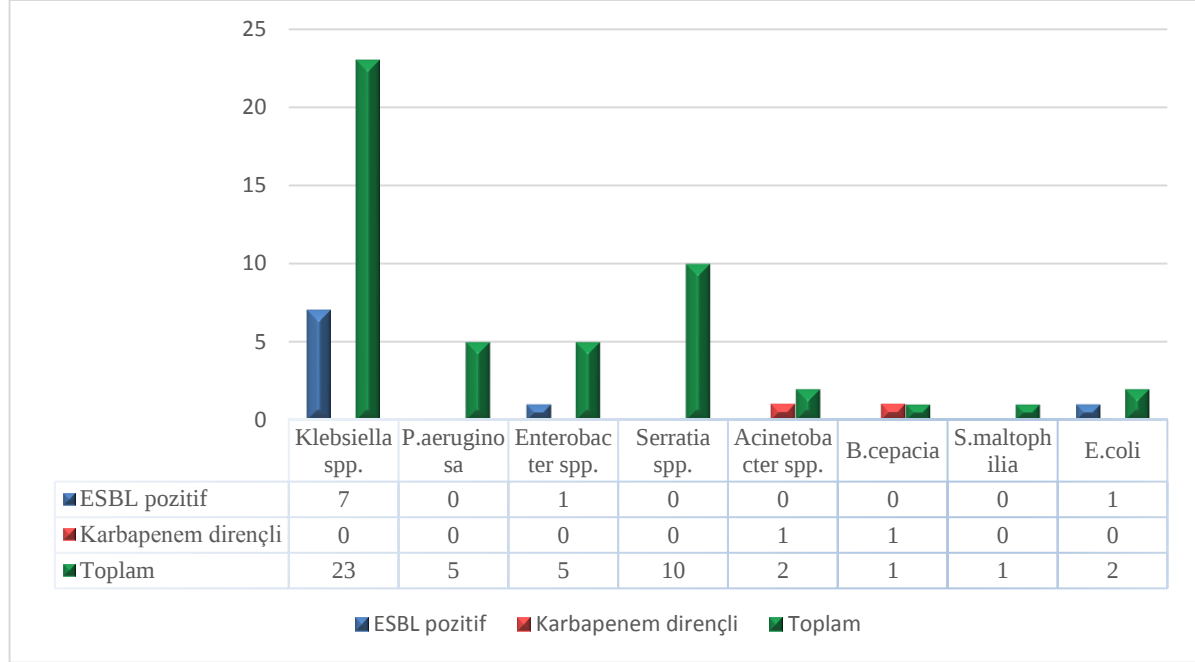
Ko-trimoksazol: Trimetoprim sulfametoksazol

Mikroorganizmalara göre antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında tüm KNS'ler (*S.epidermidis* dahil) incelendiğinde %89,1'i metisiline, %15,3'ü tetrasikline, %5,8'i trimetoprim sülfometoksazole, %56,2'si klindamisine dirençli saptandı. KNS suşlarının (*S.epidermidis* dışındakiler) %90,2'sinin metisiline, %52,5'inin klindamisine, %8,2'sinin trimetoprim sülfometoksazole, %24,6'sının tetrasikline, %8,2'sinin teikoplanine dirençli olduğu görüldü (Tablo XX).

S.epidermidis'in antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde %88,2'sinin metisiline, %7,9'unun tetrasikline, %3,9'unun trimetoprim sülfometoksazole, %59,2'sinin klindamisine, %13,2'sinin teikoplanine dirençli olduğu gözlemlendi.

Klebsiella suşlarının antibiyogramları incelendiğinde; *K.pneumoniae* saptanan 16 atağın 7'sinin ESBL pozitif olduğu, *K.oxytoca* suşlarının tamamının ise ESBL negatif olduğu gözlemlenmiştir. Kırk dokuz Gram negatif sepsis atağının 47'si meropeneme duyarlı iken, iki

atakta ise meropeneme direnç olduğu saptanmıştır. Bu meropenem dirençli etkenlerin biri *B.cepacia* diğeri ise *A.baumannii* idi.



Şekil 6. Gram negatif etkenlerin direnç oranları

ESBL: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz

Gram negatif etkenlerin antibiyogramlarında ESBL pozitifliği ve karbapenem direnci Şekil 6’da verilmiştir. Çalışmamızda panrezistan enterobactericea saptanmamıştır.

Gram negatif etkenlerin antibiyogramları incelendiğinde; 42 atak gentamisin duyarlı iken yedi atakta direnç, 40 atak piperasilin tazobaktam duyarlı iken dokuz atakta direnç, 45 atak sefaperazon-sulbaktam duyarlı iken dört atakta direnç saptanmıştır. Kolistine direncin olduğu on atakta ise bir etkenin *Burkholderia cepacia* olduğu, diğer dokuz etkenin *Serratia* spp. olduğu görüldü. *Pseudomonas* ve *Klebsiella* suşları kolistine duyarlı saptanmıştır. Piperasilin tazobaktam direnci olan dokuz atakın etkenleri incelendiğinde yedi atakta sepsis etkeninin *Klebsiella pneumonia* olduğu, bir etkenin *Burkholderia cepacia*, bir etkenin de *Enterobacter aerogenes* olduğu görüldü. Sefaperazon direnci görülen üç sepsis atakının etkenleri incelendiğinde bir atakta *Burkholderia cepacia*, iki atakta ise *Klebsiella pneumonia* saptandı. Çalışmamızda iki atakta *Acinetobacter* suşlarının ürettiği gözlenmiş olup bir atakta saptanan *A.baumani* karbapenem dirençli iken *A.lwoffii* karbapenem duyarlı idi.

4.9. Sepsis sonucunda gelişen mortalite bulguları

Sepsis ilişkili eksitus olan olguların 7'si (46,7) kız cinsiyet iken 8'i (%53,3)erkek cinsiyet idi. Toplam sepsis ilişkili mortalite oranı %7,9 bulundu. Olgularda etken olarak altısında (%40) Gram pozitif, sekizinde (%53,3) Gram negatif, birinde (%6,7) mantar üremiş idi. Bu hastaların üçünde (%20) *Serratia marcescens*, üçünde (%20) *S.epidermidis*, kalan dokuzunda diğer etkenler üremişti (Tablo XXI). Gram pozitif etken saptanıp eksitus olan olguların tamamı 30 gestasyon haftasının altında ve ADDA idi.

Tablo XXI. Mortalite görülen sepsis etkenleri

Etken	Sıklık n
Koagülaz negatif stafilokok	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Candida albicans</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3
<i>Serratia marcescens</i>	3
Toplam	15

5. TARTIŞMA

Neonatal sepsis bakteriyel viral veya mantar enfeksiyonlarına ikincil olarak oluşan hemodinamik değişiklikler ve klinik semptomlarla ağır morbidite ve mortalite yaratan sistemik bir durumdur. Yenidoğan döneminde mortalitenin en önemli sebeplerinden biri olan neonatal sepsisin insidansı 1000 canlı doğumda bir ile beş arasında belirtilmektedir (46). Dünya Sağlık Örgütü'nün Eylül 2020'de yayınladığı yazıda 1990'lardan 2019'a yenidoğan ölümlerinin beş milyon/yıl'dan 2,4 milyon/yıl'a gerilemesine rağmen hala yüksek devam ettiği ve preterm doğum, doğumda gelişen komplikasyonlar (asfiksi vb.), enfeksiyonlar ve doğumsal anomalilerin en sık mortalite sebepleri olduğu belirtilmiştir. Yenidoğan bakımındaki gelişmeler ve bu alandaki yenilikler ile preterm bebeklerin ölüm oranında azalma olmakla birlikte bu bebeklerin izleminde sepsis gibi komorbiditeler görülebilmektedir.

5.1. Neonatal Sepsis Sıklığı

Yenidoğan yoğun bakımlarda izlenen olgularda kültür pozitifliği ile kanıtlanmış sepsis oranları çalışmalarda değişiklikler göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde insidansı 1000 canlı doğumda 1-8,1 olarak belirtilmiştir (86). Neonatal sepsisin gelişmemiş ülkelerdeki insidansını ve mortalitesini inceleyen yakın tarihli bir meta-analizde 100.000 canlı doğumda 2824 neonatal sepsis vakası rapor edilmiş (%2.8), mortalite ise %17,6 olarak bildirilmiştir (87). Yakın zamanda yayınlanan diğer bir makalede neonatal sepsis oranı %7-13 olarak belirtilirken, %3-8'inin kanıtlanmış sepsis olduğu vurgulanmıştır (88).

Kuzey Hindistan'da 2013 yılında Tayal ve arkadaşlarının (89) yaptığı çalışmada kanıtlanmış sepsis oranı %17,87 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (90) 2011 yılında yaptığı bir çalışmada, yenidoğan yoğun bakımda yatan olgularda kanıtlanmış neonatal sepsis oranı %8,8 olarak belirlenmiştir. Yorulmaz ve arkadaşları (91) tarafından 2014-2016 yılları arasında yapılan çalışmada, hastaneye yatırılan 710 olgudan 138'inde neonatal sepsis (%19,4) saptanmıştır. Yalaz ve arkadaşlarının (92) 2000-2001 yılları arasında yaptığı çalışmada kanıtlanmış sepsis oranı %7,6 olarak bildirilmiştir. Türkmen ve arkadaşlarının (6) 2004-2008 yılları arasında hastanemizde yaptığı çalışmada sepsis sıklığı %9,6 olarak saptanırken, kanıtlanmış sepsis oranı %5 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kanıtlanmış sepsis sıklığı %8,77 olarak saptandı. Sepsis sıklığının yıllara göre dağılımına bakıldığında, 2014 yılında %8,6,

2015 yılında %9,9, 2016 yılında %8,2, 2017 yılında %7,8, 2018 yılında %8,1, 2019 yılında ise %10,2 olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonucunda görülen kanıtlanmış sepsis oranı, hastanemizde 2004-2008 yıllarında yapılmış olan çalışmadan (6) daha yüksek saptanmıştır. Bu artış, prematüre doğum oranlarındaki artış ve klinikteki yatak sayısının artışı ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızdaki oranlar literatürde bildirilen sepsis oranları ile uyumlu bulunmuştur.

5.2. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerindeki Kontaminasyon Sıklığı

Kontaminasyon oranı çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile birlikte farklılık gösterir. Krajčinović ve arkadaşlarının (82) 2012 yılında yaptığı çalışmada 37 hafta altındaki preterm bebeklerde sepsis sıklığı %27 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar hastaları iki gruba bölerek temiz ve steril kültür alma yöntemlerini karşılaştırılmışlardır. Temiz kültür alma yönteminde yoğun bakım hemşiresi steril olmayan cerrahi eldiven giymiş ve iyi tanımlanmış steril alan olmadan cilt antisepsisi için %70'lik isopropil alkol ve %0,1'lik butanediol kullanılmıştır. Steril yöntemde ise hemşireler steril eldiven kullanmış ve steril alan yaratmışlardır. Bu iki grupta gözlenen kontaminasyon oranları karşılaştırıldığında temiz kültür alınan grupta kontaminasyon oranı %16,4 saptanırken, steril kültür alma yönteminde %7,6 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda; kliniğimizdeki kontaminasyon oranlarını yıllara göre incelediğimizde, kontaminasyon oranlarının %8,9-%18,3 arasında olduğunu saptadık, ayrıca bebeklerin %36,7 sinde sepsis tanısı anında kateter kullanımı mevcuttu. Kontaminasyon oranlarının yıllar içerisinde gerilediği, 2018 yılı ve sonrasında düşüşün daha belirgin olduğu dikkat çekmektedir. Kontaminasyon oranlarındaki azalmanın 2018 yılından itibaren kullanılmaya başlanan bakım paketi (bundle) yöntemi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Santral kateter ilişkili enfeksiyonlar için bakım paketi yöntemi literatürde ilk tanımlanan yöntemlerden biri olmuştur (93). Bireysel elementler el yıkama, kateter takılması sırasında tam bariyer yöntemi (invaziv prosedürler sırasında steril önlük, steril eldivenler, tam steril örtüler, başlık ve maske kullanılmasını ifade eder), cildin klorheksidin ile silinmesi, mümkünse femoral bölgeden kaçınılması ve ihtiyaç kalmadığı anda kateterin hızlıca çekilmesini kapsar (93). Amerikan Pediatri Akademisi'nin yayınladığı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hastane kaynaklı enfeksiyonların engellenmesi ile ilişkili kılavuzda, el yıkama tekniklerine %100 uyulması ve el hijyeni için alkol bazlı ürünler kullanılması önerilmiştir (66). Santral kateter yerleştirilmesi ve bakımı için

kılavuzlar içeren bakım paketlerinin santral kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu riskini azalttığı gösterilmiştir (66,94,95).

5.3. Bebeklerin Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

Olguların demografik verileri incelendiğinde, önemli bir kısmında prematüre doğum öyküsü olduğu gözlenmektedir (%81). Doğum haftasına göre gruplandığımızda, %19'unun 28 haftanın altında, %43'ünün 28-31^{6/7} gestasyon haftasında, %19'unun 32-36^{6/7} gestasyon haftasında, %19'unun ≥ 37 gestasyon haftasında olduğu gözlenmiştir. Olguların %59,5'i erkek, %12,6'sı SGA, %78,4'ü C/S ile doğmuştu. Doğum ağırlığına göre değerlendirdiğimizde, 1000 gram altındaki bebeklerde kanıtlanmış sepsis oranı %22,1, 1000-1500 gram arasında %38,6, 1500-2500 gram arasında %24,2 olarak saptanmıştır. Türkmen ve ark.'larının (32) çalışmasında 1500 gram altındaki bebeklerde kanıtlanmış %31,8 olarak saptanmıştır. Yusef ve arkadaşlarının (96) 2012-2015 yılları arasında yaptıkları çalışmada sepsis olgularının %50'sinin erkek cinsiyette olduğu, %81'inin prematüre doğduğu, %28'inde EBNS, %72'sinde GBNS olduğu rapor edilmiştir. Ülkemizden Özkan ve arkadaşlarının (97) yaptığı çalışmada EBNS'de erkek cinsiyet oranı %60,9, GBNS'de %57 olarak belirtilmiştir. EBNS'de C/S ile doğum oranı %52 iken, GBNS'de bu oran %70 olarak bulunmuştur. Gestasyon haftası ve doğum ağırlığı düştükçe sepsis sıklığı artmaktadır (2,98–100). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada ÇDDA ile takip edilen olgularda GBNS'de sıklık; <25 gestasyon haftasında %45,7, 25-28 gestasyon haftasında %28,4, 29-32 gestasyon haftasında %9,8 olarak saptanırken doğum ağırlığına göre ayrıldığında 1000 gram altında %34,6, 1000-1500 gram arasında ise %11 olarak saptanmıştır (41). Çalışmamıza bakıldığında, 1000 gramın altında GBNS sıklığı %21,3, 1000-1500 gram arasında ise %17,7 olarak saptanmıştır. Prematüre ve düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde sepsis oranının yüksek olması, (i) olguların immün sisteminin immatüritesi, (ii) uzamış hastane yatışı ve (iii) komorbiditeler ile ilişkilendirilmiştir. Yine literatürdeki çalışmalarda neonatal sepsisin erkek cinsiyette %55-60 ile daha sık izlendiği gözlenmektedir (57,73,97). Türkmen ve arkadaşlarının (6) hastanemizde 2004-2008 yıllarında yaptığı çalışmada olguların %9'u 1000 gram altında, %57,8'i ise 1000-1500 gram arası iken erkek cinsiyet oranı %53 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda EBNS oranı %3,8 ile literatüre göre düşük saptanmış olup, GBNS oranı %86,3, ÇGBNS oranı ise %9,9 olarak bulunmuştur. Giannoni ve arkadaşlarının (101) 2011-2015 yılları arasında yaptığı çalışmada kanıtlanmış EBNS oranı %20 olarak

saptanmıştır. Ülkemizden yapılan çalışmalara baktığımızda ise Gümüş ve arkadaşlarının (19) 2015-2018 yıllarında yaptığı çalışmada EBNS oranı %36,7 olarak, Türkmen ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada %37,8, Aldemir ve arkadaşlarının (90) yaptığı çalışmada ise %32,8 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda erken neonatal sepsis oranının düşük olmasının nedeni; Aydın ilinin nispeten yüksek sosyokültürel seviyesi ile ve hastanemizde takip edilen gebelerin antenatal bakımının iyi olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda olguların büyük çoğunluğu doğum ağırlığı persentiline göre AGA olarak değerlendirilirken %12,6'sı SGA olarak değerlendirilmiştir. Çelik ve ark.'larının (102) çalışmasında kanıtlanmış sepsiste SGA oranı %7, Bandyopadhyay ve ark.'larının (103) çalışmasında %25,8, Özkan ve ark.'larının (97) çalışmasında GBNS'de %16,3, Yorulmaz ve ark.'larının (91) çalışmasında ise %15,4 olarak saptanmış olup literatürde farklı oranlar belirtilmektedir. Bu farkların en önemli nedeninin ülkelerin gelişmişlik seviyesine göre antenatal takiplerinin değişmesi, hasta seçimindeki farklılıklar ve çalışmaların yapıldığı yoğun bakım ünitelerinin düzey farklılıkları olabileceği düşünüldü.

On sekiz saatten uzun olan EMR ve koriyoamniyonitin EBNS'de önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (36,38,39). Çalışmamızda sekiz EBNS olgusunun sadece birinde EMR (%12,5) mevcut iken bu hastaların hiçbirinde koriyoamniyonit saptanmamıştır. Olgulardan sadece biri ADDA iken diğerleri 2500 gram üzeri olarak doğmuş ve tüm hastalar AGA olarak değerlendirilmiştir. Beş olgunun umbilikal venöz kateteri mevcuttur. Çalışmamızda yer alan EBNS hastalarının sayısının kısıtlı olması nedeniyle çeşitli risk faktörlerinin EBNS üzerine olan etkileri ile ilgili yorum yapmak mümkün olamamıştır.

5.4. Maternal Risk Faktörlerinin Sepsis Üzerine İlişkisi

Çalışmamızdaki hastaların %18,4'ünde anne yaşının 35'in üzerinde, %4,7'sinde ise 18 ve altında olduğu görüldü. Yine olguların %20'sinin annesinde hipertansiyon mevcutken, %13,2'sinde ise diyabet mevcuttu. Hindistan'da Murthy ve arkadaşlarının (38) yaptığı bir meta-analizde erkek cinsiyet, mekanik ventilasyon ihtiyacı, dış merkezde doğum, 37 hafta altında doğum ve EMR yenidoğan sepsisi için risk faktörleri olarak vurgulanmıştır. Gündüz ve arkadaşlarının (104) yaptığı çalışmada ileri anne yaşı (>40), hipertansiyon, diyabetin perinatal morbidite ve mortaliteyi arttırdığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda vakaların %30'u dış merkezden sevk ile kabul edilmişti. Hastanemize riskli gebelik sevklerinin yüksek oranlarda olmasının, prematüre doğum oranlarımızın nispeten fazla

olmasının yenidoğan yoğun bakım ünitesi neonatal sepsis sıklığına etkisi olduğu düşünülmüştür.

5.5. Bebeklerin Sepsis Sınıflarının ve Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda yer alan olguların %36,7'sinde kateter kullanımı mevcuttu. Bu olguların %6,4'ü EBNS, %87,1'i GBNS, %6,4'ü ise ÇGBNS tanılı idi. Kateter kullanımı bilindiği üzere neonatal sepsiste önemli bir risk faktörüdür. Yalaz ve arkadaşları (92) sepsis ile izlenen olguların %72'sinde kateter kullanımı saptamışlardır. Aldemir ve arkadaşlarının (105) yaptığı çalışmada kateter kullanımı, düşük gebelik haftası, mekanik ventilatör kullanımı yenidoğan sepsisinde en önemli risk faktörleri olarak belirtilmiştir. Yine bu çalışmada GBNS'de EMR sıklığı %6,1 iken bizim çalışmamızda %9,7 olarak bulunmuştur. Literatürde de düşük doğum haftası, EMR, koriyoamniyonit, annede GBS kolonizasyonu EBNS'deki önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (68,106,107).

Benzer şekilde, çeşitli çalışmalarda uzamış hastane yatışı, çok düşük doğum ağırlığı, mekanik ventilasyon, TPN kullanımı, düşük Apgar skoru ve kateter kullanımının neonatal sepsiste risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (4,9,18,41,42,67,82,103).

Çalışmamızda TPN alan hastaların oranları EBNS'de %87,5, GBNS'de %94,5, ÇGBNS'de ise %95,2 olarak saptanırken Aldemir ve arkadaşları (105) bu oranı EBNS'de %59,4, GBNS'de ise %55,1 saptamışlardır. Ünitimizde total parenteral nutrisyon alan hasta oranının literatürden daha fazla olması; (i) olgularımızın büyük çoğunluğunun prematüre olması ile, (ii) yatış süresinin uzun olması ile ve (iii) üçüncü basamak sağlık merkezimizde komplike hastaların izlenmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

5.6. Mortalitenin Demografik Veriler ve Sepsis Sınıfı ile İlişkisi

Çalışmamızdaki sepsise bağlı mortalite sıklığı %7,9 olarak saptanmış olup bunlardan biri EBNS iken (%12,5), 12'si GBNS (%6,5), ikisi ÇGBNS (%9,5) olarak saptanmıştır. Eksitus olan olguların %73,3'ünün doğum haftasının <37 hafta olduğu, hepsinin TPN aldığı, altısının ADDA iken dördünün ÇDDA olduğu görüldü. Bebeklerin %53,3'ünün Gram negatif sepsis, %40'ının Gram pozitif sepsis, %6,7 sinin ise mantar sepsisi nedeniyle eksitus olduğu görülmüştür. Literatürde sepsiste mortalite sıklığı ile ilgili çeşitli oranlar bildirilmiştir. Türkmen ve ark.'larının (32) 1500 gram altındaki bebekleri değerlendirdikleri çalışmada mortalite oranı %18 olarak belirlenmiş. Fleischmann ve ark.'larının (87) çalışmasında %17,6, Tsai ve ark.'larının (18) Tayvan'da yaptıkları çalışmada %30,7, Shin ve ark.'larının (43) Güney Kore'de yaptığı bir

çalışmada başka merkezde doğan olgularda %3,2 kendi hastanelerinde doğan olgularda %7,2, Stoll ve ark.'larının (70) çalışmasında EBNS'de %16,2 olarak bildirilmiştir. Meshram ve ark.'larının (108) yaptığı çalışmada Hindistan'ın küresel yenidoğan mortalite oranının %24'ünü oluşturduğu, eyaletler arası farklılık gösterse de ortalama 1000 canlı doğumda 25,4 ölüm oranı olduğu ve bunların %36'sının enfeksiyona, %28'inin prematüriteye bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada erkek cinsiyet, preterm ve ÇDDA, RDS, apne, siyanoz, hipotermi, uzamış kapiller dolum zamanı majör risk faktörleri olarak saptanmış, mortalitenin %63,6'sının 2500 gramın altında doğan olgularda olduğu bildirilmiştir (108). Bizim çalışmamızda ise eksitus olan bebeklerin %86,6'sı düşük doğum ağırlıklı bebekler iken, %66,6'sının ÇDDA'lı bebekler olduğu görüldü. Türk Neonatoloji Derneği nozokomiyal enfeksiyon çalışma grubunun yaptığı çalışmada, sepsis ilişkili mortalite sıklığı %24,4 olarak rapor edilmiştir (4). Shin ve ark.'larının (43) yaptığı çalışmada beşinci dakika Apgar skoru yedi ve altında olan olgularda mortalitenin daha yüksek saptandığı bulunmuştur. Yine Gündüz ve ark.'larının (104) 2014-2015 yıllarında yaptığı çalışmada düşük Apgar skorunun mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da beşinci dakika Apgar skoru <7 olan 22 olgunun beşinin (%22,7) sepsis nedeniyle eksitus olduğu saptandı.

5.7. Kanıtlanmış Sepsis Olgularındaki EMA Sepsis Skorlaması Sonuçları

Çalışmamızda kanıtlanmış sepsis olgularında EMA kriterlerine uyumluluğunun da değerlendirilmesi amaçlanmış ve atakların %83,5'inde EMA kriterlerinin pozitif saptandığı gözlenmiştir. Tüzün ve ark.'larının (57) yaptığı çalışmada kanıtlanmış sepsis olgularının %46,1'inin EMA kriterlerinin pozitif saptandığı bildirilmiştir. Yine bu çalışmada klinik bulgular içinde emmede azalma (%80) ve beslenme intoleransı (%68) en sık görülen kriterler olurken oksijen ihtiyacında artış %41,5, ventilatör ihtiyacı %37,1 bulunmuştur (57). Bizim çalışmamızda oksijen ihtiyacında artış (%73,1) ve ventilatör ihtiyacı (%65,1) en sık klinik semptomlar olarak görülmüştür. Emmede azalma %7,1 iken beslenme intoleransı %38,2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda sklerem sadece bir olguda görülürken, Tüzün ve ark.'larının (57) çalışmasında ise hiçbir olguda görülmemiştir. Çalışmamızda en az saptanan klinik semptomlar hipotermi, sklerem, ritim bozukluğu ve oligüri iken, Tüzün ve ark. (57) çalışmalarında hipotermi-hipertermi ayrımı, taşikardi-bradikardi-ritim bozukluğu ayrımı belirtilmemiş, sklerem hiçbir olguda saptanmamış ve oligüri sadece iki vakada bildirilmiştir. Li ve ark. (13) çalışmalarında EMA sepsis skorlaması değerlendirilmemekle birlikte, klinik

ve laboratuvar bulgular incelenmiştir. Bu çalışmada GBNS’de ateş (%40,5), beslenme intoleransı (%49,5), batin distansiyonu (%20,5) ile en sık klinik semptomlar olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise ateş %22,6 oranında görülürken beslenme intoleransı %38,2, batin distansiyonu %39,2 atakta gözlenmiştir. Çalışmamızda gastrointestinal sistem bulguları ve vücut sıcaklığındaki değişikliklerin solunum ve kardiyovasküler sistem bulgularına oranla daha az görüldüğü saptanmıştır.

Laboratuvar verilerine bakıldığında ise serum laktat yüksekliği (%62,3), CRP yüksekliği (%46), I/T oranının >0,2 olması (%48,6) en sık bulgular olarak rapor edilmiştir (57). Çalışmamızda da benzer şekilde en sık laboratuvar bulgular olarak CRP yüksekliği (%68,4), CRP veya PC yüksekliği (%89,2), I/T oranının >0,2 olması (%71,2) ve serum laktat yüksekliği (%55,7) saptanmıştır. Çalışmamızda klinik bulguların literatür ile farklı bulunması ve bizim hastalarımızda solunum sistemi bulgularının daha sık saptanması; çalışmaya aldığımız hastaların kanıtlanmış sepsis vakaları olması ile ve hastalarımızın büyük çoğunluğunun prematüre olması, buna bağlı olarak immatür solunum sistemine sahip olmaları ile ilişkilendirilmiştir.

Li ve ark.’larının (13) çalışmasındaki laboratuvar veriler incelendiğinde ise prokalsitonin yüksekliği %98 oranında bulunmuştur. (Prokalsitonin değeri $\geq 0,05$ ng/mL alınmış). Bizim çalışmamızda bu oran %89,2 saptanmış ancak prokalsitonin değeri EMA sepsis skorlaması kriterlerine uyumlu olarak $\geq 0,2$ ng/mL olan olgularda anlamlı kabul edilmiştir.

5.8. Kan Kültüründe Saptanan Etkenlerin Karşılaştırılması

Çalışmamızda Gram pozitif bakterilerin en sık sepsis etkeni olduğu görülmüştür. Li ve ark. (13) 2013- 2017 yılları arasında yaptığı çalışmada olguların %57,4’ünün Gram pozitif etkenlere bağlı olduğu (EBNS’de %48,3, GBNS’de %65,8), bunların %72’sinin KNS üremesi olduğu, KNS içerisinde en sık etkenin %44 ile *S.epidermidis* olduğu, *S.aureus*’un Gram pozitif etkenlerin %7,4’ünü oluşturduğu (%37, 5 MRSA), %4,6’sının EBNS olduğu ve hepsinin MRSA olduğu, GBNS’de ise vakaların %9,3’ünü *S.aureus* oluştururken sadece %16,6’sının MRSA olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada Gram negatif etkenler içerisinde en sık *E.coli*, ikinci sıklıkta *K.pneumoniae* (%25), üçüncü sıklıkta ise *Alcaligenes xylosoxidans*’ın saptandığı bildirilmiştir. Mantar sepsisinin ise tüm üremelerin %9,3’ünü oluşturduğu rapor edilmiştir (13). Ülkemizden Özkan ve ark. (97) altı yıllık süreçteki

üremeleri inceledikleri çalışmalarında olguların %63,1'inde Gram pozitif bakteri ürediği, en sık sepsis etkeninin KNS olduğu, %16,5 ile Gram negatif etkenlerin ikinci sıklıkta olduğu, en sık Gram negatif etkenin *Pseudomonas* suşları olduğu belirtilmiş ve %15,8'inde mantar üremesi olduğu saptanmıştır. Türk Neonatoloji Derneği'nin 2010 yılında yayınladığı bir makalede etkenlerin sadece ülkeden ülkeye değil, hastaneden hastaneye de değişiklik gösterdiğini ve KNS'nin hem EBNS hem GBNS'de en sık etken olduğu vurgulanmıştır (4). Yine aynı çalışmada ÇDDA ile takip edilen olgularda Gram pozitif bakterilerin etkenlerin %70,2'sini oluşturduğu, Gram negatif bakterilerin %17,2, mantarların ise %12,2'sini oluşturduğu belirtilmiştir (4). Literatürde çalışmamızın aksine Gram negatif etkenlerin daha sık olarak saptandığı çalışmalar da mevcuttur (3,73,96,109). Türkmen ve ark. (6) hastanemizde 2004-2008 yıllarında yaptığı çalışmada sepsis etkenlerinin %58'i Gram pozitif bakteriler, %30'u Gram negatif bakteriler ve %12'si ise fungal etkenler olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada KNS en sık etken (EBNS'de %20, GBNS'de %24, toplam %44) olarak rapor edilmiş, ikinci sıklıkta ise %10 ile *S.aureus* (EBNS'de %6, GBNS'de %4) bulunmuştur (6). Gram negatif bakteriler arasında ise en sık etkenlerin *Acinetobacter* ve *Enterobacter* spp. olduğu, %12 olguda ise etkenin mantarlar olduğu bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda da kliniğimizde yapılan önceki çalışmaya benzer şekilde Gram pozitif etkenlerin belirgin olduğu ve en sık etkenin KNS olduğu saptandı (EBNS'de %75, GBNS'de %68,8, toplamda %64,6). KNS suşlarının %55,4'ünü *S.epidermidis* oluşturuyordu. İkinci sıklıktaki Gram pozitif etken %3,3 ile *Enterococcus* spp., sonrasında da %2,4 ile *S.aureus* takip ediyordu. Çalışmamızda EBNS'deki tüm etkenlerin Gram pozitif bakteriler olduğu saptanmıştır.

Cantey ve ark.'larının (5) yayınladığı makalede yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Gram pozitif mikroorganizmaların, özellikle KNS'nin (Gram pozitiflerin %70'i) kan kültüründe en sık saptanan etken olduğu, bunu *S.aureus*, Enterokoklar ve Grup B streptokokların takip ettiği, Gram negatif etkenlerin daha nadir görüldüğü, fungal etkenlerin ise %5-10 aralığında saptandığı vurgulanmıştır.

Meral ve ark. (110) Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde 2008 yılında yaptığı çalışmada sepsis etkenleri sıklık sırasına göre MRKNS (%46,1), *E.coli* (%17,6), *K.pneumoniae* (%17,6) ve *C.albicans* (%9,8) olarak bildirilmiştir. Ülkemizden diğer çalışmalara baktığımızda, Gümüş ve ark. (19) neonatal sepsis etkenleri içinde ön sırada Gram negatif bakterilerin olduğunu belirtmişler; *K.pneumoniae* %39,3, KNS %14, *E.coli* %13,3, *A.baumannii* %10,1 olarak rapor etmişler ve Gram pozitif bakteriler içinde en sık KNS

olduğunu bildirmişlerdir. Yıldız ve ark. (111) yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde neonatal sepsise neden olan bakterileri %48,4 KNS, %19,4 *K.pneumoniae*, %16,1 *S.aureus*, %12,9 *E.coli* ve %3,2 *P.aeruginosa* olarak bildirmişlerdir. Kavuncuoğlu ve ark. (90) çalışmasında ise KNS %41, *S.aureus* %18, GBS %11, *E.coli* %3,3 *K.pneumoniae* % 2 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızı literatürle karşılaştırdığımızda EBNS saptanan sepsis atak sayısının az olması nedeniyle etken oranlarının güvenli olarak değerlendirilemeyeceği düşünülmüştür. Genel olarak etkenlerin sıklığına bakıldığında literatürdeki çoğu çalışmada olduğu gibi hastanemizde de hem en sık etken hem de en sık Gram pozitif bakteri KNS olarak saptanırken KNS'lerin büyük çoğunluğunu *S.epidermidis*'in oluşturduğu görülmüştür. *S.aureus* olguların sadece %2,4'ünde tespit edilmiş olup diğer çalışmalara göre daha düşük saptanmıştır. Lu ve ark. (48) yaptığı çalışmada *S.aureus* toplamda %5,8, Gümüş ve ark. (19) yaptığı çalışmada GBNS'de %3,3, Türkmen ve ark. (6) çalışmasında ise EBNS'de %6, GBNS'de %4, toplamda %10 olarak saptanmıştır. *Listeria* spp. en sık neonatal sepsis ve menenjit etkenlerinden biri olarak belirtilse de, çalışmamızda hiçbir olguda saptanmamıştır. Bunun sebebi *Listeria* spp.'nin izole edilerek cilt florasındaki difteroidlerden ayrımının zor olması olarak görülmüştür (112,113). Ayrıca ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da *Listeria* suşlarının sıklığının azaldığı gözlenmiştir (6,19,90,97,102,105).

GBS ise çalışmamızda sekiz EBNS olgusundan sadece birisinde saptandığından %12,5 oranında gözlenmiştir ancak vaka sayısının az olması nedeniyle güvenli bir değerlendirme yapmak güçtür. GBS'nin az saptanmasının artan intrapartum antibiyotik profilaksisi ve hastanemizde normal spontan vajinal doğum oranının düşük olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. *Klebsiella* suşları çalışmamızda en sık saptanan Gram negatif etken olarak gözlenmiştir. *E.coli* üremesi sadece iki atakta gözlenirken bunları GBNS'li olgular oluşturmakta idi. *Serratia* spp. *Klebsiella* spp.'den sonra en sık saptanan Gram negatif etken olarak bulunurken onu *P.aeruginosa* takip etmekte idi. Ayrıca Gram negatif etkenlerin yıllar içerisinde artış eğiliminde olduğu gözlenmektedir. Hastanemizin diğer yoğun bakım ünitelerinde de *E.coli* üremesinin nadir olduğu, *Serratia* spp.'nin üremesinin daha sık olduğu öğrenilmiş olup bunun hastane florasına bağlı olduğu düşünülmüştür (yayınlanmamış veri).

Fungal etkenler çalışmamızda %3,8 oranında saptanmış olup tümü *Candida* spp. idi. En sık etken ise *C.albicans* olarak gözlenirken fungal üremelerin %75'i GBNS %25'i ise ÇGBNS idi. Çalışmamızda EBNS'de *Candida* üremesine rastlanılmadı. Literatürde neonatal

sepsiste mantar üremesine ait değişik oranlar bildirilmiştir. Lu ve ark. (48) çalışmasında %3,8 oranında mantar üremesi saptanmış olup EBNS’de %1,7, GBNS’de ise %5,1 olarak belirlenmiştir. Gümüş ve ark. (19) %6 oranında, Li ve ark.ları (13) %9,3 oranında fungal etken saptamışlardır. Türkmen ve ark. (6) çalışmasında %12 oranındaki fungal üremede etkenin tüm hastalarda *Candida* spp. olduğu ve tüm hastaların GBNS olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda Türkmen ve ark. (6) dönemine göre daha düşük oranda *Candida* spp. saptanması; kliniğimizde profilaktik flukonazol tedavi de uygulanmadığı göz önüne alındığında, hemşire/hasta oranının artması, enteral beslenmenin mümkün olduğunca erken başlanması, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı’nın kurulup antibiyotik kullanım protokollerinde değişiklik olması gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünüldü.

5.9. Kanıtlanmış Sepsisli Bebeklerde Eş Zamanlı Gönderilen Kültür Sonuçları

Kan kültüründe üremesi olan olguların sepsis taraması nedeniyle gönderilen diğer kültürleri incelendiğinde; 212 sepsis atağının 204’ünü GBNS ve ÇGBNS oluşturmaktadır. Bunların 110’unda idrar kültürü gönderilmiş olup sadece bir atakta idrar kültüründe kan kültürü ile aynı etken üremiştir. Kalan 102 olgunun ise bir kısmında antibiyotik başladıktan sonra örneğin gönderilmiş olması, bir kısmında ise idrar kültürü istemi olmasına rağmen örneğin alınamaması ve uygun örneğin gönderilememesi üzerine değerlendirme yapılamamıştır. İki yüz dört GBNS ve ÇGBNS atağının 30’unda lomber ponksiyon yapılmış olup bunlardan dördünde kan kültürü ile aynı etken üretilmiştir. Menenjit oranı lomber ponksiyon yapılan grupta %13,3 olarak saptanmış olup Aldemir ve ark. (105) çalışmalarında çalışmamız ile uyumlu olacak şekilde EBNS’de %2,1, GBNS’de ise %14,3 olarak bulmuşlardır. Benzer şekilde Yalaz ve ark. (92) çalışmalarında %13,6 oranında menenjit bildirmiştir. Türk Neonatoloji Derneği kılavuzunda ise sepsise %20-25 oranında menenjit eşlik ettiği belirtilmektedir (14). Kliniğimiz protokolünde özellikle GBNS ve ÇGBNS’de sepsis şüphesinde kan kültürü ile beraber idrar ve BOS kültürü de alınmaktadır; bununla beraber, çalışmamızın retrospektif nitelikte olması, bazı olgularda örneklem alınma zamanının antibiyotik sonrasına sarkması ve bazı olgularda hemodinamik instabilite veya trombositopeni gibi lomber ponksiyon kontrendikasyonlarının olması nedeni ile idrar ve BOS kültürü örneklem sayısı kan kültürü sayısından düşük olarak bulunmuştur.

5.10. Üretilen Etkenlerin Antibiyogram Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Yenidoğan ünitelerinde antibiyotik kullanımının yaygınlaşması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, antibiyotik kullanım sürelerinin uzaması antibiyotik direncini de beraberinde getirmektedir. Schulman ve ark. (114) çalışmasında antibiyotik kullanımının yıllar içerisinde 40 kat arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda neonatal sepsisin en sık etkeni olan KNS'de (*S.epidermidis* dahil) metisilin direnci %89 olarak saptanmıştır. MRKNS'lerin %54,9'unun MRSE olduğu görülmüştür. MRKNS'lerin %16,3'ünün tetrasikline, %6,5'inin ko-trimoksazole, %61,4'ünün ise klindamisine dirençli olduğu görülmüştür. Vankomisin dirençli gram pozitif etken saptanmamıştır. *S.aureus* incelendiğinde, iki atakta MRSA (%40), üç atakta MSSA (%60) gözlenmiştir. Yalaz ve ark. (92) yaptığı çalışmada, vankomisin direnci görülmezken MRKNS %100, MRSA %72 oranında gözlenmiştir. Türkmen ve arkadaşlarının 2004-2008 yılları arasında kliniğimizde yaptığı çalışma ile karşılaştırdığımızda Gram pozitif etkenlerden KNS'de metisilin direncinde belirgin bir değişiklik görülmemiştir. Ancak Türkmen ve ark.(6) çalışmasında MRSA saptanmazken bizim çalışmamızda beş *S.aureus* üremesinden ikisinin MRSA olduğu gözlenmiştir. Yine Gram pozitif etkenlere baktığımızda o dönemde olduğu gibi çalışmamızda da vankomisin dirençli suş saptanmamıştır. Kavuncuoğlu ve ark. (90) çalışmasında MRKNS %84 oranında rapor edilmiştir. Wang ve ark. (115) çalışmasında ise Gram pozitif etkenler baskın saptanmış (KNS %40,2, *S.aureus* %5,1, *Enterococcus* spp.%6,1), MRKNS %76 iken MRSA %32,2 olarak belirlenmiştir. Garg ve ark. (116) çalışmasında ise MRKNS %50, MSKNS %6,8, MRSA %9, MSSA %2,2 olarak saptanmıştır. Kliniğimizde vankomisin dirençli enterokok saptanmamıştır. Vankomisin dirençli enterokok oranı çalışmalarda %0 ile 25 arasında değişiklik göstermektedir (49,117). Türkmen ve ark. (6) çalışmasında da vankomisin dirençli enterokok saptanmamıştır.

Gram negatif etkenleri incelediğimizde en sık etkenin *Klebsiella* suşları olduğu görülmektedir. *Klebsiella* suşlarının %30,4'ünün ESBL pozitif olduğu görülmüş ancak karbapenem direnci saptanmamıştır. Benzer şekilde *E.coli*'de de karbapenem direnci görülmezken, %50 oranında ESBL pozitifliği saptanmıştır. *P.aeruginosa* incelendiğinde ise tüm suşlar kolistin, sefaperazon-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam ve seftazidime duyarlı görülmüş, %20'sinde ise gentamisin direnci izlenmiştir. *Serratia* spp. en sık ikinci Gram negatif etken olarak saptanmış olup *S.marcescens* suşlarında karbapenem ve gentamisin direnci görülmemiştir. *S.liquefaciens* ise 2 atakta saptanmış olup ikisi de kolistine dirençli olarak gözlenirken seftazidim, karbapenem ve gentamisine duyarlı saptanmıştır. Kolistin

direnci on sepsis atağında örülmüş olup bunların dokuzu kolistine doğal dirençli olan *Serratia* spp.'ye aittir. Arslan ve ark. (118) çalışmasında da *S.marcescens* suşları karbapenem ve gentamisine duyarlı saptanmıştır. Moles ve ark.(119) çalışmasında da tüm suşlar amoksisilin-klavulonat ve sefuroksim dirençli iken karbapenem, seftazidim ve amikasinine %100 duyarlı saptanmıştır.

Kliniğimizde sık görülen etkenlerin duyarlılıkları yıllara göre değerlendirildiğinde tüm yıllarda KNS'lerin linezolide ve vankomisine duyarlı olduğu, metisilin direncinde belirgin bir değişiklik olmadığı ve %90-%100 arasında değişkenlik gösterdiği görülmüştür.

Klebsiella spp.'de ise 2014-2018 yıllarında gentamisin direnci görülmezken 2019'da saptanan dokuz *Klebsiella* üremesinin üçünün gentamisine dirençli olduğu görüldü (%33,3). Diğer antibiyotiklerde ise değişiklik görülmedi. Türkmen ve ark.'larının (6) çalışmasındaki Gram negatif etkenleri ve antibiyogramlarını karşılaştırdığımızda *Klebsiella* spp.'de gentamisin direnci önceki çalışmada %25 saptanırken çalışmamızda ise %13 olarak saptanmıştır. *Klebsiella* spp.'de karbapenem direnci geçmişte de günümüzde de izlenmemiştir. *E.coli* antibiyotik duyarlılığına baktığımızda, geçmişte gentamisin ve karbapenem direnci görülmezken çalışmamızda bir olguda (%50) karbapenem direnci yine bir olguda (%50) gentamisin direnci gözlenmiştir. *Enterobacter* spp. incelendiğinde geçmişte %25 seftazidim direnci, %25 gentamisin direnci görülürken bizim çalışmamızda gentamisin direnci görülmemiş olup seftazidim direnci %20 olarak saptanmıştır. *P.aeruginosa*'da gentamisine %50, seftriakson ve piperasilin tazobaktama %100 direnç görülürken bizim çalışmamızda seftriakson ve piperasilin tazobaktama direnç saptanmamış, gentamisinde ise %20 direnç görülmüştür.

Türk Neonatoloji Derneği'nin yenidoğan enfeksiyonları kılavuzunda belirtildiği üzere EBNS'nin ampirik tedavisinde ampisilin ve aminoglikozit kombinasyonu önerilmektedir (14). Antibiyotik direncini önleyebilmek için de ilk basamak tedavide sefalosporinler önerilmemektedir (14). Ancak menenjit varlığında ampisilin ve üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonunun kullanımı önerilmektedir (14). Kliniğimizde de benzer şekilde EBNS'nin ampirik tedavisinde ampisilin ve amikasin tedavisi kullanılmakta olup bu antibiyotik kombinasyonun etkin olduğunu ve antibiyotik direncini önlemede önemli olduğunu düşünüyoruz. Geç neonatal sepsiste ise etiyoloji ve hastanın kullandığı antibiyotik tedavisi de göz önüne alındığında tedavide ampisilin sefotaksim veya vankomisin sefotaksim

kombinasyonları kullanmaktayız. Çalışmamızda baktığımız altı yıl içerisinde en sık saptadığımız etken olan KNS’de yüksek metisilin direnci görünmüş olup bunu kliniğimizde yapılan eski bir çalışma ile korele olduğunu gözlemlemiş bulunmaktayız ancak olguların ampisilin ile kombine tedavilere iyi yanıt vermesi nedeniyle rutin olarak vankomisin kullanımından kaçınılmaktayız. Metisilin direncine rağmen ampisiline iyi yanıt alınmasındaki nedenler arasında KNS’nin kontaminasyon veya cilt kolonizasyonuna sekonder olabileceği de düşünülmüştür. Burada; sağlık personelinin hijyen önlemlerine uymasının, el yıkamanın, uygun şartlarda ve uygun miktarda kültür alınmasının ve ateşli dönemlerde kültürlerin tekrarlanması önemi büyüktür. Kliniğimizde vankomisin direnci görülmemiş olup sebebinin belirtilen nedenlerle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Yine karbapenem ve piperasilin-tazobaktamın elektif vakalarda kullanılması sebebiyle bu ilaçlara direncin düşük görüldüğünü düşünmekteyiz. Nozokomiyal enfeksiyonlar tedavi edilirken hastane florası ve antibiyotik dirençleri göz önüne alınarak tedavi planlanmalıdır. Bu şekilde antibiyotik direnç gelişiminin minimuma indirilebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda etkenlerin yıllar içerisinde değişimi incelendiğinde Gram negatif etkenlerin yıllar içerisinde artış gösterdiği, kliniğimizde daha önce yapılmış olan çalışmada ikinci sık etken olarak saptanan Candida türlerinin ise azalma gösterdiği saptanmıştır. Neonatal sepsise neden olan etkenlerin ve antibiyotik duyarlılıklarının zamanla gösterdiği değişimin bilinmesi hem hastane florasının tanınmasını sağlayarak uygun ampirik antibiyotik tedavisi seçimini kolaylaştıracak hem de maliyet-etkinlik anlamında klinisyene yol gösterici olacaktır.

5.11. Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif özellikte olması nedeniyle bazı hastaların verilerine ulaşılamamıştır ve bu durum çalışmaya alınan vaka sayısının düşmesine neden olmuştur. Neonatal sepsis tanısı anında olguların büyük çoğunluğuna lomber ponksiyon yapılmamış olması nedeniyle menenjit vakaları düşük olarak raporlanmıştır. Yine olguların yarısında idrar kültürü gönderilmediği için ürosepsis sayısı da düşük olarak saptanmıştır. Çalışmamızda sadece kanıtlanmış sepsis vakalarının alınması, klinik sepsis olgularının değerlendirilmemiş olması ve kontrol grubunun olmaması nedeniyle ileri istatistik analizin yapılamamış olması diğer kısıtlılıklardır.

5.12. Çalışmamızın Avantajları

Çalışmamız sonucunda kliniğimizde son altı yıl içinde yenidoğan yoğun bakım ünitemize yatan olguların demografik, klinik ve laboratuvar verileri detaylı olarak incelenmiş olup neonatal sepsis tanısında EMA kriterlerinin kullanılabilir bir veri olduğu görülmüştür. Literatürde bu konu ile ilgili yapılmış sadece bir çalışmaya rastlanmış olup bizim çalışmamız bu açıdan bilgi sağlayan ikinci çalışma olmuştur. Çalışmamızda sepsis sırasında görülen semptomlar EMA kriterlerine göre incelenmiş olup solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem semptomlarının en sık saptanan bulgular olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kliniğimizdeki sepsis etkenlerinin dağılımının yanında antibiyotik duyarlılık ve dirençlerinin de incelenmiş olması 31 yataklı yenidoğan yoğun bakım ünitemizde tedavi olan olgularda antibiyotik direnci gelişmesini önlemede ve tedavinin etkinliğinde yol gösterici olabilmesi anlamında önemli olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇ

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım servislerinde yatırılıp izlenen ve kan kültüründe üreme saptanması nedeniyle kanıtlanmış neonatal sepsis ile takip edilen olgular incelendiğinde;

1. Neonatal sepsis ve kontaminasyon oranları yıllara göre; 2014 yılında sepsis %8,6, kontaminasyon %18,2, 2015 yılında sepsis %9,9, kontaminasyon %18,3, 2016 yılında sepsis %8,2, kontaminasyon %14,9, 2017 yılında sepsis %7,8, %16,2, 2018 yılında sepsis %8,1 kontaminasyon %11,1, 2019 yılında sepsis %10,2, kontaminasyon %8,9 belirlenmiştir. Kontaminasyon oranlarındaki azalmanın 2018 yılından itibaren kullanılmaya başlanan bakım paketi (bundle) yöntemi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.
2. Bebeklerin demografik verileri incelendiğinde erkek cinsiyet (%59,5), prematürite (%81), düşük doğum ağırlığı (%22,1 ADDA, %36,8 ÇDDA, %24,2 DDA), kateter kullanımı (36,8) ve TPN kullanım (%94,3) oranları neonatal sepsiste daha sık olarak görülmüştür.
3. Çalışmamızdaki hastaların %18,4'ünde anne yaşının 35'in üzerinde, %4,7'sinde ise 18 ve altında olduğu görüldü. İleri anne yaşı literatürde olduğu gibi sepsis ile izlenen olgularda nispeten sık gözlendi.
4. Sekiz bebekte (%3,8) EBNS, 183 bebekte (%86,3) GBNS ve 21 bebekte (%9,9) ÇGBNS saptandı. Bizim çalışmamızda erken neonatal sepsis oranının düşük olmasının nedeni; Aydın ilinin nispeten yüksek sosyokültürel seviyesi ile ve hastanemizde takip edilen gebelerin antenatal bakımının iyi olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.
5. EMA kriterlerinin kanıtlanmış neonatal sepsis olgularının %83,5'inde pozitif saptanması nedeniyle tanı kriteri olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.
6. Kliniğimizde EMA sepsis skorlamasına göre sepsis tanısı sırasında bebeklerde en sık solunumsal sorunlar (%82,1), sonrasında kardiyovasküler sistem bulguları (%67) görülürken onu huzursuzluk, letarji, hipotonisite gibi non-spesifik semptomlar (%62,3); gastrointestinal sistem bulguları (%45,3), vücut sıcaklığı değişiklikleri (%22,6) ve cilt ve cilt altı lezyonları (%9,4) izliyordu. Çalışmamızda klinik bulguların literatür ile farklı bulunması ve bizim hastalarımızda solunum sistemi bulgularının daha sık saptanması; çalışmaya aldığımız hastaların kanıtlanmış sepsis vakaları olması

ile ve hastalarımızın büyük çoğunluğunun prematüre olması, buna bağlı olarak immatür solunum sistemine sahip olmaları ile ilişkilendirilmiştir.

7. EMA sepsis skorlaması laboratuvar bulguları incelendiğinde hem bizim çalışmamızda hem de literatürde en sık bulgu akut faz reaktanlarında yükselme idi. Yüz kırk beş (%68,4) sepsis atağında CRP yüksekliği (>15 mg/dl), 163'ünde (%76,9) ise prokalsitonin yüksekliği (≥ 2 ng/ml) saptandı. İkinci sıklıkta izlenen bulgu immatür/total nötrofil oranında artış ($>0,2$) idi [151 atak (%71,2)].
8. Kan kültürü üremeleri incelendiğinde tüm sepsis atakları içinde 155 atakta (%73,1) etken Gram pozitif bakteri, 49 atakta (%23,1) Gram negatif bakteri ve sekiz atakta (%3,8) mantar üremesi görülmüştür. Tüm yıllar içerisinde en sık saptanan etkenlerin Gram pozitif bakteriler olduğu görülmüş ve literatür ile uyumlu bulunmuştur.
9. En sık izlenen etken [137 sepsis atağı (%64,6)] koagülaz negatif stafilocoklar (*S.epidermidis* dahil) idi. Koagülaz negatif stafilocoklar arasında ise en sık *S.epidermidis* (%35,8) görülmekteydi. KNS'den sonra *Klebsiella* spp. [23 atakta (%10,8)] en sık saptanan ikinci etken, *Serratia* spp. [on atak (%4,7)] en sık görülen üçüncü etken, *Candida* spp. [sekiz atak (%3,8)] ise en sık dördüncü etken olarak saptanmıştır.
10. *Listeria* spp. en sık neonatal sepsis ve menenjit etkenlerinden biri olarak belirtilse de, çalışmamızda hiçbir olguda saptanmamıştır. Bunun sebebi *Listeria* spp.'nin izole edilerek cilt florasındaki difteroidlerden ayrımının zor olması olarak görülmüştür
11. Türkmen ve ark'larının (6) 2004-2008 yıllarında kliniğimizde yaptığı çalışmadaki sonuçlar ile karşılaştıracak olursak iki çalışmada da Gram pozitif etkenlerin belirgin olduğu ve en sık etkenin KNS olduğu saptandı. Çalışmamızda ikinci sıklıktaki Gram pozitif etken %3,3 ile *Enterococcus* spp., sonrasında da %2,4 ile *S.aureus* takip ediyordu. Türkmen ve ark.'larının çalışmasında ise *S.aureus*'u *Enterococcus* spp. takip ediyordu
12. Çalışmamızda *E.coli* literatüre göre daha az saptanırken *Serratia* spp. en sık ikinci Gram negatif suş olmuştur. Bu hastanemiz diğer yoğun bakım verileri ile uyumlu olup hastane florasına sekonder olduğu düşünülmüştür.
13. Türkmen ve ark. (6) çalışmasında %12 oranındaki fungal üremede etkenin tüm hastalarda *Candida* spp. olduğu ve tüm hastaların GBNS olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda Türkmen ve ark. (6) dönemine göre daha düşük oranda *Candida* spp.

saptanması; kliniğimizde profilaktik flukonazol tedavisi de uygulanmadığı göz önüne alındığında, hemşire/hasta oranının artması, enteral beslenmenin mümkün olduğunca erken başlanması, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nın kurulup antibiyotik kullanım protokollerinde değişiklik olması gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünüldü.

14. KNS saptanan 137 atağın 122 sinde etkenin MRKNS olduğu, MRKNS'lerin 67'sinin *S.epidermidis* olduğu görüldü. Gram pozitif etkenlere bağlı 155 sepsis atağının tamamının vankomisine duyarlı olduğu görülmüştür. Metisilin direnci olan KNS'ler incelendiğinde; 20'sinde tetrasiklin direnci, sekizinde ko-trimoksazol direnci, 75'inde ise klindamisin direnci görülmüştür.
15. Klebsiella suşlarının antibiyogramları incelendiğinde; *K.pneumoniae* saptanan 16 atağın 7'sinin ESBL pozitif olduğu, *K.oxytoca* suşlarının tamamının ise ESBL negatif olduğu gözlenmiştir. Meropenem 50 Gram negatif sepsis atağının 48'inde duyarlı saptanırken, iki atakta dirençli olduğu gözlenmiştir. Bu meropenem dirençli etkenlerin biri *B.cepacia* diğeri ise *A.baumannii* idi. Çalışmamızda panrezistan enterobactericea saptanmadı.
16. Sepsisten eksitus olan olgularda etken olarak altısında (%40) Gram pozitif, sekizinde (%53,3) Gram negatif, birinde (%6,7) mantar üremiş idi. Bu hastaların üçünde (%20) *Serratia marcescens*, üçünde (%20) *S. epidermidis*, kalan dokuzunda diğer etkenler üremişti. Gram pozitif etkene bağlı eksitusların tamamı 30 gestasyon haftasının altında ve ADDA idi.
17. Çalışmamızda beşinci dakika Apgar skoru <7 olan 22 olgunun beşinin (%22,7) sepsis nedeniyle eksitus olduğu saptandı. Literatür ile uyumlu olarak düşük Apgar skorunda mortalite oranı genel mortalite oranından yüksek saptandı.

7. ÖZET

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEKİ SEPSİS OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ

**Volkan BAYAR, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Aydın, 2021.**

AMAÇ: Neonatal sepsis hemodinamik değişiklikler ve çeşitli klinik semptomlarla karşımıza çıkan, bakteriyel, viral veya fungal orijinli, önemli morbidite ve mortalite sebebi olan sistemik bir sendromdur. Tedavide gecikme halinde önemli komorbidite ve mortalite sebebi olmaktadır. Çalışmamızda Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatırılarak izlenen, kan kültüründe üreme saptanarak neonatal sepsis tanısı alan bebeklerin laboratuvar tetkiklerinin, kan kültüründe saptanan etkenlerin ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarının geriye dönük olarak belirlenmesi ve European Medicines Agency (EMA) kriterlerinin neonatal sepsisteki öngörü değerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2014 ile Aralık 2019 yılları arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan ve kan kültüründe üremesi olan bebekler dahil edildi. Olguların ve annelerin demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, kan, idrar, beyin omurilik sıvısı kültür sonuçları geriye dönük olarak hastane arşiv sisteminden elde edildi.

BULGULAR: Neonatal sepsis ve kontaminasyon oranları yıllara göre; 2014 yılında sepsis %8,6, kontaminasyon %18,2, 2015 yılında sepsis %9,9, kontaminasyon %18,3, 2016 yılında sepsis %8,2, kontaminasyon %14,9, 2017 yılında sepsis %7,8, %16,2, 2018 yılında sepsis %8,1 kontaminasyon %11,1, 2019 yılında sepsis %10,2, kontaminasyon %8,9

belirlenmiştir. Bebeklerin %59,5'i erkek cinsiyet, ortalama doğum ağırlığı 1613,61±812,62 g (485-4410), ortalama doğum haftası 31,13±4,54 (22-41) hafta, 149'u (%78,4) C/S ile doğum idi. Yirmi iki bebeğin (%11,5) beşinci dakika Apgar skoru <7 olarak saptanmıştır. Sekiz bebekte (%3,8) EBNS, 183 bebekte (%86,3) GBNS ve 21 bebekte (%9,9) ÇGBNS saptandı. Bebeklerin 200'ünde (%94,3) sepsis sırasında TPN alımı, 76'sında (%36,8) tanı anında kateter öyküsü mevcuttu. Bebeklerin 15'i (%7,9) sepsis nedeniyle eksitus olmuştu. Annelerin ortalama yaşı 29,64±6,67 iken %18,4'ü 35 yaş üzeri saptanmıştır. Bebeklerin sepsis sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları EMA sepsis skorlamasına göre incelendiğinde, 177 (%83,5) atakta en az iki klinik ve en az iki laboratuvar bulgusunun varlığı ile klinik sepsis tanısı karşılanırken; 35 (%16,5) atakta kriterlerin sağlanamaması nedeni ile klinik sepsis tanısı karşılanamamıştır. EMA sepsis skorlamasına göre sepsis tanısı sırasında bebeklerde en sık solunumsal sorunlar (%82,1), sonrasında kardiyovasküler sistem bulguları (%67) görülürken onu huzursuzluk, letarji, hipotonisite gibi non-spesifik semptomlar (%62,3); gastrointestinal sistem bulguları (%45,3), vücut sıcaklığı değişiklikleri (%22,6) ve cilt ve cilt altı lezyonları (%9,4) izliyordu. EMA sepsis skorlaması klinik bulguları ayrıntılı olarak incelendiğinde en sık izlenen iki kriter sırası oksijen ihtiyacında artış [155 sepsis atağı (%73,1)], ventilasyon ihtiyacında artış [138 atak (%65,1)] iken en sık laboratuvar bulguları ise akut faz reaktanlarında yükselme [(145 sepsis atağında (%68,4) CRP yüksekliği (>15 mg/dl), 163 sepsis atağında (%76,9) prokalsitonin yüksekliği (≥2 ng/ml)] ve immatür/total nötrofil oranında artış (>0,2) idi [151 atak (%71,2)]. Kan kültürü üremeleri incelendiğinde tüm sepsis atakları içinde 155 atakta (%73,1) etken Gram pozitif bakteri, 49 atakta (%23,1) Gram negatif bakteri ve sekiz atakta (%3,8) mantar üremesi görülmüştür. Tüm yıllar içerisinde en sık saptanan etkenlerin Gram pozitif bakteriler olduğu görülmüştür. En sık izlenen etken 137 sepsis atağında (%64,6) görülen koagülaz negatif stafilocoklar (*S.epidermidis* dahil) idi. Koagülaz negatif stafilocoklar arasında ise en sık *S.epidermidis* (%35,8) görülmekteydi. KNS'den sonra sırasıyla *Klebsiella* spp. [23 atak (%10,8)], *Serratia* spp. [on atak (%4,7)], *Candida* spp. [sekiz atak (%3,8)] gelmekte idi. KNS saptanan 137 atağın 122'sinde etkenin MRKNS olduğu, MRKNS'lerin 67'sinin *S.epidermidis* olduğu görüldü. Gram pozitif etkenlere bağlı 155 sepsis atağının tamamının vankomisine duyarlı olduğu görülmüştür. Metisilin direnci olan KNS'ler incelendiğinde; 20'sinde tetrasiklin direnci, sekizinde kotrimoksazol direnci, 75'inde ise klindamisin direnci görülmüştür. Metisilin duyarlı Gram pozitif etkenler incelendiğinde ise sekiz olguda penisilin direnci olduğu izlenmiştir. *Klebsiella*

suşlarının antibiyogramları incelendiğinde; *K.pneumoniae* saptanan 16 atağın 7'sinin ESBL pozitif olduğu, *K.oxytoca* suşlarının tamamının ise ESBL negatif olduğu gözlenmiştir. Meropenem 49 Gram negatif sepsis atağının 47'sinde duyarlı saptanırken, iki atakta dirençli olduğu gözlenmiştir. Bu meropenem dirençli etkenlerin biri *B.cepacia* diğeri ise *A.baumannii* idi. Çalışmamızda panrezistan enterobactericea saptanmadı. Sepsisten eksitus olan olgularda etken olarak altısında (%40) Gram pozitif, sekizinde (%53,3) Gram negatif, birinde (%6,7) mantar üremiş idi. Bu hastaların üçünde (%20) *Serratia marcescens*, üçünde (%20) *S. epidermidis*, kalan dokuzunda diğer etkenler üremişti. Gram pozitif etkene bağlı eksitusların tamamı 30 gestasyon haftasının altında ve ADDA idi.

SONUÇ: Çalışmamızda en sık sepsis etkeni gram pozitif bakteriler (en sık KNS ve *S.epidermidis*) saptanmış olup onu *Klebsiella* spp. izlemektedir. Kontaminasyon oranları %18,2'den %8,9'a kadar gerilediği gözlenmiştir. EMA sepsis skorlaması geriye dönük olarak incelendiğinde kanıtlanmış neonatal sepsis olgularının %83,5'inde pozitif saptanması nedeniyle tanı kriteri olarak kullanılabileceği öngörülmüştür. Çalışmamızda etkenlerin yıllar içerisinde değişimi gösterilirken Gram negatif etkenlerin yıllar içerisinde arttığı gözlenmektedir. Neonatal sepsise neden olan etkenlerin ve antibiyotik duyarlılıklarının zamanla gösterdiği değişimin bilinmesi hem hastane florasının tanınmasını sağlayarak uygun ampirik antibiyotik tedavisi seçimini kolaylaştıracak hem de maliyet-etkinlik anlamında klinisyene yol gösterici olacaktır.

Anahtar sözcükler: Yenidoğan, sepsis, EMA kriterleri, antibiyotik direnci, kontaminasyon

8. ABSTRACT

EVALUATION OF SEPSIS CASE IN AYDIN ADNAN MENDERES UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE NEWBORN INTENSIVE CARE UNIT AND DETERMINATION OF ANTIBIOTIC SENSITIVITY

**Volkan BAYAR, Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine
Pediatrics Specialization Thesis, Aydın, 2021.**

AIM: Neonatal sepsis is a systemic syndrome of bacterial, viral or fungal origin, which presents with hemodynamic changes and various clinical symptoms, and causes significant morbidity and mortality. In case of delay in treatment, it causes significant comorbidity and mortality. In our study, the laboratory tests of the babies who were hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit of Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine and diagnosed with neonatal sepsis by detecting growth in the blood culture, the factors detected in the blood culture and the antibiotic susceptibility of these agents, and the retrospective determination of the European Medicines Agency (EMA) criteria. It was aimed to investigate the predictive value in neonatal sepsis.

MATERIALS AND METHODS: In this retrospective study, babies who were hospitalized in Aydın Adnan Menderes University, Department of Pediatrics, Neonatal Intensive Care Unit between January 2014 and December 2019 and whose blood culture had a growth were included. Demographic characteristics, clinical and laboratory findings, blood, urine and cerebrospinal fluid culture results of the cases and mothers were obtained retrospectively from the hospital archive system.

RESULTS: Neonatal sepsis and contamination rates by years; Sepsis 8.6%, contamination 18.2% in 2014, sepsis 9.9% in 2015, contamination 18.3%, sepsis 8.2% in 2016, contamination 14.9%, sepsis 7.8% in 2017, 16.2%, in 2018 sepsis 8.1%, contamination 11.1%, in 2019 sepsis 10.2%, contamination 8.9%. 59.5% of babies were male, mean birth

weight was 1613.61±812.62 g (485-4410), mean birth week was 31.13±4.54 (22-41) weeks, 149 (%78,4) was delivery by C/S. The fifth minute Apgar score of 22 infants (11.5%) was found to be <7. Eight (3.8%) infants had EBNS, 183 (86.3%) infants had EBNS, and 21 (9.9%) infants had EBNS. TPN was used during sepsis in 200 (94.3%) infants, and a history of catheterization was present in 76 (36.8%) infants at the time of diagnosis. Fifteen (7.9%) infants died due to sepsis. While the mean age of the mothers was 29.64±6.67, 18.4% of them were over 35 years old. When the clinical and laboratory findings of the infants during sepsis were examined according to the EMA sepsis scoring, the presence of at least two clinical and at least two laboratory findings in 177 (83.5%) attacks met the diagnosis of clinical sepsis; clinical sepsis diagnosis could not be met in 35 (16.5%) attacks because the criteria could not be met. According to the EMA sepsis scoring, respiratory problems (82.1%) were most common in infants during the diagnosis of sepsis, followed by cardiovascular system findings (67%), followed by non-specific symptoms such as restlessness, lethargy, and hypotonicity (62.3%); gastrointestinal system findings (45.3%), body temperature changes (22.6%), and skin and subcutaneous lesions (9.4%) were followed. When the clinical findings of EMA sepsis scoring are examined in detail, the two most frequently observed criteria are increase in oxygen demand [155 sepsis attacks (73.1%)], increase in ventilation need [138 attacks (65.1%)], while the most common laboratory findings are acute phase. increased reactants [(145 sepsis attacks (68.4%) elevated CRP (>15 mg/dl), 163 sepsis attacks (76.9%) elevated procalcitonin levels (≥ 2 ng/ml)] and immature/total neutrophil ratio increased (>0.2) [151 attacks (71.2%)]. Fungal growth was observed in eight episodes (3.8%). Among coagulase-negative staphylococci, *S.epidermidis* (35.8%) was the most common. After CNS, *Klebsiella* spp. [23 attacks (10.8%)], *Serratia* spp. [ten attacks (4.7%)], *Candida* spp. [eight attacks (3.8%)] were seen most. It was seen that the causative agent was MRCNS in 122 of 137 attacks in which CNS was detected, and *S.epidermidis* in 67 of MRCNS. All 155 sepsis attacks due to gram-positive agents were found to be susceptible to vancomycin. When CNS with methicillin resistance are examined; Tetracycline resistance was observed in 20, cotrimoxazole resistance in eight, and clindamycin resistance in 75. When methicillin-susceptible Gram-positive agents were examined, penicillin resistance was observed in eight cases. When the antibiograms of *Klebsiella* strains are examined; It was observed that 7 of 16 attacks with *K.pneumoniae* were ESBL positive, and all *K.oxytoca* strains were ESBL negative. While meropenem was found to be sensitive in 47 of 49 Gram-negative sepsis

attacks, it was observed to be resistant in two attacks. One of these meropenem resistant agents was *B.cepacia* and the other was *A.baumannii*. Panresistant enterobactericea was not detected in our study. In cases who died from sepsis, six (40%) Gram-positive, eight (53.3%) Gram-negative, one (6.7%) fungal growths were the causative agents. *Serratia marcescens* grew in three (20%) of these patients, *S. epidermidis* in three (20%), and other agents in the remaining nine. All of the deaths due to Gram-positive agents were below 30 weeks of gestation and were ADDA.

CONCLUSION: In our study, gram-positive bacteria (most common CNS and *S.epidermidis*) were found to be the most common sepsis agents, followed by *Klebsiella* spp. is following. It was observed that the contamination rates decreased from 18.2% to 8.9%. When EMA sepsis scoring was examined retrospectively, it was predicted that it could be used as a diagnostic criterion because it was found to be positive in 83.5% of proven neonatal sepsis cases. In our study, it is observed that Gram-negative agents have increased over the years, while the changes in the agents have been shown over the years. Knowing the factors that cause neonatal sepsis and the change in antibiotic susceptibility over time will both facilitate the selection of the appropriate empirical antibiotic therapy by providing the recognition of the hospital flora and will guide the clinician in terms of cost-effectiveness.

Key words: Neonate, sepsis, EMA criteria, antibiotic resistance, contamination

9. KAYNAKLAR

1. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-1780. doi:10.1016/S0140-6736(17)31002-4
2. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: The burden of group B streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-826. doi:10.1542/peds.2010-2217
3. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(6):337-342. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01718.x
4. Society TN, Infections N, Group S. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: Epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr*. 2010;52(1):50-57.
5. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: Epidemiology and resistance. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):1-16. doi:10.1016/j.clp.2014.10.002
6. Türkmen MK, Telli M, Erisen S, Güzünler M, Eyigör M. Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Derg*. 2010;11(3):15-20.
7. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Dele Davies H. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21-47. doi:10.1128/CMR.00031-13
8. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(2):125-131. doi:10.1097/01.mop.0000193293.87022.4c
9. Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(1):7-13. doi:10.1097/INF.0b013e3182a72ee0
10. Jukic AM, Baird DD, Weinberg CR, McConaughy DR, Wilcox AJ. Length of human pregnancy and contributors to its natural variation. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2848-2855. doi:10.1093/humrep/det297
11. Brady JM., Barnes-Davis ME. PB. The high risk infant. In: Kliegman R, Geme S, Bloom N, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics 21 Th Ed*. Philadelphia. PA: Elsevier; 2020:3879-3881.
12. Mandy GT, Martin R, Kim MS. Short-term complications of the preterm infant. *UpToDate*. Published online 2020:1-21. <https://www.uptodate.com/contents/short->

- term-complications-of-the-preterm-infant?search=kangoroo mother
care&source=search_result&selectedTitle=1~3&usage_type=default&display_rank=
1%0Ahttps://www.uptodate.com/contents/short-term-complications-of-the-prete
13. Li X, Ding X, Shi P, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Med (United States)*. 2019;98(12):1-8. doi:10.1097/MD.00000000000014686
 14. Satar M, Arısoy A, Çelik İ. Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi. *Türk Neonatoloji Derneği*. Published online 2018:1-24.
 15. Griffin MP, Moorman JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics*. 2001;107(1):97-104. doi:10.1542/peds.107.1.97
 16. Kaplan SL. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. *UpToDate*. 2015;1(4):1-13. https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants
 17. Haslam David B. Epidemiology of Infections. In: Kliegman R, Geme S, Bloom N, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics 21 Th Ed*. Philadelphia. PA: Elsevier; 2020:4249-4279.
 18. Tsai MH, Chu SM, Lee CW, et al. Recurrent late-onset sepsis in the neonatal intensive care unit: Incidence, clinical characteristics and risk factors. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(11):O928-O935. doi:10.1111/1469-0691.12661
 19. GÜMÜŞ H, KAZANASMAZ H. Kültür Kanıtlı Geç Neonatal Sepsis Olgularında Sıklık, İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direncinin Araştırılması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2018;13(3):81-84. doi:10.17517/ksutfd.440633
 20. James.L.Wynn, Levy O. Role of Innate Host Defenses in Susceptibility to Early Onset Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol, Natl Institutes Heal Public Access*. 2010;37(2):1-30. doi:10.1016/j.clp.2010.04.001.Role
 21. Camacho-gonzalez A, Spearman PW, Diseases PI, Stoll BJ, Brumley GW, Drive U. HHS Public Access Neonatal Sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2015;60(2):367-389. doi:10.1016/j.pcl.2012.12.003.Neonatal
 22. Satar M, Özlü F. Neonatal sepsis: A continuing disease burden. *Turk J Pediatr*. 2012;54(5):449-457.

23. Tuncer E, Kılıç Ş. Yenidoğanın İmmün Sistemi. *Güncel Pediatr Derg.* Published online 2006:92-95.
24. Ganatra H, Stoll B, Zaidi A. International Perspective on Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol.* 2010;37:501-523. doi:10.1016/j.clp.2010.02.004
25. Türkmen M, Satar M, Atici A. Neutrophil chemotaxis and random migration in preterm and term infants with sepsis. *Am J Perinatol.* 2000;17(2):107-112. doi:10.1055/s-2000-9507
26. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics.* 2016;138(6). doi:10.1542/peds.2016-2013
27. Kuhn P, Dheu C, Bolender C, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(5):479-487. doi:10.1111/j.1365-3016.2010.01132.x
28. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):223-230. doi:10.1016/S2213-2600(18)30063-8
29. Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE, Martell-Cleary P, Reingold A, Schuchat A. Risk factors for invasive, early-onset Escherichia coli infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use. *Pediatrics.* 2006;118(2):570-576. doi:10.1542/peds.2005-3083
30. Mandy GT. Incidence and mortality of the preterm infant. *Uptodate.* 2019;(table 1):1-27. <https://www.uptodate.com/contents/incidence-and-mortality-of-the-preterm-infant>
31. ASLAN Mustafa Törehân. Neonatal Sepsise Güncel Bakış. *Klin Tıp Pediatr Derg.* Published online 2020:140-146.
32. Türkmen M, Altıncık A, Acar Ç, Tosun A, Aydoğdu A. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin değerlendirilmesi. *ADÜTıp Fakültesi Derg.* 2006;7(3):3-6.
33. Özdemir ÖMA, Yıldırım N, Alkılıç L, Adalı F, Öztürk Ş. Van Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Yenidoğan Bakım Ünitesinde İzlenen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Olgularımızın Değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg.* 2011;18(2):77-82.
34. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3 SUPPL.):45-49. doi:10.1097/01.PCC.0000161946.73305.0A
35. Smith GN, Rafuse C, Anand N, et al. Prevalence, Management, And Outcomes of

- Preterm Prelabour Rupture of the Membranes of Women in Canada. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2005;27(6):547-553. doi:10.1016/S1701-2163(16)30711-3
36. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: Current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005;32(3):411-428. doi:10.1016/j.ogc.2005.03.003
 37. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Redline RW, Moore JJ. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta*. 2016;42:59-73. doi:10.1016/j.placenta.2016.03.015
 38. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Sreekumaran Nair N. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(4):1-26. doi:10.1371/journal.pone.0215683
 39. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: Implications for the neonate. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):155-165. doi:10.1016/j.clp.2014.10.011
 40. Karaku M, Günçiner Ş, Hayri E, Kadın ÜĞ. Gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni Colonization and antimicrobial resistance pattern of group B streptococcus in pregnant women. 2007;46(3):151-154.
 41. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2):285-291. doi:10.1542/peds.110.2.285
 42. Tröger B, Göpel W, Faust K, et al. Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(3):238-243. doi:10.1097/INF.0000000000000031
 43. Shin YJ, Ki M, Foxman B. Epidemiology of neonatal sepsis in South Korea. *Pediatr Int*. 2009;51(2):225-232. doi:10.1111/j.1442-200X.2008.02685.x
 44. Schiano MA, Hauth JC, Gilstrap LC 3rd. Second-stage fetal tachycardia and neonatal infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(6):779-781. doi:10.1016/0002-9378(84)90566-0
 45. Brower L, Shah SS. Fever Without a Focus in the Neonate and Young Infant. In: Kliegman R, Geme S, Bloom N, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics 21 Th Ed*. Philadelphia. PA: Elsevier; 2020:5651-5669.

46. Odabasi IO, Bulbul A. Review Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hast Tip Bul.* 2020;54(2):142-158. doi:10.14744/SEMB.2020.00236
47. Hunt R, Levy ML, Corona R. Sclerema neonatorum. Sep 14, 2020. Published 2021. <https://www.uptodate.com/contents/sclerema-neonatorum>
48. Lu Q, Zhou M, Tu Y, Yao Y, Yu J, Cheng S. Pathogen and antimicrobial resistance profiles of culture-proven neonatal sepsis in Southwest China, 1990–2014. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(10):939-943. doi:10.1111/jpc.13278
49. Softić I, Tahirović H, Di Ciommo V, Auriti C. Bacterial sepsis in neonates: Single centre study in a Neonatal intensive care unit in Bosnia and Herzegovina. *Acta Med Acad.* 2017;46(1):7-15. doi:10.5644/ama2006-124.181
50. Anand V, Nair PMC. Neonatal seizures: Predictors of adverse outcome. *J Pediatr Neurosci.* 2014;9(2):97-99. doi:10.4103/1817-1745.139261
51. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: The Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol.* 2008;28(4):275-281. doi:10.1038/sj.jp.7211916
52. Polin RA, Papile LA, Baley JE, et al. Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2012;129(5):1006-1015. doi:10.1542/peds.2012-0541
53. Iroh Tam PY, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: Current approaches and future directions. *Pediatr Res.* 2017;82(4):574-583. doi:10.1038/pr.2017.134
54. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Neonatal Med.* 2018;31(12):1646-1659. doi:10.1080/14767058.2017.1322060
55. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev.* 2017;105:25-33. doi:10.1016/j.earlhumdev.2016.12.002
56. European Medicines Agency. Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis. 2010;44(June):1-6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-expert-meeting-neonatal-paediatric-sepsis_en.pdf
57. Tuzun F, Ozkan H, Cetinkaya M, et al. Is European Medicines Agency (EMA) sepsis criteria accurate for neonatal sepsis diagnosis or do we need new criteria ? *PLoS One.* Published online 2019:1-13.

58. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn - Clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr*. 1982;138(4):331-337. doi:10.1007/BF00442511
59. Nascimento-Carvalho CMC, Moreno-Carvalho OA. Normal cerebrospinal fluid values in full-term gestation and premature neonates. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(3 A):375-380. doi:10.1590/S0004-282X1998000300005
60. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Morbidity and Mortality Weekly Report Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(RR-10):1-31. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5910.pdf>
61. Cagno CK, Pettit JM, Weiss BD. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Updated CDC guideline. *Am Fam Physician*. 2002;86(1):59-65.
62. Satar M, Engin Arısoy A, Çelik İH. Turkish neonatal society guideline on neonatal infections - diagnosis and treatment. *Turk Pediatr Ars*. 2018;53(March):S88-S100. doi:10.5152/TurkPediatriArs.2018.01809
63. Benjamin DK, Miller W, Garges H, et al. Bacteremia, central catheters, and neonates: When to pull the line. *Pediatrics*. 2001;107(6):1272-1276. doi:10.1542/peds.107.6.1272
64. Nazemi KJ, Buescher ES, Kelly RE, Karlowicz MG. Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with enterobacteriaceae bacteremia. *Pediatrics*. 2003;111(3). doi:10.1542/peds.111.3.e269
65. Korang SK, Safi S, Gluud C, Lausten-Thomsen U, Jakobsen JC. Antibiotic regimens for neonatal sepsis- A protocol for a systematic review with meta-analysis. *Syst Rev*. 2019;8(1):1-13. doi:10.1186/s13643-019-1207-1
66. Polin RA, Denson S, Brady MT, et al. Strategies for prevention of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012;129(4). doi:10.1542/peds.2012-0145
67. Mutlu M, Aslan Y, Aktürk Acar F, Kader Ş, Bayramoğlu G, Yılmaz G. Changing trend of microbiologic profile and antibiotic susceptibility of the microorganisms isolated in the neonatal nosocomial sepsis: a 14 years analysis. *J Matern Neonatal Med*. 2020;33(21):3658-3665. doi:10.1080/14767058.2019.1582633
68. Puopolo, Karen M. BWE. Management of Neonates Born at ≥ 35 0 / 7 Weeks ' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. 2018;142(6).
69. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M.

- Empirical treatment of neonatal sepsis: Are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):2-7. doi:10.1136/adf.2009.178483
70. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, et al. Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of *Escherichia coli*, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatr.* 2020;174(7):1-12. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0593
 71. Pammi M. Treatment and prevention of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation - UpToDate. Published online 2020:1-23. https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-bacterial-sepsis-in-preterm-infants-less-than34-weeks-gestation?topicRef=5046&source=see_link
 72. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr.* 2015;166(4):1070-1074. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.023
 73. Oo NAT, Edwards JK, Pyakurel P, et al. Neonatal Sepsis, Antibiotic Susceptibility Pattern, and Treatment Outcomes among Neonates Treated in Two Tertiary Care Hospitals of Yangon, Myanmar from 2017 to 2019. *Trop Med Infect Dis.* 2021;6(2):62. doi:10.3390/tropicalmed6020062
 74. Ruano P, Delgado LL, Picco S, et al. Neonatal Osteomyelitis. *Intech.* Published online 2016:13. <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>
 75. Morven S Edwards M, Kaplan SL, Armsby C. Suggested antimicrobial regimens in the management of neonatal sepsis in term and late preterm infants. Uptodate. Published 2021. [https://www.uptodate.com/contents/management-and-outcome-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?search=Suggested antimicrobial regimens in the management of neonatal sepsis in term and late preterm infants&source=search_result&selectedTitle=1~150&usag](https://www.uptodate.com/contents/management-and-outcome-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?search=Suggested+antimicrobial+regimens+in+the+management+of+neonatal+sepsis+in+term+and+late+preterm+infants&source=search_result&selectedTitle=1~150&usag)
 76. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(1). doi:10.1002/14651858.CD001239.pub6
 77. Carr R, Modi N, Cj D. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections (Review). *Cochrane Collab.* 2009;(3).
 78. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(3).

doi:10.1002/14651858.CD004205.pub3

79. Pokherl B, Koirala T, Shah G, Joshi S, Baral P. Bacteriological Profile of Neonatal Sepsis in Neonatal Intensive Care Unit (Nicu) in a Tertiary Care Hospital : Prevalent Bugs and. *BMC Pediatr*. 2018;18(208):1-8.
80. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal GF. Section II: Gestational Age and Birthweight Classification. In: *Neonatology Management, Procedures, On Call Problems, Diseases, and Drugs, 7th Edition, New York*. Lange; 2013:29-43.
81. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal GF. SECTION V. On-Call Problems (73-Postdelivery Antibiotics). In: *Neonatology Management, Procedures, On Call Problems, Diseases, and Drugs, 7th Edition, New York*. ; 2013:492-501.
82. Krajčinović SS, Doronjski A, Barišić N, Stojanović V. Risk factors for neonatal sepsis and method for reduction of blood culture contamination. *Malawi Med J*. 2015;27(1):20-24. doi:10.4314/mmj.v27i1.6
83. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal GF. Section IV: Principles of Neonatal Procedures [Lumbar Puncture (Spinal Tap) and Bladder catheterization]. In: *Neonatology Management, Procedures, On Call Problems, Diseases, and Drugs, 7th Edition, New York*. Lange; 2013:246-289.
84. Sevim S, Öztürk Ş, Coşkun A, Özgenç O, Avcı M. BACTEC KAN KÜLTÜR SİSTEMİ İLE İZOLE EDİLEN MİKRO-ORGANİZMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ. *İnfeksiyon Derg (Turkish J Infect*. 2007;21(3):135-140.
85. Kan Kültürü Şişelerinden Doğrudan Hızlı Antibiyotik Duyarlılık Testi (HADT). :6-9.
86. Isaacs D. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Vol 66.; 1991. doi:10.1136/adc.66.1_spec_no.80
87. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. Published online 2021:1-8. doi:10.1136/archdischild-2020-320217
88. Voller SMB, Myers PJ. Neonatal Sepsis. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2016;17(2):129-133. doi:10.1016/j.cpem.2016.03.006
89. Tayal M, Sharma AK, Sharma R. Incidence of culture proven neonatal sepsis, pattern of antibiotic sensitivity and clinical course in neonatal intensive care unit in tertiary care center in North India. *Int J Contemp Pediatr*. 2019;6(6):2419. doi:10.18203/2349-

90. Kavuncuoğlu S, Kazancı S, Yıldız H, Aldemir E, Türel Ö. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Kültür Pozitif Sepsisli Olguların Sıklık , Etiyolojik Faktörler , Etkin Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnci Yönünden İncelenmesi. *JOPP Derg.* 2011;3(3):129-138.
91. Yorulmaz A, Yücel M, Sert S. Diagnostic value of haematological parameters in neonatal sepsis cases. *Ortadoğu Tıp Derg.* 2018;10(3):252-262. doi:10.21601/ortadogutipdergisi.389829
92. Yalaz M, Arslanoğlu S, Çetin H, Aydemir Ş, Tünger A. Üçüncü Basamak Yenidoğan Yoğun Bakım Merkezinde Kanıtlanmış Nozokomiyal Sepsis Etkenlerinin Değerlendirilmesi: İki Yıllık Analiz. *ADÜ Tıp Fakültesi Derg.* 2004;5(2):5-9. <http://adudspace.adu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11607/2194/5-9.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
93. Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, et al. Sepsis change bundles: Converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med.* 2004;32(11 SUPPL.):595-597. doi:10.1097/01.CCM.0000147016.53607.C4
94. Kilbride HW, Wirtschafter DD, Powers RJ, Sheehan MB, Objective A. Decrease Nosocomial Infections. *Pediatrics.* 2003;111(4):519-534.
95. Bloom BT, Craddock A, Delmore PM, et al. Reducing acquired infections in the NICU: Observing and implementing meaningful differences in process between high and low acquired infection rate centers. *J Perinatol.* 2003;23(6):489-492. doi:10.1038/sj.jp.7210981
96. Yusef D, Shalakhti T, Awad S, Algharaibeh H, Khasawneh W. Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: A retrospective review. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(1):35-41. doi:10.1016/j.pedneo.2017.06.001
97. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Celebi S, Hacimustafaoglu M. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: Coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen. *Pediatr Int.* 2014;56(1):60-66. doi:10.1111/ped.12218
98. Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: The neonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):9-15.

doi:10.1136/adc.2009.178798

99. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;314(10):1039-1051. doi:10.1001/jama.2015.10244
100. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis:Recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):F257-F263. doi:10.1136/archdischild-2014-306213
101. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr.* Published online 2018. doi:10.1016/j.jpeds.2018.05.048
102. Çelik HT, Portakal O, Yiğit Ş, Haşcelik G, Korkmaz A, Yurdakök M. Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Int.* 2016;58(2):119-125. doi:10.1111/ped.12754
103. Bandyopadhyay T, Kumar A, Saili A, Randhawa VS. Distribution, antimicrobial resistance and predictors of mortality in neonatal sepsis. *J Neonatal Perinatal Med.* 2018;11(2):145-153. doi:10.3233/NPM-1765
104. Gündüz S, Aslan Çetin B, Yalçın Bahat P, Atis Aydın A, Köroğlu N. Impact of very advanced maternal age on perinatal and neonatal outcomes. *Türkiye Klin Jinekoloji Obstet.* 2016;26(4):220-225. doi:10.5336/gynobstet.2016-53202
105. Aldemir E, Kavuncuoğlu S, Türel Ö. Yenidoğan Sepsis Epidemiyolojisi: Etken Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *J Pediatr Infect.* 2019;13(4):199-205. doi:10.5578/ced.201957
106. Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the Probability of Neonatal Early-Onset Infection on the Basis of Maternal Risk Factors. Published online 2011. doi:10.1542/peds.2010-3464
107. Report C, Puopolo KM, Draper D, et al. Neonatal sepsis workups in infants ≥ 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics.* 2000;106(2 I):256-263. doi:10.1542/peds.106.2.256
108. Meshram RM, Gajimwar VS, Bhongade SD. Predictors of Mortality in Outborns with Neonatal Sepsis: A Prospective Observational Study. Published online 2019. doi:10.4103/npmj.npmj

109. Agarwal R, Chaurasia S, Jeeva Sankar M, et al. Characterisation and antimicrobial resistance of sepsis pathogens in neonates born in tertiary care centres in Delhi, India: a cohort study. *Lancet Glob Heal*. 2016;4(10):e752-e760. doi:10.1016/S2214-109X(16)30148-6
110. Meral C, Karademir F, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Tunç T, Mustafa K. Neonatal Sepsis Olgularının ve Etkenlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *TAF Prev Med Bull*. 2009;8(4):329-332.
111. Yıldız C, Yıldız H, Kavuncuoğlu S, Şiraneci R. Yenidoğan sepsisin erken tanısında prokalsitonin. *Cocuk Sagligi ve Hast Derg*. 2003;46(2):90-97.
112. Kampfer P. Differentiation of *Corynebacterium* spp., *Listeria* spp., and Related Organisms by Using Fluorogenic Substrates. *J Clin Microbiol*. 1992;30(5):1067-1071. doi:10.1128/jcm.30.5.1067-1071.1992.
113. Evirgen Ö. *Listeria monocytogenes* İnfeksiyonu; Kliniği, Tanı ve Tedavi Özellikleri. *Van Tıp Derg*. 2005;12(1):32-35.
114. Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas G V., Bennett M V., Gould JB. Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics*. 2015;135(5):826-833. doi:10.1542/peds.2014-3409
115. Wang J, Zhang H, Yan J, Zhang T. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance of bacterial pathogens in neonatal sepsis. *J Matern Neonatal Med*. 2020;0(0):1-10. doi:10.1080/14767058.2020.1732342
116. Garg P, Usha MG. A study of neonatal septicaemia in a Tertiary Care Hospital. *J Pure Appl Microbiol*. 2018;12(2):369-374. doi:10.22207/JPAM.12.1.43
117. Andersson P, Beckingham W, Gorrie CL, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) outbreak in a neonatal intensive care unit and special care nursery at a tertiary-care hospital in Australia - A retrospective case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(5):551-558. doi:10.1017/ice.2019.41
118. Arslan U, Erayman I, Kirdar S, et al. *Serratia marcescens* sepsis outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Int*. 2010;52(2):208-212. doi:10.1111/j.1442-200X.2009.02934.x
119. Moles L, Gómez M, Moroder E, et al. *Serratia marcescens* colonization in preterm neonates during their neonatal intensive care unit stay. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):1-8. doi:10.1186/s13756-019-0584-5

Ek I. Etik kurul onamı

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 30.03.2021-20949



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-53043469-050.04.04-20949
Konu : Kararlar

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ANIK
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.03.2021 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 11 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

KARAR 11

Protokol No: 2020/207

Sorumlu Yürütücü: Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ANIK
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 15.10.2020 tarihinde onay verilen; Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Münevver KAYNAK TÜRKMEN'in "Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ndeki sepsis olgularının değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi" konulu çalışmasının 22.03.2021 tarihli *önemli değişiklik formu* ve ekleri görüşüldü.

Önemli Değişiklik Formunda; çalışmanın sorumlu yürütücüsünün (Prof. Dr. Münevver KAYNAK TÜRKMEN) emekli olması nedeniyle yardımcı araştırmacı olan Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ANIK'a (yeni sorumlu yürütücü) devredildiği belirtilmiş olup, ilgili belgelerin hazırlanarak dosyaya konulduğu görülmüş ve uygun bulunmuştur.

Konu hakkında bilgi edinilmiş olup, çalışmanın yeni sorumlu yürütücüsünün Prof.Dr. Hatice Ertabaklar olması ve yukarıda belirtilen değişiklikler neticesinde bu haliyle çalışmanın yapılması uygun görülmüştür. Yine sorumlu araştırmacıya; *Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına* ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir..

Prof.Dr. Hatice ERTABAKLAR
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSAKHU9685 Pin Kodu :65142
Adres:ADÜ Merkez Kampüs Aytepe Mevkii 09100 Efeler/AYDIN
Telefon:0256 225 31 66 / 4224 / 4225 Faks:0256 212 31 69
e-Posta:goetik@adu.edu.tr Web:akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/
Kep Adresi:adnanmenderesuniversitesi@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://ebys.adu.edu.tr/enVision/Dogrula/BSAKHU9685>

Bilgi için: Necla Yıldız
Unvanı: Memur



Ek II. Olgu rapor formu

Olgu Rapor Formu

1. Demografik veriler

Hasta Adı:

Dosya No:

Doğum tarihi:

Cinsiyet:

2. Prenatal bilgiler

Anne yaşı:

Annede kronik hastalık:

Çoğul

gebelik: ☐

Gebelikte İYE:

EMR:

Koriyoamniyonit: ☐

Fetal anomali öyküsü:

Doğum ağırlığı:

AGA: ☐

SGA: ☐

LGA: ☐

ADDA: ☐

ÇDDA: ☐

DDA: ☐

3. Postnatal özellikler

Doğum yeri:

Gestasyon Haftası:

C/S: ☐

NSVD:

☐ Apgar (1./5. Dk):

YDGT: ☐

RDS: ☐

Sürfaktan: ☐

N.pnomoni: ☐

İKK: ☐

NEK: ☐

Sepsis başlangıç yaşı:

Hastane yatış süresi:

Hastaneye yatış zamanı:

TPN: ☐

AS: ☐

Mama: ☐

Miks beslenme: ☐

Operasyon öyküsü:

4. EMA Kriterleri

Klinik veriler

Modifiye vücut sıcaklığı

Hipotermi(<36 C): ☐

Hipertermi(38,5 C): ☐

Kardiyovasküler

Taşikardi: ☐

Bradikardi: ☐

Ritm bozukluğu:

☐

İdrar çıkışında azalma(<1 cc kg h): ☐

Hipotansiyon: ☐

Periferik dolaşım bozukluğu: ☐

Cilt ve ciltaltı lezyonları:

Peteşi: ☐

Sklerem: ☐

Solunum düzensizliği

Tekrarlayan apne: ☐

Tekrarlayan takipne: ☐

Oksitijen ihtiyacında artış: ☐

Ventilatör ihtiyacı: ☐

Gastrointestinal

Beslenme intoleransı: ☐

Emmede azalma: ☐

Batın distansiyonu: ☐

Nonspesifik

İrritabilite: ☐

Letarji : ☐

Hipotoni: ☐

Laboratuvar Bulguları:

Beyaz Küre Sayısı

Lökopeni(<4000*10⁹ hücre/L): ☐

Lökositoz(>20000*10⁹ hücre/L): ☐

Immatur/total nötrofil oranı

I/T>0,2: ☐

Trombosit sayısı

Trombositopeni(<100.000*10⁹ hücre/L): ☐

CRP>15 mg/dl veya PC≥2 ng/ml: ☐

CRP:

PC:

En az 2 kez görülen glukoz tolerans bozukluğu

Hiperglisemi(>180 mg/dl veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi(kan glukoz <45 mg/dl veya 2,5 mMol/L)

Hiperglisemi: ☐

Hipoglisemi: ☐

Metabolik asidoz Baz eksiği(BE<10mEq/L veya Serum laktat >2 mMol/L) ☐

BE:

Laktat:

5. EMA dışı laboratuvar parametreleri:

WBC:

ANS:

ALS:

Monosit:

Neu/lenf:

Neu/mono:

Hb:

HCT:

MCV:

PLT:

PCT:

	1. Epizod		2. Epizod		3. Epizod	
	Tarih:		Tarih:		Tarih:	
Gestasyon haftası						
Kültür alınma yaşı						
Aynı etkenin üreme sayısı						
	Mikroorganizma	Koloni sayısı	Mikroorganizma	Koloni sayısı	Mikroorganizma	Koloni sayısı
Kan Kültürü						
İdrar Kültürü						
BOS Kültürü						
Trakeal Aspirat Kültürü						

	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
AMOKSİSİLİN/KLAVULANİK ASİT	☐	☐	☐
AMPİSİLİN/SULBAKTAM	☐	☐	☐
ERİTROMİSİN	☐	☐	☐
KLİNDAMİSİN	☐	☐	☐
LINEZOLİD	☐	☐	☐
METİSİLİN	☐	☐	☐
PENİSİLİN	☐	☐	☐
RİFAMPİN	☐	☐	☐
SEFAZOLİN	☐	☐	☐
GENTAMİSİN	☐	☐	☐
TEİKOPLANİN	☐	☐	☐
TRİMETOPRİM SÜLFAMETOKSAZOL	☐	☐	☐
VANKOMİSİN	☐	☐	☐
MEROPENEM	☐	☐	☐
DAPTOMİSİN	☐	☐	☐
TETRASİKLİN	☐	☐	☐
SEFTAZİDİM	☐	☐	☐
SEFTRİAKSON	☐	☐	☐
SEFUROKSİM	☐	☐	☐
PIPERASİLİN/TAZOBAKTAM	☐	☐	☐

Ek III. EMA kriterleri

Klinik Bulgular	
Vücut ısı >38,5 °C veya <36 °C’den az olması veya ısı düzensizliği	Solunum düzensizliği • Apne • Takipne • Artmış oksijen ihtiyacı • Ventilasyon desteği ihtiyacı
Kardiyovasküler sistem bulguları • Bradikardi • Taşikardi • Ritm bozukluğu • Oligüri • Hipotansiyon • Periferik dolaşım bozukluğu	Gastrointestinal sistem bulguları • Beslenme intoleransı • Emmede azalma • Batın distansiyonu
Cilt ve cilt altı lezyonları • Peteşi • Sklerem	Non-spesifik bulgular • Huzursuzluk • Letarji • Hipotoni
Laboratuvar Bulgular	
Beyaz küre sayısı • Lökopeni • Lökositoz	CRP veya prokalsitonin yüksekliği • CRP > 15 mg/L • Prokalsitonin $\geq$ 2 ng/ml
En az iki kez görülen glukoz tolerans bozukluğu • Hipoglisemi • Hiperglisemi	Metabolik asidoz • Baz açığı >10 mEq/L • Serum laktat >2 mMol/L
Trombosit sayısı < 100.000/mm³	İmmatür / total nötrofil sayısı > 0,2