

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GÖRÜLEN
KLEBSIELLA SEPSİSİNE AİT ÖZELLİKLER VE
ANTİBİYOTİK PATERNİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra GENÇ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mustafa AYDIN

ELAZIĞ

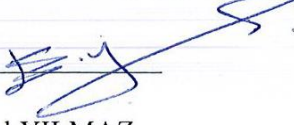
2019

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

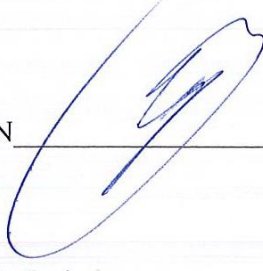
Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.


Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa AYDIN


Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Prof. Dr. Mustafa AYDIN

Prof. Dr. Ramazan ÖZDENİZ

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında emeği geÇen, bilgi ve tecrubesinden yararlandığım, her konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mustafa AYDIN'a, uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarından dolayı, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ olmak üzere bölüm hocalarıma sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım. Tezime katkılarından dolayı tüm çalışma arkadaşlarıma, tez sürecim boyunca hep yanımda olup beni yalnız bırakmayan canım arkadaşlarım Uzm. Dr. Melike ACAR ve Uzm. Dr. Hatice AyŐe ÖZDEMİR'e, yaŐamım boyunca bana her türlü desteği veren, fedakârlıkta bulunan sevgili aileme özellikle canım abim Ömer Faruk GENÇ'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Neonatal sepsis, yenidoğanın önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Klebsiella suşları hem erken hem de geç başlangıçlı neonatal sepsisin önemli etkenlerindedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde salgınlara yol açarak ciddi morbidite, mortalite ve yüksek sağlık bakım maliyetlerine neden olurlar. Geniş spektrumlu sefalosporinler ve karbapenem kullanımı enfeksiyon gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bu çalışma yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan hastalardaki klebsiella sepsisinin sıklığı, ilişkili risk faktörleri, direnç paternleri, mortalite ve morbiditeye etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Ocak 2013 ile Mart 2019 yılları arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde kültür ile kanıtlanmış klebsiella sepsisi belirlenen hastalar çalışmaya alındı. Hastaların elektronik dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Kültür ile kanıtlanmış klebsiella sepsisi tanısı alan 84 hasta çalışmaya alındı. Altı yıllık çalışma süresince klebsiella sepsisi oranı tüm yatan hastalar içinde %1.5, kültürle kanıtlanmış sepsis vakalarının ise %19.8'i olarak bulundu. Seksen hastada (%95,2) *Klebsiella pneumoniae* (*K. Pneumoniae*), dört hastada ise (%4,8) *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*) üredi. Hastaların %59,5'inde geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) pozitifliği saptandı. Düşük doğum ağırlığı, prematürite, santral kataterizasyon, total parenteral nütrisyon (TPN) ile beslenme ve uzun hastane yatış süresi klebsiella sepsisi için risk faktörleri olarak bulundu. Antibiyogramlarda en fazla duyarlılık sırasıyla meropeneme ve amikasine karşı idi (sırasıyla %64,5 ile %52,4). En az duyarlılık ise ampisiline (%2,4) ve sefepime (%11,9) aitti. Mortalite oranları gebelik haftası ve doğum tartısı ile negatif korelasyon göstermektedir (sırasıyla $r = -0,751$ ve $-0,663$). Mortalite gelişen olgularda da en yüksek duyarlılık meropeneme (%75,9) ve amikasine (%74,1), en yüksek direnç ise ampisiline (%100) ve sefepime (96,4) karşı saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda klebsiella enfeksiyonları önemli bir sorun olarak belirlenmiştir. Uzun süre hastanede yatış, düşük doğum ağırlığı, prematürite, enfeksiyon öncesinde antibiyotik kullanımı ve invaziv girişimler önemli risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır. Çok küçük prematürelere, düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda daha mortal seyretmektedir. Başta sağlık çalışanlarının el hijyeni olmak üzere bariyer önlemlerine uyulması, invaziv girişimlerin kısıtlı tutulması,

enfeksiyon kontrol programlarına uygulanması ve antibiyotiklerin akılcı kullanımı enfeksiyonların önlenmesi yönünden önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, sepsis, klebsiella, antibiyotik tedavisi, mortalite



ABSTRACT

SPECIALITIES BELONG TO KLEBSIELLA SEPSIS SEEN AT NEWBORN INTENSIVE CARE UNIT AND ITS ANTIBIOTIC PATTERN

Neonatal sepsis is one of the most important causes of mortality and morbidity. Klebsiella strains are important factors for both early and late start neonatal sepsis. They cause serious morbidity, mortality, and high health care cost by leading epidemic in newborn intensive care unit. Broad spectrum cephalosporin and carbapenem usage is an important risk factor for infection progress. In this study, it was aimed to define the factors which effect morbidity, mortality, resistance patterns, Klebsiella sepsis frequency and related risk factor seen at the patients who stay in our newborn intensive care unit.

Patients who were detected Klebsiella sepsis proven with culture in our newborn intensive care between January 2013 and March 2019 were included into our study. Patients' electronic files were examined retrospectively.

Eighty four patients who were diagnosed Klebsiella sepsis proven with culture were included into our study. During the six-year study, Klebsiella sepsis rate was found 1,5% at hospital patients, and 19,8% at proven sepsis cases. *Klebsiella pneumoniae* (*K. Pneumoniae*) bred in 80 patients (95,2%) and *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*) bred in four patients (4,8%). Extended spectrum beta lactamase (ESBL) positivity was detected at 59,5% of patients. Low birth weight, prematurity, central catheterization, nourishment with TPN and long hospitalization were found as risk factors for klebsiella sepsis. The highest sensitivity in antibiograms were against retrospectively meropenem and amikacin (64,5% and 52,4%). The lowest sensitivity was belong to ampicillin (2,4%) and cefepime (11,9%). Mortality rates showed negative correlation with gestational week and birth weight (Respectively $r=-0,751$ and $-0,663$). In mortality developing cases, the highest sensitivity was detected against meropenem (75,9%) and amikacin (74,1%), and the highest resistance was detected against ampicillin (100%) and cefepime (96,4%).

As a conclusion klebsiella infections were determined as an important problem in our study. Long hospitalization, low birth weight, prematurity, antibiotic usage before infection and invasive procedures become prominent as important risk

factors. It progresses more mortal in very little premature and low birth weight neonatal. Obeying the barrier precautions especially medical staffs' hand hygiene, limiting invasive procedures, practicing infection control programs and rational usage of antibiotics are important to prevent infections.

Key words: Newborn, sepsis, Klebsiella, antibiotic treatment, mortality



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tanım ve patogenez	2
1.1.1. Erken başlangıçlı neonatal sepsiste patogenez	2
1.1.2. Geç başlangıçlı neonatal sepsiste patogenez	3
1.2. Risk faktörleri	3
1.3. Yenidoğan sepsisi ile ilişkili mikroorganizmalar	6
1.3.1. Erken başlangıçlı neonatal sepsis ile ilişkili mikroorganizmalar	6
1.3.1.1. <i>Grup B streptokok</i>	7
1.3.1.2. <i>E.coli</i>	7
1.3.1.3. Diğer mikroorganizmalar	8
1.3.2. Geç başlangıçlı neonatal sepsis ile ilişkili mikroorganizmalar	8
1.3.2.1. <i>Koagulaz negatif stafilokok</i>	8
1.3.2.2. Gram negatif bakteriler	9
1.3.2.2.1. <i>Klebsiella</i>	9
1.4. Klinik bulgular	10
1.5. Prognoz	11
1.6. Tanı	11

1.7. Tanı koydurucu mikrobiyolojik tetkikler	13
1.7.1. Kan Kültürü	13
1.7.2. BOS kültürü ve BOS incelemeleri	14
1.7.3. İdrar kültürü	14
1.7.4. Trakeal aspirasyon kültürleri	14
1.8. Spesifik olmayan tanı ve tarama testleri	15
1.8.1. Tam kan sayımı ve periferik yayma	15
1.8.2. Bakteri genomlarının ölçümü	16
1.9. Akut faz reaktanları	16
1.9.1. C-reaktif protein	16
1.9.2. Prokalsitonin	17
1.9.3. Sitokinler	17
1.10. Tarama testlerinin birlikte kullanımı	18
1.11. Yenidoğan sepsisi tedavisi.	18
1.12. Yenidoğan sepsisi komplikasyonları	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3. BULGULAR	25
4. TARTIŞMA	36
5. KAYNAKLAR	46
6. ÖZGEÇMİŞ	60

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Yenidoğan sepsisinde anneye ait risk faktörleri	5
Tablo 2.	Yenidoğan enfeksiyonları için bebeğe ait risk faktörleri	6
Tablo 3.	Yenidoğanda sepsise yol açan mikroorganizmalar	10
Tablo 4.	EMR’li bebeklerdeki skorlama sistemi	12
Tablo 5.	Töllner sepsis skorlama sistemi	13
Tablo 6.	Rodwell sepsis skorlama sistemi	16
Tablo 7.	Erken sepsis taraması	18
Tablo 8.	Neonatal bakteriyel enfeksiyonlarda önerilen ampirik antibiyotik tedavileri	21
Tablo 9.	Hastaların doğum ağırlıklarının cinsiyete göre dağılımı	25
Tablo 10.	Doğum ağırlıklarına göre hastaların dağılımı	25
Tablo 11.	Hastaların gebelik haftasına göre dağılımı	26
Tablo 12.	Erken ve geç neonatal sepsisli olguların karşılaştırması	27
Tablo 13.	Apgar skoruna göre hastaların dağılımı	28
Tablo 14.	Hastalarda tespit edilen başlıca kardiyolojik patolojiler	29
Tablo 15.	Hastalara uygulanan girişimsel işlemlerin dağılımı	29
Tablo 16.	Hastalara uygulanan mekanik ventilasyon tedavileri	29
Tablo 17.	Santral kateter takılmasına göre hasta dağılımı	30
Tablo 18.	Gebelik yaşına göre mortalite oranları	32
Tablo 19.	Sepsisli olguların tedavi sonuçları	33
Tablo 20.	Kraniyal görüntüleme sonuçları	33
Tablo 21.	Mortalitenin komplikasyonlarla ilişkisi	34
Tablo 22.	Klebsiella sepsisinde antibiyogram sonuçları	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Erken ve geç başlangıçlı neonatal sepsisli olguların dağılımı	26
Şekil 2. Doğum ağırlıklarına göre mortalite oranları	32
Şekil 3. Klebsiella sepsisine bağlı ölen olguların antibiyotiklere karşı duyarlılık ve direnç oranları	35



KISALTMALAR LİSTESİ

- ADDA** : Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
ANS : Absolut Nötrofil Sayısı
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
BPD : Bronkopulmoner Displazi
CRP : C-Reaktif Protein
ÇDDA : Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DDA : Düşük Doğum Ağırlıklı
EMR : Erken Membran Rüptürü
ENS : Erken Neonatal Sepsis
ESBL : Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz
GBS : Grup B Streptokoklar
G-CSF : Granülosit Koloni Stimüle edici Faktör
GNS : Geç Neonatal Sepsis
Hb : Hemoglobin
HİE : Hipoksik İskemik Ensefalopati
IL-1 : İnterlökin-1
IL-6 : İnterlökin-6
IL-8 : İnterlökin-8
İVK : İntraventriküler Kanama
KD-KP : Karbapenem Dirençli Klebsiella Pneumoniae
KoNS : Koagülaz Negatif Stafilokoklar
LP : Lomber Ponksiyon
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
NDA : Normal Doğum Ağırlıklı
NEK : Nekrotizan Enterokolit
PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT : Prokalsitonin
PDA : Patent Duktus Arteriozus
PVL : Periventriküler Lökomalazi
RDS : Respiratuar Distres Sendromu

- ROP** : Prematür Retinopatisi
TFUSG : Transfontanel Ultrasonografi
TPN : Total Parenteral Nutrisyon
WBC : Beyaz Kan Hücresi
YYBÜ : Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi



1. GİRİŞ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona bağlı sistemik semptom ve klinik bulguların görüldüğü ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği veya üretilmediği bir klinik sendromdur (1-3).

Klinik bulgular ile sepsisten şüphelenilen bebeklerin çoğunun kan kültürlerinde etkenin izole edilememesi sebebiyle yenidoğan sepsisi için ayrıca klinik ve laboratuvar bulgulara dayalı bazı sınıflandırmalar yapılmıştır (1-4).

Kanıtlanmış sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin gösterildiği hastalarda oluşan durumdur.

Klinik sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği hastalarda oluşan durumdur.

Şüpheli sepsis: Bir bebekte risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun veya olmasın) ya da izlemde sepsis düşündüren bulguların görülmesidir.

Neonatal sepsis; kan, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), periton gibi steril vücut alanlarında oluşan enfeksiyonları içermektedir. Bakteri ve virüsler en sık etkenler olmakla birlikte mantarlar ve parazitler de neonatal sepsis etiyolojisinde küçük ama önemli rol oynamaktadır (5). Neonatoloji alanında yaşanan gelişmelere rağmen sepsis halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Yenidoğan sepsisi meydana geldiği süreye göre de tanımlanmıştır.

Erken başlangıçlı sepsis (ENS): Yaşamın ilk 3 gününde (< 72 saat) saptanan sepsis.

Geç başlangıçlı sepsis (GNS): Yaşamın 4-30. günlerinde tanı alan sepsis.

Çok geç başlangıçlı sepsis: 30. günden taburcu olana kadar geçen sürede tanı alan sepsis.

Erken neonatal sepsis olan bebeklerde genellikle birden fazla risk faktörü vardır (6). Erken neonatal sepsis, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yenidoğanlarda bronkopulmoner displazi (BPD), şiddetli intraventricüler kanama (İVK), prematürite retinopatisi (ROP), nörogelişimsel sorunlar ile morbiditelere ve mortaliteye sebep olabilmektedir (7).

Dünya genelinde ENS insidansı 1-4.6/1000 olarak bildirilmiş olmasına rağmen ÇDDA bebeklerde (< 1500 gr) bu oran 11-36/1000'e kadar çıkmaktadır (8).

Erken membran rüptürü (EMR), koriyoamnionit, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve doğum kanalının *Grup B streptokoklar* (GBS) ile kolonize olması ENS için risk faktörleridir (1, 2, 6, 9, 10).

Erken neonatal sepsis insidansı doğum ağırlığı > 2500 gr olan bebeklerde %0.57 iken; 401-1500 gr olan bebeklerde %10.96 olarak bildirilmiştir (11).

Geç neonatal sepsisin önemli kısmını sağlık hizmeti ilişkili (nozokomiyal) enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Prematüritede uzamış yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) yatışları yaygın nedenler arasındadır (12). GNS'de etkenler genellikle toplumdan kazanılmaktadır (13).

Geç neonatal sepsis insidansı ise doğum ağırlığı 501-750 gr arasında %51.2, < 1500 gr bebeklerde %15-25 saptanırken, > 2500 gr olan bebeklerde %1.6 olarak bildirilmiştir (14).

Türkiye'de YYBÜ'de tespit edilen nozokomiyal sepsis oranları %2,1-17 olarak bildirilmiştir. Nozokomiyal neonatal sepsis etkenlerinden başlıcaları koagülaz negatif stafilokoklar, psödomonaslar, enterobakter, serratia, *E. coli*, kandidalar, *S. aureus* ve klebsiella suşlarıdır (15, 16). Bu mikroorganizmalar arasında klebsiella suşları özellikle yenidoğan bebekler gibi immün suprese hastalarda bakteriyemi, sepsis, pnömoni, üriner sistem ve yumuşak doku enfeksiyonları şeklinde ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir (17, 18).

1.1. Tanım ve patogenezi

1.1.1. Erken başlangıçlı neonatal sepsiste patogenezi

Erken neonatal sepsis doğumdan hemen önce anneden bulaş şeklinde veya intrapartum dönemde gerçekleşir. Erken neonatal sepsis insidansı, intrapartum dönemde antibiyotik tedavisinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile azalmıştır; ancak özellikle ÇDDA bebeklerde ölümcül bir durum olmaya devam etmektedir (19, 20). İnsidans 1000 yenidoğanda yaklaşık 1-2 civarındadır. Mortalite oranı ise term bebeklerde %3 iken, ÇDDA bebeklerde yaklaşık %16 civarındadır (21, 22). Bebeklere doğum öncesi veya doğum esnasında anne perinesine kolonize olmuş bakterilerin asendan bulaşması veya doğum esnasında bebeğin mikroorganizma ile direk teması sonucu enfeksiyon gelişir.

Maternal kan yoluyla bulaşma ve koriyoamniyonitin erken neonatal sepsise yol açtığı düşünülmektedir. Enfekte amniyotik sıvının uterus içinde veya doğum kanalında aspire edilmesi pnömoni ve sepsise neden olur. En sık karşılaşılan patojen kaynağı annenin vajinal bakteriyel florasıdır; bu sebeple annenin antibiyotik kullanımı yenidoğan enfeksiyonlarını önleyebilir (12). Bununla beraber profilaktik antibiyotik kullanımı yenidoğan enfeksiyonları için potansiyel bir risk de oluşturmaktadır (23).

Anne ve bebeğin klinik özellikleri ve bulguları yanında bebeğe ait laboratuvar değerleri de risk altındaki yenidoğanları tanımlamak ve ampirik antibiyotik tedavisine başlamak için kullanılmaktadır. Klinisyenlerin çoğu kültür örnekleri negatif gelse bile ampirik başlanan antibiyotiklere “klinik sepsis” ihtimalini göz önünde bulundurarak uzun süre devam etmeyi tercih etmektedir (24).

1.1.2. Geç başlangıçlı neonatal sepsiste patogenezi

Geç neonatal sepsis genellikle ÇDDA prematüre yenidoğanlarda doğum sonrası çevresel kaynaklara bağlı olarak oluşur. GNS için predizpozan faktörler uzamış hastane yatışı, mekanik ventilasyon, invaziv girişim ve cihaz uygulamalarıdır. GNS’ye doğru yaklaşım hayatta kalma oranlarını arttırmıştır. Özellikle ÇDDA yenidoğanların tam gelişmemiş immün sistemlerinin olması bu bebekleri enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirmektedir (1, 2, 12).

Yapılan çalışmalarda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde %70 Gram-pozitif mikroorganizmalar [%48 koagülaz negatif stafilokoklar (KoNS)], %18 Gram-negatif mikroorganizmalar ve %12 mantarlar enfeksiyon etkeni olarak tespit edilmiştir. Geç preterm yenidoğanlarda GNS %6-10 oranında bildirilmiştir (25).

Mortalite oranı postnatal 8-14. günde %36, 15-28. günler arası %52 oranı ile postnatal dönemde artış göstermektedir (12).

1.2. Risk faktörleri

Erken neonatal sepsiste maternal kaynaklı nedenler risk faktörü iken, GNS’de hastanede yatış ve yapılan işlemler daha ön plandadır. ENS için risk faktörleri, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, Apgar skorunun < 6 olması, EMR, annede koriyoamniyonit, idrar yolu enfeksiyonu ve GBS kolonizasyonudur (1, 2). Prematüre doğan bebeklerde ENS insidansı zamanında doğan bebeklere göre 10-15 kat artmıştır

(1). Prematüre yenidoğanlarda transplasental yolla yeterince immunglobulin G geçişi olmadığından ve immun sistemleri yeterince gelişmediğinden sepsise eğilim artmaktadır (1, 2). Ayrıca ikiz gebelik, uzun süreli internal fetal monitorizasyon, erkek cinsiyet, resüsitasyon uygulanması da risk oluşturmaktadır (1, 2, 6, 10, 26).

Risk faktörleri, sepsis yapan mikroorganizmanın cinsi ve antimikrobiyal ajanlara karşı direnç, klinik seyri etkileyen en önemli faktörlerdir. Gelişmemiş toplumların sosyoekonomik düzeylerindeki yetersizlik, sağlık hizmetlerindeki yetersizlik, gebe izlemlerinin yeterince gerçekleştirilememesi, doğumun sağlık kuruluşlarında yapılmaması, doğum sonrası göbek bakımının yetersiz kalması gibi nedenlere düşük doğum ağırlığı veya prematüritenin de eklenmesi neonatal sepsis insidansını daha da arttırmaktadır (27, 28). Yenidoğan enfeksiyonları için anneye ait risk faktörleri Tablo 1’de, bebeğe ait risk faktörleri ise Tablo 2’de verilmiştir (27).

Tablo 1.Yenidoğan sepsisinde anneye ait risk faktörleri

Annenin önceden var olan hastalıkları

- ✓ Kronik hastalıklar
- ✓ Diyabet
- ✓ Ağır hipotiroidi
- ✓ Tedavi edilmemiş tirotoksikoz
- ✓ Böbrek hastalığı
- ✓ Nöbet geçirme
- ✓ Sistemik lupus eritematosus
- ✓ Kalp hastalığı
- ✓ Astım
- ✓ Kistik fibroz
- ✓ Aşırı zayıflık
- ✓ Üreme sistemi anomalileri

Gebelik sırasında annenin sağlığı

- ✓ Beslenme bozukluğu
- ✓ Sigara
- ✓ Alkol
- ✓ Madde kullanımı
- ✓ Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
- ✓ Prenatal bakım eksikliği
- ✓ Ağız bakımının kötü olması, periodontal hastalık bulunması

Obstetrik komplikasyonlar

- ✓ Antepartum kanama (1. ve 2. trimestr)
- ✓ Gebelikte kronik hipertansiyon
- ✓ Preeklampsi
- ✓ HELLP sendromu
- ✓ Annedeki enfeksiyonlar (idrar yolları, koriyoamnionit, vaginal enfeksiyonlar, GBS kolonizasyonu veya enfeksiyonu)
- ✓ İzimmünizasyon
- ✓ Erken membran rüptürü
- ✓ Çoğul gebelik
- ✓ Polihidramnios
- ✓ Refrakter preterm eylem

İntrapartum komplikasyonlar

- ✓ Prematüre doğum
 - ✓ Erken membran rüptürü (> 12 saat)
 - ✓ Peripartum ateş veya enfeksiyon
 - ✓ Fetal distress veya hipoksi
 - ✓ Müdahaleli doğum
 - ✓ Serklaj
 - ✓ Açıklanamayan fetal taşikardi
 - ✓ Doğum travması
-

Tablo 2.Yenidoğan enfeksiyonları için bebeğe ait risk faktörleri

İmmün sistemin immatüritesi
✓ İmmatür retiküloendotelial sistem
✓ Humoral immün yanıtın yetersizliği
✓ İmmunglobulin düzey ve fonksiyonlarının düşüklüğü
✓ Hücrel ve fagositik aktivite azlığı
✓ Prematürite (immün sistemin immatüritesini daha da artırır.)
Anatomik defektler (3–5. günden sonraki sepsislerde)
✓ Gastroşizis
✓ Myelodisplazi
✓ Obstruktif üropati
Yoğun bakım–çevreye ait faktörler (3–5. günden sonraki sepsislerde)
✓ İnvaziv girişimlerin sık yapılması
✓ Deri bütünlüğünün yetersiz oluşu
✓ Tekrarlayan antibiyotik verilmesi
✓ Vasküler kateterle
✓ Uzun süreli mekanik ventilasyon
✓ Uzun süreli glukokortikoid tedavisi
✓ Yenidoğan yoğun bakım salgınları
✓ Yenidoğan yoğun bakımında personel yetersizliği
✓ El yıkamanın az yapılması
Beslenme bozukluğu
✓ Enteral beslenmenin geç başlanması
✓ Tam enteral beslenmeye geç başlanması
✓ Doğum ağırlığına ulaşmasının gecikmesi
Prematüriteye ait komplikasyonlar
✓ Patent ductus arteriozus
✓ Bronkopulmoner displazi
✓ Nekrotizan enterokolit

1.3. Yenidoğan sepsisi ile ilişkili mikroorganizmalar

1.3.1. Erken başlangıçlı neonatal sepsis ile ilişkili mikroorganizmalar

Erken neonatal sepsise yol açan patojenler genellikle doğum kanalından bulaşmaktadır. Gebelik boyunca transplental yolla bulaşabilecek bir sistemik enfeksiyon veya asendan yolla bulaşabilecek bir genitoüriner sistem enfeksiyonu olmadığı sürece membranlar rüptüre olana kadar fetüs steril bir ortamda bulunur. Mikroorganizmanın doğum kanalından bulaşması çoğunlukla doğum sırasında bazen de doğumdan önce serviks, vajen veya rektumda bulunan mikroorganizmaların asendan yolla intakt veya rüptüre olmuş membranlardan geçerek koriyoamnionite yol açması ile gerçekleşir (29). *Grup B streptokok (GBS)* ve *Eshericia coli (E. coli)* en

sık görülen ENS etkenleridir. Vakaların %43-58'inde GBS, %18-29'unda ise *E. coli* etkindir. *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, Enterokoklar ve *Pseudomonas aeruginosa* daha az sıklıkla görülür. Term bebeklerde GBS (%73), preterm bebeklerde ise *E. coli* (%81) daha siktir. ABD'de GBS açısından rutin tarama ve tarama sonucunda GBS pozitifliği saptanan hastalara intrapartum antibiyotik profilaksisi başlandıktan sonra GBS sıklığı azalırken, bazı çalışmalarda özellikle ÇDDA bebeklerde *E. coli* insidansında artış olduğu bildirilmiştir (30). Doğum kanalında çok sayıda farklı mikroorganizma (aerob ve anaerob bakteriler, mikoplazmalar, klamidyalar, üreoplazma, mayalar, funguslar ve virüsler) bulunmasına rağmen ENS'nin başlıca etkeni olarak aerob bakteriler ön plana çıkmaktadır (29).

1.3.1.1. Grup B streptokok

Streptococcus agalactia, intrapartum profilaktik antibiyotik kullanımına rağmen yenidoğan sepsisi (%70 GBS) ve menenjitinin halen önemli bir etkenidir (31). GBS serotip 3 sıklıkla menejit ile ilişkili iken; tip 1a, 2, 3 ve 5 ENS ile ilişkili olmaktadır (32).

Annenin genitoüriner ve gastrointestinal sistemlerindeki GBS kolonizasyonu bebeklerin kontaminasyonu için kaynak oluşturabilir. Enfeksiyon, doğumdan sonraki 12 saat içinde pnömoni ve sepsis şeklinde görülebilmesine karşın yaşamın ilk yedi günü içinde de karşılaşılabılır (33).

Gestasyonel yaş ile GBS ile oluşan ENS'ye bağlı ölümler arasında çok belirgin bir ilişki vardır. Zamanında doğan yenidoğanlarda mortalite oranı %2-3 iken gebelik yaşı < 33 hafta olan pretermelerde mortalite oranı %20-30 arasındadır (31).

1.3.1.2. *E. coli*

Ürogenital ve barsak sisteminde kolonize, sık enfeksiyon etkeni olan *E. coli* bir Gram-negatif bakteridir. ÇDDA yenidoğanlarda görülen ENS'de birinci, zamanında doğan yenidoğanlardaki ENS'de ise ikinci sepsise neden olan en sık etkindir. Antijenik yapısında patojenik etkisini belirleyen çeşitli virülans faktörleri [adezin molekülü, fimbria, demir iyonlarını tutucu sistem, hemolizin, kapsül (K1, K5) lipopolisakkarit O antijenleri ve belirsiz fonksiyonlara sahip moleküller]

bulundurmaktadır. Bu moleküllerden K1 ve O18 yenidoğan sepsisi ve menenjitisi ile büyük oranda ilişkilidir (34). Ampisiline karşı yüksek oranda (%85) direnç gelişmiştir (35).

1.3.1.3. Diğer mikroorganizmalar

Grup B streptokok ve *E.coli* ENS'de tespit edilebilen başlıca (%70) ajanlardır (19, 36). Bununla birlikte diğer mikroorganizmalar da etken olarak unutulmamalıdır. *L. monositogenez* barsaklarda kolonize olan anaerobik fakültatif bir Gram pozitif bakteridir. Ölü doğum, spontan abortus ve invaziv enfeksiyon hastalıkları ile ilişkilidir (37).

S. pyogenes, *S. viridans*, *H. influenza*, *S. aureus*, *Enterokoklar* ve *P. aeruginosa* sık karşılaşılmayan fakat yenidoğanda enfeksiyonlara neden olabilecek diğer önemli patojenlerdendir (36, 38).

1.3.2. Geç başlangıçlı neonatal sepsis ile ilişkili mikroorganizmalar

Yapılan çalışmalara göre GNS'nin en sık nedeni Gram-pozitif bakterilerdir (%70). *Koagülaz negatif stafilokoklar* (KoNS) en yaygın karşılaşılan patojenlerdir ve tüm GNS'lerin %48'ini, Gram-pozitif enfeksiyonların ise %68'ini oluşturmaktadır. KoNS'lerden sonra sıklıklarına göre %8 ile *S. aureus*, %3 ile enterokoklar ve %2 ile GBS görülür. Gram-negatif mikroorganizmalar GNS'nin %18'ine neden olmaktadır. Mantarlar ise %12'sine neden olup, bunlar arasında *C. albicans* en sık karşılaşılan suştur (39).

1.3.2.1. Koagülaz negatif stafilokok

Koagülaz negatif stafilokoklar, stafilokokların koagülaz üretmeyen tipidir. *S. epidermidis* hastane kaynaklı enfeksiyonların en sık karşılaşılan nedenidir. Enfeksiyonlardan en sık *S. aureus* izole edilirken *S. capitis*, *S. hemoliticus* ve *S. hominis* daha az sıklıkta izole edilmiştir (40).

S. epidermidis genellikle deride ve mukozal membranlarda kolonize olup nadiren sağlıklı dokularda enfeksiyona neden olabilmektedir. Fakat kalıcı medikal cihazların plastik yüzeyine yapışarak üremesini kolaylaştırmaktadır (21, 41). İmmün yetmezlikli hastalar ve prematüre yenidoğanlar KoNS enfeksiyonları için oldukça savunmasızdırlar (42).

1.3.2.2 Gram negatif bakteriler

1.3.2.2.1 Klebsiella

Klebsiella pneumoniae insanların normal gastrointestinal florasında bulunan gram negatif bakteri olup neonatal sepsisin en önemli etkenlerinden biridir. Bazı hastanelerde sepsisin en sık nedenidir. *K. pneumoniae* birçok farklı enfeksiyonun gelişimine zemin oluşturup klebsiella içerisinde de en sık görülen tipidir. Bunun yanında *Klebsiella oxytoca* da daha az sıklıkla görülebilen türler arasındadır (43).

Klebsiella enfeksiyonları özellikle hastane kaynaklı olmaktadır. Fırsatçı bir patojen olarak da özellikle hastanede uzun süre yatan ve ciddi hastalıkları eşlik eden immünitesi baskılanmış hastaları hedef almaktadır. Bütün hastane kaynaklı enfeksiyonların %8'ine klebsiella türlerinin neden olduğu tahmin edilmektedir. Klebsiella enfeksiyonları üriner ve respiratuar sistemde daha baskın olmasına rağmen insan vücudunun herhangi bir kısmında da enfeksiyona neden olabileceği görülmüştür. Klebsiella türlerinin hızlı yayılma kabiliyetleri nozokomiyal salgınlardan ve enfeksiyonların gelişimine zemin oluşturmaktadır (44).

Klebsiella pneumoniae'da geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretiminden dolayı sefalosporinlere de direnç göstermesi sonucunda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyonların görülme oranının sıklığının arttığı görülmüştür. Klebsiella türleri aminoglikozit gibi diğer antibiyotiklere de direnç göstermiş olduğundan terapötik tedavi seçeneklerinde kısıtlılık vardır. Son yıllarda geniş spektrumlu sefalosporinlerin yaygın kullanımı ESBL üreten *K. pneumoniae*'nin neden olduğu sepsisin görülme sıklığını arttırmıştır. Klebsiella suşlarının neden olduğu sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinlerin etkinliğinin azalması karbapenem kullanımının artmasıyla sonuçlanmıştır. Bu da karbapenem dirençli klebsiella suşlarının oluşmasına neden olmuştur (45). Bu sebeple, klebsiella enfeksiyonları çoklu ilaç direncine ve yüksek mortalite oranlarına sahiptir (46, 47).

Yenidoğanda sepsise yol açan patojenler Tablo 3'de gösterilmiştir (39).

Tablo 3. Yenidoğanda sepsise yol açan mikroorganizmalar

Gram-pozitif bakteriler

- ✓ Grup B streptokoklar
- ✓ *Listeria monocytogenes*
- ✓ Grup C, A, G, D streptokoklar
- ✓ *Streptococcus pneumoniae*
- ✓ Koagülaz negatif stafilokoklar
- ✓ *Stafilococcus aureus*
- ✓ *Neisseria meningitidis*

Gram-negatif bakteriler

- ✓ *E. coli*
- ✓ *Klebsiella*
- ✓ *Pseudomonas*
- ✓ *Serratia marcescens*
- ✓ *Hemophilus influenza*

Anaerob bakteriler

- ✓ *Bacteroides fragilis*
- ✓ *Clostridium*

Diğer (Mantarlar, Virüsler)

- ✓ *Candida albicans*
- ✓ *Candida parapsilosis*
- ✓ *Herpes simplex virüs*
- ✓ *Enterovirüsler*

1.4. Klinik bulgular

Erken ve geç neonatal sepsislerde klinik belirtiler hastalığa spesifik olmayıp yenidoğan bebekte enfeksiyonun klinik belirtileri oldukça değişkendir. Belirtileri etkileyen değişkenler arasında enfeksiyonun süresi, etkenin virülansı ve konak savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Neonatal sepsisin semptomları ve bulguları genellikle spesifik değildir. Vücut sıcaklığı düşük, yüksek veya normal olabilir (5). Yenidoğan sepsisine bağlı solunum sisteminde apne, inleme, takipne, burun kanadı solunumu, çekilme, siyanoz, emmeme; dolaşım sisteminde taşikardi ya da bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolum süresinde uzama; gastrointestinal sistemde beslenme intoleransı, kusma, distansiyon, ishal, sarılık, hepatomegali, nekrotizan enterokolit (NEK) bulguları ile karşılaşılabilir. Ayrıca hematolojik sistemde de peteşi, purpura, sarılık, kanama; ciltte püstül, apse, omfalit, kutis marmaratus, sklerema ve merkezi sinir sisteminde ise huzursuzluk, emmeme,

hipoaktivite, uykuya eğilim, hipotonisite, nöbet ve ısı düzensizliği görülebilmektedir (12).

Erken neonatal sepsiste belirti ve bulgular genellikle erken süreçte ortaya çıkmaktadır. Yenidoğanların %90'ında doğumdan sonraki ilk 24 saat içerisinde, hemen hemen tüm yenidoğanlarda ise doğumdan sonraki 48 saat içinde klinik bulgu ve belirtiler görülmektedir. ENS'de genellikle birden çok organ ve sistem tutulabilirken, GNS'de çok sistem tutabileceği gibi pnömoni, artrit, osteomyelit ve menenjit gibi tek odak da tutulabilir (1, 12, 48).

Ayırıcı tanıda ise yenidoğanın geçici takipnesi, apne, mekonyum aspirasyonu, aspirasyon pnömonisi, respiratuvar distress sendromu (RDS), patent duktus arteriosus (PDA), NEK, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), ventrikül içi kanama, konjenital kalp hastalıkları ile hipoglisemi, hipokalsemi gibi yenidoğan dönemine spesifik metabolik bozukluklar veya doğumsal metabolik hastalıklar değerlendirilmelidir (12).

1.5. Prognoz

Geç neonatal sepsis olan yenidoğanların %5-10'u, ENS olan infantların ise %5-20'si kaybedilmektedir. Tedavi edilmeyen septik yenidoğanların %50'ye yakını ölmektedir (12).

Menenjit görülme bile neonatal sepsisli prematüre bebeklerden salınan proenflamatuar moleküllerin beyin gelişimi üzerine olumsuz etkiler oluşturduğu, uzun dönemde serebral palsi gelişim riskini artırdığı görülmüştür. Menenjit gelişen hastaların takiplerinde nörolojik hasar görülme olasılığı %15-30 arasında değişen oranlarda belirtilmektedir (12).

1.6. Tanı

Yenidoğan sepsisinde hiçbir laboratuvar testi tek başına tanı koydurucu olmamasına rağmen akut faz reaktanları ve inflamatuvar sitokinler tanıda yardımcı olabilmektedir. Bu nedenle, tanı koyulmasındaki gecikmeler yenidoğanların sistemlerinin etkilenmesine neden olabilmektedir. Tanının belirlenmesindeki gecikmeler uzun süreli ve gereksiz tedavilere, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına, sağlık harcamalarının artmasına, serebral palsi ve intraventriküler hemoraji gibi komplikasyonlara neden olabilir (12). Bu nedenle sepsis şüphesi ile

takip edilen yenidoğanları kesin olarak tanımlayabilmek, enfeksiyonu olmayan hastaları dışlayabilmek ve gecikmeden antibiyoterapi başlayabilmek için klinik ve laboratuvar bulguları birlikte ele alınmalıdır. Bu yaklaşım sadece sepsis tanısı koyma aşamasında değil, aynı zamanda tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedavinin kesilmesi sırasında da uygulanmalıdır (12, 49).

Sepsis şüphesi olan yenidoğanlarda klinik ve laboratuvar bulgularının kombine olarak kullanıldığı skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bu sistemlerden biri EMR olan neonatallardaki sepsis skorlamasıdır. EMR, doğumdan önce amniyotik suyun gelmesi ile doğumun gerçekleşmesi arasında geçen sürenin > 18-24 saat olmasıdır. Bu skorlamaya göre ≥ 3 puan olan yenidoğanlar sepsis kabul edilip tedavi planlanır (12). EMR'si olan yenidoğanlarda skorlama sistemi Tablo 4 'de gösterilmiştir (4).

Tablo 4. EMR'li bebeklerdeki skorlama sistemi

Puan	0	1	2
Gebelik haftası	> 37	34-37	< 34
APGAR skoru	> 7	5-7	< 5
Annede korioamnionit / bebekte midede lökosit	Yok	Var	
EMR süresi*		1 gün	2 gün

*EMR: Erken membran rüptürü; Rüptür sonrası geçen her gün için 1 puan verilir.

Hesaplanan puan ≥ 3 olan yenidoğanlara ampirik sepsis tedavisine başlanır. Antibiyotik başlanan yenidoğanlarda 6. saatte akciğer grafisi çekilir ve daha sonra tekrar değerlendirilip antibiyotik tedavisine en az 2-3 gün süreyle devam edilir (50).

Sepsisli olgulara klinik yaklaşıma yardımcı olan diğer bir skorlama sistemi de "Töllner sepsis skorlama sistemi"dir. Tablo 5'te Töllner sepsis skorlama sistemi gösterilmiştir (12).

Tablo 5. Töllner sepsis skorlama sistemi

Bulgu	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Orta	Belirgin	
Bradikardi	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	

*GİS: Gastrointestinal sistem

Bu skorlama sistemine göre < 5 puan sepsis şüphesi olmayan yenidoğanları, 5-10 puan sepsis şüphesini, > 10 puan ise olası sepsisi işaret eder.

Sepsis tanısı için klinik değerlendirmede sıklıkla klinik skorlamalar ile beraber patojenin vücut sıvılarından izolasyon altın standart ve en spesifik tanı yöntemidir.

1.7. Tanı koydurucu mikrobiyolojik tetkikler

1.7.1. Kan Kültürü

Sepsis tanısı için altın standart mikrobiyolojik etkenin kan kültüründe üretilmesidir. Kan kültürünün duyarlılığı %30-80 arasında değişmektedir. Kan kültürü ekimi için laboratuvara 1 ml kan örneği gönderilebilirse (pratikte yenidoğan ve prematüre bebeklerden çok daha düşük hacimler gönderilmektedir) duyarlılık yaklaşık %30-40 iken, 3 ml kan alınması durumunda duyarlılık %70-80'e kadar çıkabilmektedir (51, 52). Üremelerin büyük kısmı (%90) ilk 48 saat içinde olmaktadır (7).

Kan kültürü alınmadan önce sepsis şüphesiyle antibiyotik başlanması, anneye doğum öncesi antibiyotik verilmesi veya alınan kan miktarının az olması nedeniyle kan kültüründe mikroorganizma üretilemeyebilir (2, 10, 53). Bu yüzden kan kültürü olası sepsis tanısı ile antibiyotik kullanımına başlanmadan önce mutlaka alınmalıdır. Pozitif kan kültürü tanı koydururken yetersiz kan örneği alınmasına bağlı olarak negatif kan kültürü sepsis tanısını dışlamaz. Bu yüzden, kan kültürü sonuçlarının

negatif çıkma oranları değerlendirilerek tanıya yardımcı başka testler de kullanılmalıdır (54).

1.7.2. BOS kültürü ve BOS incelemeleri

Erken neonatal sepsisli bebeklerin %20'sinden azında menenjit görüldüğü belirtilmiştir (1, 9, 10). ENS'li yenidoğanlardan beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleme yapılarak menenjit tanısı konulan hastaların olanların 1/3'ünde kan kültürü negatifliği saptanmıştır (10, 55, 56).

Sepsisli yenidoğan bebeklerin %20-25'ine menenjit eşlik eder. Menenjit ile sepsisin hem tedavi süreleri hem de kullanılan ilaçlar (BOS geçirgenliği dikkate alınarak) farklı olduğundan sepsis şüphesi ile tedavi başlanacak her yenidoğana lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır (1, 6, 10). Sepsis vakaları arasında özellikle menenjit şüphesi varsa (kan kültüründe üreme olsun veya olmasın) LP yapılmalıdır.

1.7.3. İdrar kültürü

Erken neonatal sepsislerde idrar kültüründe üreme olması gerçek enfeksiyondan çok bakteriyemiye bağlı böbrek tutulumunu düşündürmektedir. ENS'nin rutin araştırmasında pozitif idrar kültürü oranı düşük olduğundan rutin olarak idrar kültürü alınması önerilmemektedir (1, 6, 9, 10).

Geç neonatal sepsislerde ise idrar kültürünün pozitif olma ihtimali daha yüksek olduğundan ve sepsisin kaynağı üriner sistem olabileceğinden idrar kültürü için üretral kateter ile örnek alınması önerilmektedir (1, 6, 10).

E. coli en sık etken olmasına karşın klebsiella suşları, enterobakterler gibi diğer Gram-negatif bakteriler ve kandida türleri de sık karşılaşılan etkenlerdendir (57).

1.7.4. Trakeal aspirasyon kültürleri

Sepsisten şüphelenilen, pnömoni veya solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon ve ventilasyon gereken yenidoğanlarda doğumdan sonraki ilk 12 saat içerisinde alınan trakeal aspirasyon kültürleri tanı koymada yararlı olabilir (10).

Ancak uzun süre hastanede yatan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda ise kolonizasyon oluşabilmektedir (58). Kan kültürü negatif olup klinik olarak pnömoni düşünülen yenidoğanların %44'ünde pozitif trakeal aspirat kültürü olabilir.

1.8. Spesifik olmayan tanı ve tarama testleri

1.8.1. Tam kan sayımı ve periferik yayma

Sepsisli yenidoğanlarda hematolojik değişiklikleri hastalığın şiddetine, periferik tüketime ve kemik iliği rezervine bağlıdır. Beyaz kan hücresi (WBC) göstergeleri [total beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı, immatür/total nötrofil oranı (I/T) veya immatür nötrofil sayısı] ve trombosit sayısı en sık bakılan parametre değerleridir (1, 6).

Yenidoğanlarda total WBC sayısının normal değerlerinin alt ve üst sınırları oldukça geniş olup WBC sayısı infantın gebelik yaşı, kan örneğinin alınma zamanı ve yeri (venöz, kapiller veya arteriyel) ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak değişiklikler görülebilir (3, 6, 10, 59).

Beyaz küre sayısı ilk 24 saat içinde 6.000-30.000/mm³ arasındayken, daha sonraki saatlerde 5.000-20.000/mm³ arasındadır (60, 61). Sepsisin belirlenmesinde anormal WBC sayısı yanında immatür/total nötrofil oranının ≥ 0.2 olması duyarlı bir belirteçtir. İmmatür/total nötrofil oranı normal ise enfeksiyon olma olasılığı çok düşüktür (6, 10, 56, 59).

Doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinde tam kan sayımı komponentlerinin sepsisin değerlendirilmesi açısından duyarlılığı düşüktür (6).

Düşük trombosit sayısı sepsisin özgül olmayan geç belirteçidir. Bakteriyel enfeksiyonu olan bebeklerin %50'sinde trombosit sayısı 100.000/mm³ altındadır (62).

Sepsis tanısı için çeşitli skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Rodwell ve ark. (63) tarafından lökositlerdeki dejeneratif değişiklikleri (toksik granülasyon, vakuolizasyon, döhle cisimcikleri) ve trombositopeni gibi verileri kullanarak bir sepsis skorlama sistemi oluşturulmuştur. Bu skorlamada her parametre 1 puan değerindedir ve mevcut puanın ≥ 3 olması durumunda hasta sepsis olarak değerlendirilmektedir. Rodwell skorlama sistemi Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Rodwell sepsis skorum sistemi

1. İmmatür/total lökosit oranının artması
2. Polimorf çekirdekli lökositlerin artması ve azalması
3. İmmatür/total lökosit oranının ≥ 0.3 olması
4. İmmatür lökositlerin artışı
5. Lökosit sayısının; $< 5000/\text{mm}^3$
veya doğumda $> 25000/\text{mm}^3$
veya 12-14 saatlerde $> 30000/\text{mm}^3$
veya 2. günden sonra $> 21000/\text{mm}^3$ olması
6. Nötrofillerde > 3 vakuolizasyon, döhle cisimcikleri veya toksik granülasyon görülmesi
7. Trombosit sayısının $< 150000/\text{mm}^3$ olması

1.8.2. Bakteri genomlarının ölçümü

Son yıllarda erken ve geç neonatal sepsiste polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile bakteriyel 16S ribozomal ribonükleik asit gen tayininin tanı için yararlı olabileceği gösterilmiştir (10, 51, 59).

Polimeraz zincir reaksiyonu ile hızlı (birkaç saat içinde) sonuç elde edilebilmesi ve 0.2-0.3 ml kadar az kan volümü kullanılarak tanı konulabilmesi kan kültürüne göre avantajlar oluşturmaktadır (59).

1.9. Akut faz reaktanları

1.9.1. C-reaktif protein

C-reaktif protein (CRP), yenidoğan sepsisinde en çok çalışılan ve sık kullanılan akut faz reaktanıdır (6, 59). Bakteriyel enfeksiyonlardan sonra CRP'nin hepatik sentezini IL-6 ve diğer proenflamatuvar sitokinler 4-6 saat içinde uyarır (48 saatte zirveye ulaşır). Bu uyarıdan sonra kompleman sisteminin aktivasyonu, fagositoz artışı, makrofajlar ve monositlerin aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır. Yenidoğanlarda serum CRP düzeyini yükselten ana etken enfeksiyon olmakla birlikte maternal ateş, EMR, fetal distres, zor doğum, vakumla doğum ve perinatal asfiksi gibi bazı faktörler de sistemik enfeksiyon olmaksızın CRP düzeyinde artışa neden olabilir. CRP, enfeksiyöz olmayan perinatal faktörlere bağlı olarak yaşamın ilk 3 gününde non-spesifik artış gösterdiğinden ENS için spesifitesi düşüktür ve diğer belirteçler ile birlikte kullanılması ile özgüllüğü artmaktadır (1, 10).

1.9.2. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT) sistemik enfeksiyona yanıt olarak hepatosit ve monositlerden üretilen peptid yapıda bir moleküldür. Bakteri endotoksinleri ile temasının ilk 4 saati içinde dramatik artış gösterir, en yüksek düzeylere 6-8 saat içinde ulaşır, 24 saat yüksek düzeyde kalır. Serum PCT düzeyleri CRP'den daha önce yükselir, ancak doğum sonrası CRP gibi PCT düzeyinin de fizyolojik artması erken sepsis tanısında PCT'nin duyarlılığını kısıtlamaktadır (64).

1.9.3. Sitokinler

Enflamatuvar cevabı protein, glikoprotein ve lipidler uyarır (65). Yenidoğan sepsisinde interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) de aralarında bulunduğu çok sayıda sitokin düzeylerinde artış saptanmıştır (59, 66).

Bakteriyel sepsis etiyopatogenezinin yönelik yapılan çalışmalarda, bakterinin konak hücreye girişi ile çok sayıda sitokin ve enflamasyon mediatörü ile immün mekanizmaların devreye girmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (67). Sitokinlerden IL-1, IL-6 ve TNF- α en önemli rolü oynamaktadır. IL-6 monosit ve makrofaj başta olmak üzere birçok hücre tarafından salgılanır. İmmünglobülin salgılayan plazma hücrelerinin farklılaşması IL-6 ile olmaktadır (49, 63, 64). IL-6 karaciğerde CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının yapımında da önemli rol oynamaktadır (59, 68).

Neonatal sepsisinde yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle IL-6 ölçümünün sepsisin ekarte edilmesinde yararlı olabileceği öngörülmektedir (68).

Monositler, B ve T lenfositler tarafından İnterlökin-10 üretimi sağlanır. Pro-inflamatuvar sitokinler, hücrel immüniteyi baskılayarak birçok antiinflamatuvar özellik gösterir (66, 69).

Tümör nekroz factor- α lökositozu uyurarak, nötrofillerin aktivasyonu, marginasyonu, transendotelyal migrasyonunu artırarak inflamatuvar cevabı oluşturur. Yapılan birçok hayvan çalışmasında hipotansiyona, kapiller kaçağa, asidoza, akciğer ödemine ve hemorajik lezyonlara neden olup üretiminin baskılanmasının ise bu etkilere karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (57).

1.10. Tarama testlerinin birlikte kullanımı

Tarama testlerinden birkaç tanesinin birlikte kullanımı ile bazı sepsis skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bunun bir örneği Tablo 7'de gösterilmiştir (33).

Tablo 7. Erken sepsis taraması*

Test	Puan
Mutlak nötrofil sayısı < 1750/ml	1
Total beyaz küre sayısı < 7500/ml veya > 40.000/ml	1
İmmatür / total \geq 0.20	1
İmmatür / total \geq 0.40	2
CRP \geq 1 mg/dl	1
CRP \geq 5 mg/dl	2

* \geq 2 puan taramanın pozitif olduğunu gösterir.

Klinik bulgu ve semptomlar birlikteliği ile ENS düşünülen bir yenidoğanda antibiyoterapiye başlamadan önce tam kan sayımı ve CRP düzeyi bakılmalı, kan kültürü alınmalı, akciğer grafisi çekilmeli ve gerekirse LP yapılmalıdır. Bulgular sepsis düşündürüyorsa antibiyotik tedavisi 7-10 güne, menenjit düşündürüyorsa 14-21 güne tamamlanmalıdır (30).

1.11. Yenidoğan sepsisi tedavisi

Yenidoğanda klinik bulgular sepsis düşündürüyorsa tanıya yönelik tetkikler yapıldıktan ve kültürler alındıktan hemen sonra tedavi başlanmalıdır. Erken hemodinamik stabilizasyonun sıvı resüsitasyonu ve inotropik/vazopressör desteği ile sağlanması ve antibiyotiklerin erken uygulanması, sepsisin ilk tedavisi için oldukça önem arz etmektedir. Hem pediatrik hem erişkin hastalarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, uygun antibiyotiklerin erken dönemde (ilk 3-4 saatte) uygulanması, septik şoktaki hastalar için daha yüksek sağkalım oranı oluşturmuştur (70, 71).

Sepsisin tedavisinde başlanacak ampirik antibiyoterapi, hastalığın başladığı zaman, mikroorganizmanın bulaştığı ortam (doğum kanalı, toplum kaynaklı, hastane kaynaklı) ve varsa enfeksiyon kaynağı saptanıp, olası mikroorganizmalara etki edeceği düşünülen antibiyotikler başlanmalıdır (71).

Erken neonatal sepsis sıklığı ile ilgili Türkiye’de yapılan araştırmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Gelişmiş ũlkelerde ENS’nin en sık etkeni GBS olarak bulunurken bunu gram negatif basiller ve daha sonra da stafilokoklar takip etmektedir. Gelişmekte olan ũlkelerde ise ENS’de en sık izole edilen etkenin Klebsiella tũrleri olduğu, bunu *S. aureus* ve *E. coli*’nin izlediği, GBS’lerin sıklığının daha dũřũk olduğu çalışmalar ile raporlanmıştır. Erken yenidoğan sepsis tedavisinde ampirik olarak ampisilin ve gentamisin başlanması önerilir (1, 2, 9, 10). ENS’nin nadir etkenleri stafilokoklar, anaerob bakteriler ve mantarlar olduğundan ampirik antibiyotiklerin genellikle bu etkenlere karşı etkili olması çok gerekli değildir (2, 10). ENS’de 3. kuşak sefalosporinlere karşı çok hızlı direnç geliştiğinden kullanılması önerilmemektedir.

Menenjit varlığı ya da řũphesinde sefotaksim ile daha iyi bakterisidal etki sağlanabildiğinden, menenjitten kuvvetle řũphe edilen vakaların ampirik tedavisinde ampisilin-sefotaksim kombinasyonu tercih edilebilmektedir. Aksi halde ampirik tedavide ilk ilaç olarak sefotaksim kullanılması önerilmemektedir. Tedavi sũresi 7-10 gũn olup klinik ve laboratuvar tetkikleri ile tedaviye cevap alındıktan sonra en az 5-6 gũn daha tedaviye devam etmek gerekir. Tedavi sũresi kũltũr negatif olduktan sonra en az 14 gũn şeklinde tamamlanmalıdır (1, 2, 9). Tedaviye başlandıktan 24-48 saat içinde semptomlarda dũzelme gũstermesi, WBC ve I/T oranı 72. saatte dũzelmesi ve CRP dũzeylerinde de 48-72 saat içinde anlamlı bir dũřũř gũrũlmesi başarılı tedavi uygulandığının belirtisidir. Antibiyotik tedavisi alan yenidoğanda sepsis için risk faktŕrũ yok ve kũltũrler negatif ve sepsis skoru < 2 ise ve semptomlar ile bulgular 24 saatte azalır, bu bulgular infeksiyon dışı durumla uyumlu bulunursa 48 saat sonunda antibiyotik tedavisi kesilerek taburcu edilebilirler (30, 72).

Yenidoğan yoğun bakımda, ŕzellikle uzun sũre yatan ÇDDA yenidoğanlarda GNS ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Geç başlangıçlı toplum kaynaklı sepsisli yenidoğan infantlara ampisilin ve aminoglikozid (genellikle gentamisin) antibiyotiklerinin birlikte 7-10 gũnlũk tedavinin başlanması önerilmektedir (2, 6).

Hastane kaynaklı GNS’de ampirik tedavi planlanırken ŕzellikle yoğun bakım ũnitelerinin florası dikkate alınarak ũnitelerde daha sık gŕrũlen patojenlere ve

antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre yapılmalıdır. Hastane kaynaklı sepsislerde vankomisin ile birlikte aminoglikozit (gentamisin veya amikasin) veya vankomisin ile birlikte 3.kuşak sefalosporinler (seftazidim) 10-14 günlük tedavi süresince başlanabilirler (1, 2).

Anaerob bakterilere karşı klindamisin, piperasilin veya metronizadol tedavide kullanılabilir ilaçlardır (2, 9).

Çoklu antibiyotik direnci saptanan Gram negatif sepsis tedavisinde antibiyotik duyarlılık testleri sonuçlarına göre bir aminoglikozit (genellikle amikasin) eşliğinde piperasilin-tazobaktam, seftazidim ya da karbapenem kullanılabilir. Son yıllarda ünitelerde görülme sıklığı giderek artan vankomisin dirençli Gram pozitif mikroorganizmaların sepsis tedavisinde linezolid, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ve *Enterobacter* gibi Gram negatif mikroorganizmaların sepsis tedavisinde ise kolistin kullanılabilir. Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih amfoterisin B'dir (29, 30, 72, 73).

Sepsiste destek tedavisine hızlıca başlamak uygulanan tedavi kadar önem arz etmektedir. Destek tedavisi için serum elektrolit ve glukoz düzeyleri normal aralıkta tutulmalıdır. Hastanın doku oksijenasyonunun izlenerek hipoksik kalmaması amaçlanmalıdır. Asit-baz dengesinin sağlanıp hastayı asidozdan ve damar içi volüm durumu yakın gözlem ile hipovolemiden kaçınılmalıdır, enteral veya parenteral yol ile beslenmenin sürdürülmesi önerilmektedir. Ayrıca karaciğer ve böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

Septik şokta inotropik ajanlar, konvülsiyonda antikonvülzan ajanlar, hipoksidede mekanik ventilasyon gecikmeden uygulanmalıdır. Kanamalarda neden tespit edilip gereklilik durumuna göre taze donmuş plazma, trombosit ve eritrosit süspansiyonları ile eksiklikler yerine konulmalıdır. Neonatal sepsiste intravenöz immünglobulin tedavisi kanıtlanmadığından önerilmemektedir. Sadece adrenal yetmezlik durumunda kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır. Mantar enfeksiyonlarının yüksek oranda izlendiği ünitelerde, özellikle ÇDDA yenidoğanlar için, profilaktik flukanazol tedavisi önerilmektedir. Yenidoğan sepsisinde kullanılabilir ampirik antibiyotikler Tablo 8'de özetlenmiştir (29, 30, 74).

Tablo 8. Neonatal bakteriyel enfeksiyonlarda önerilen ampirik antibiyotik tedavileri

Bakteriyel enfeksiyon	Önerilen tedavi	Alternatif tedavi
Erken neonatal sepsis	Ampisilin+gentamisin	Ampisilin+sefotaksim
Toplumdan kaynaklı geç neonatal sepsis	Ampisilin+gentamisin	Ampisilin+sefotaksim
Hastane kaynaklı geç neonatal sepsis	Vankomisin+gentamisin	Vankomisin+seftazidim
Erken menenjit	Ampisilin+sefotaksim	Ampisilin+gentamisin
Geç menenjit	Ampisilin+sefotaksim	Ampisilin+gentamisin veya Vankomisin+sefotaksim (seftazidim)
Erken pnömoni	Ampisilin+sefotaksim	Ampisilin+sefotaksim
Nazokomiyal pnömoni	Vankomisin+sefotaksim	Vankomisin+seftazidim

Enfeksiyonların önlenmesi için sağlık bakımı veren kişilerin azami düzeyde hijyene dikkat etmesi, özellikle invaziv işlemler sırasında gerekli sterilizasyonun sağlanması, ünitadaki ziyaretçi sayı ve girişlerinin mümkün olduğunca azaltılması, immünolojik özellikleri vurgulanarak anne sütü ile beslenmenin özendirilmesi ve özellikle enfekte hastalara izolasyon tedbirlerinin başarılı bir şekilde uygulanması gerekmektedir (30).

1.12. Yenidoğan sepsisi komplikasyonları

Enflamatuvar süreçte bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar bazı kısa ve uzun dönem komplikasyonlara yol açabilir. Neonatal sepsis özellikle prematüre infantlarda BPD, HİE, ROP ve NEK'e neden olabilmektedir. Neonatal sepsis ve menenjitinde risk faktörleri arasında dirençli nöbetler, koma, şok, inotropik ajan kullanım gerekliliği ve lökopeni yer almaktadır. Sık karşılaşılan uzun dönem komplikasyonları olarak sağırılık, davranış bozuklukları, büyüme geriliği, serebral felç, mental ve motor gerilik, epilepsi ve hidrosefali de görülebilmektedir (75).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı YYBÜ'nde karşılaşılan “klebsiella sepsisine ait özellikler ve antibiyotik duyarlılık paterni” için insidans, risk faktörleri, klinik ve laboratuvar özellikleri, uygulanan tedavi, antibiyotik duyarlılık ve direnç gelişimleri yanında olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin mortalite ve morbidite üzerine olan etkilerinin retrospektif olarak araştırılması amaçlandı. Çalışma öncesinde Fırat Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.06.2019 tarihinde gerekli onaylar alındı (Karar No: 12- Fırat Üniversitesi). 1 Ocak 2013 ile 25 Mart 2019 tarihleri arasında YYBÜ'ne yatırılan 5217 yenidoğan bebekten sepsis gelişenler arasında kültürlerinde klebsiella suşlarının ürediği 84 yenidoğan çalışmaya alındı. Bu olgulara ait kan kültürleri antibiyogramları ile beraber geriye dönük olarak incelendi. Tıbbi kayıtlardan olguların gebelik yaşı, doğum kilosu, doğum şekli, cinsiyeti, Apgar skorları, EMR öyküsü, tanı yaşı, ventilatör gereksinimi, toraks tüpü takılıp takılmadığı, yapılan cerrahi girişimler, hastanede yatış süresi, sepsis gelişmeden önce antibiyotik kullanılıp kullanmadığı, toplam antibiyotik kullanım süresi, total parenteral nütrisyon (TPN) alma öyküsü ve süresi, eşlik eden hastalıkları, akut komplikasyonlar, antibiyotiklere karşı duyarlılık ve direnç gelişimleri araştırıldı. Laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, CRP düzeyi, eğer LP yapıldıysa BOS sonuçları incelendi. Ayrıca hastaların ekokardiyografi, transfontanel ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları da değerlendirmeye alındı. Elde edilen veriler önce çalışma formlarına, sonra da SPSS (Statistical Package for Social Science) paket programına kaydedildi.

Sepsis şüphesi olan hastalar “*Töllner sepsis skorlamasına*” göre değerlendirildiler. Buna göre, < 5 puan “*sepsis şüphesi olmayanlar*”, 5-10 puan “*sepsis şüphesi olanlar*” ve > 10 puan ise “*olası sepsis düşünülenler*” olarak değerlendirildi (76). Kan kültüründe etkenin izole edilemediği olgular “*klinik sepsis*”, etkenin izole edilebildiği olgular ise “*kültür-pozitif sepsis*” olarak kabul edildi (77). Neonatal sepsis ortaya çıktığı zamana göre “erken başlangıçlı” ve “geç başlangıçlı” olmak üzere sınıflandırıldı. Doğumdan sonra ilk 72 saat içerisinde kan kültürü

örneğinde üreme olanlar ENS, > 72. saat kan kültürü örneğinde üreme olanlar ise GNS olarak gruplandırıldı (1-9).

Gebelik yaşına göre < 32 hafta olan hastalar aşırı preterm, 32-34 hafta arası orta preterm, 34-37 hafta arası geç preterm, 37-38 hafta arası erken term, 38-42 hafta arası term ve \geq 42 hafta postterm olarak sınıflandırıldı. Doğum kilosuna göre \geq 2500 gr olan hastalar normal doğum ağırlıklı (NDA), 2499-1500 gr arası düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1499-1000 gr arası ÇDDA ve < 1000 gr bebekler ADDA olarak değerlendirildi.

Doğum ağırlığı ve postnatal yaşa göre belirlenen normal hemoglobin (Hb) değer aralığından daha düşük Hb düzeyleri “anemi” olarak değerlendirildi (78). Tüm hastalar için trombosit sayısı < 150.000/mm³ “trombositopeni”, > 450.000/mm³ ise “trombositoz” olarak kabul edildi. Beyaz kan hücresi normalde ilk 24 saat içinde 6.000-30.000/mm³ arasında iken, postnatal 3. günden sonra 5.000-20.000/mm³ arasındadır. Absolut nötrofil sayısı normalde ilk 24 saatte 1800-12600/mm³ arasında iken, postnatal 3. günden sonra 1800-5400/mm³ arasındadır (60, 61, 79).

Gebelik yaşı < 32 hafta bebeklerde postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculuk sırasında; > 32 hafta bebeklerde ise postnatal 28 ile 56. günler arasında veya taburculukta halen oksijen ihtiyacının devam etmesi durumu (hangisi önce gelirse) BPD olarak tanımlandı (80). NEK şüphesi olan hastalar Modifiye Bell evrelendirmesine göre değerlendirildi (81). Ayrıca, hastalara uygun postkonsepsiyonel haftalarda ROP açısından taramaları yapıldı (82).

Tam kan sayımı ADVIA 2120i cihazı (Siemens Healthcare GmbH, Nurnberg, Germany) ile yapıldı. Hastalardan alınan venöz kan pediatrik BACTEC kültür vasatlarına ekildi. Vasatlar BACTEC 9240 hemokültür cihazının (Becton Dickinson, New Jersey, USA) etüvüne konuldu. Örnekler her gün üreme yönünden kontrol edildi. Üreyen mikroorganizmalar için antibiyogram çalışması yapıldı. Kültür negatif diyebilmek için vasatlar en az 7 gün etüvde bekletildi. Tam idrar tetkiki için Cobas 601 ve Cobas 701 cihazları (Roche, Germany) kullanıldı. Mikro-CRP ölçümleri ünitemizde kurulu olan Quikread cihazı (Orion Diagnostica Oy, Espoo, Finland) ile yapıldı. Ultrasonografik incelemeler SONOACER7 cihazı (Samsung, South Korea) kullanılarak yapıldı. Olguların takiplerindeki kraniyal MRG çekimleri için Tesla

1.5T-3.0T MR cihazı (Philips North America Corporation, Andover, USA) kullanıldı. Ekokardiyografik incelemeler Vivid iq cihazı ile (Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) yapıldı.

Araştırmamızın verilerinin istatistiksel analizinde “SPSS for Windows” istatistik programının 22.0 versiyonu kullanılmıştır. Normal dağılan verilerde, ortalama \pm standard sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenlerde ortanca (en düşük-en yüksek) değerler ve nominal değişkenler ise vaka sayısı (%) şeklinde gösterildi. Ortalamaların karşılaştırmasında Student’s t test, ortancaların karşılaştırmasında Mann Whitney-U testi ve yüzdelerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Tek Yönlü Varyans Analizi parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak farka neden olan durumlar tespit edildi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Hastanemiz YYBÜ'ye Ocak 2013 ile Mart 2019 yılları arasında toplam 5217 hastanın yatışı olmuştur. Yatan hastalar içerisinde kan kültürü ile kanıtlanmış sepsisli hasta sayısı 423, bu hastalar içerisinde kan kültüründe klebsiella sepsisi tespit edilenler ise 84 hastaydı. Tüm yatan hastalar içinde kültür kanıtlı sepsis prevalansı %8,1 idi. Tüm yatan hastalar içinde klebsiella sepsisi prevalansı %1,5 ve kültür kanıtlı sepsis içindeki klebsiella sepsis oranı ise %19,8 olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan klebsiella sepsis tanılı hastalarının 47'si erkek (%56), 37'si kız (%44) idi. Hastaların 66'sı (%78,6) sezaryen ile 18'i (%21,4) normal spontan vajinal yol ile doğmuştu. Ortalama doğum ağırlığı $2025,71 \pm 909,64$ gr (sınır: 690-4150 gr) idi. Doğum ağırlıklarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 9'da, doğum ağırlıklarının genel dağılımı ise Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 9. Hastaların doğum ağırlıklarının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Doğum ağırlıkları (gr)
Erkek	$2117,02 \pm 890,38$
Kız	$1909,73 \pm 932,75$
Toplam	$2025,71 \pm 909,64$

Tablo 10. Doğum ağırlıklarına göre hastaların dağılımı

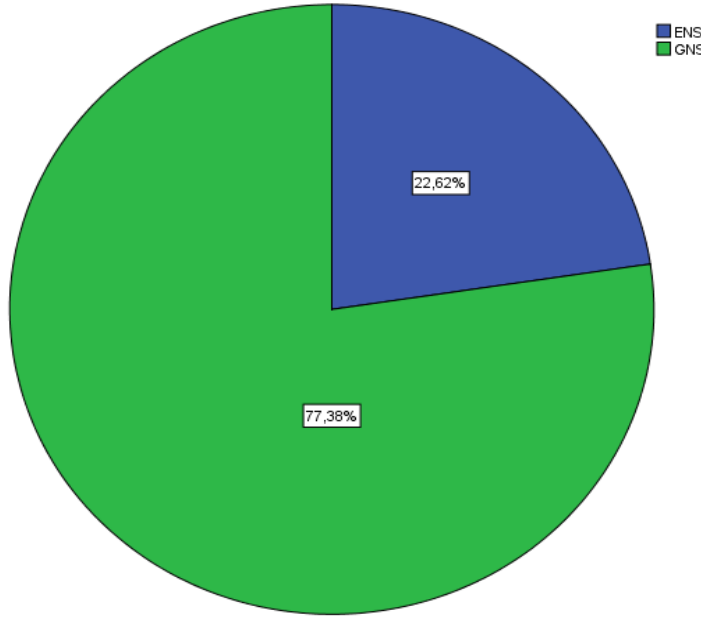
Doğum kilosu	Sayı (n)/ oran (%)
Normal doğum ağırlıklı bebekler	27 (%32,1)
Düşük doğum ağırlıklı bebekler	28 (%33,3)
Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler	16 (%19)
Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler	13 (%15,5)
Toplam	84 (%100)

Olguların ortalama gebelik haftası $33,13 \pm 4,31$ hafta (sınır: 24-40 hafta) olup, dağılımına bakıldığında hastaların büyük kısmının (%40,5) < 32 hafta bebekler olduğu belirlendi. Hastaların gebelik yaşına göre dağılımı Tablo 11'de verildi.

Tablo 11. Hastaların gebelik haftasına göre dağılımı

Gestasyon haftası	Sayı / oran(n / %)
İleri preterm bebekler	34 (%40,5)
Orta preterm bebekler	12 (%14,3)
Geç preterm bebekler	13 (%15,5)
Erken term bebekler	3 (%3,6)
Term bebekler	22 (%26,2)
Toplam	84 (%100)

Olguların 19'unda (%22,6) ENS, 65'inde (%77,4) ise GNS gelişmişti. Erken ve geç başlangıçlı neonatal sepsisli olguların dağılımı Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1. Erken ve geç başlangıçlı neonatal sepsisli olguların dağılımı

Ayrıca; ENS'li hastalarda TPN alma süresi $9,35 \pm 15,01$ gün olup GNS'li hastalarda ise bu süre daha uzundu ($23,02 \pm 17,81$ gün) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,003$). ENS'li hastalarda antibiyotik kullanma süresi $17,58 \pm 13,09$ gün olup GNS'li hastalarda ise bu süre daha uzundu ($27,65 \pm 16,98$ gün) ve bu fark

istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,009$). ENS'li hastalarda Hb değeri $13,426 \pm 4,28$ gr olup GNS'li hastalarda ise bu değer daha düşüktü ($10,946 \pm 3,11$ gr) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,028$). ENS'li hastalar ile GNS'li hastalar arasında WBC, trombosit ve nötrofil sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Erken ve geç neonatal sepsisli olguların karşılaştırılması Tablo 12'de özetlendi.

Tablo 12. Erken ve geç neonatal sepsisli olguların karşılaştırması

	Sepsis	Sayı (n)	Ortalama	Anlamlılık (p)
Doğum ağırlığı (gr)	ENS	19	$1947,63 \pm 874,99$	0.666
	GNS	65	$2048,54 \pm 924,89$	
Hastanede yatış süresi (gün)	ENS	19	$21,47 \pm 16,61$	<0.001
	GNS	65	$55,65 \pm 44,93$	
Antibiyotik kullanma süresi (gün)	ENS	19	$17,58 \pm 13,09$	0.009
	GNS	65	$27,65 \pm 16,98$	
TPN alma süresi (gün)	ENS	19	$9,35 \pm 15,01$	0.003
	GNS	65	$23,02 \pm 17,81$	
WBC sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	ENS	19	$13,66 \pm 13,30$	0.909
	GNS	65	$14,40 \pm 9,32$	
Nötrofil sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	ENS	19	$5,96 \pm 7,48$	0.224
	GNS	65	$8,40 \pm 7,75$	
Hb değeri (gr/dl)	ENS	19	$13,4 \pm 4,3$	0.028
	GNS	65	$11 \pm 3,1$	
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	ENS	19	$128,16 \pm 131,93$	0.061
	GNS	65	$203,60 \pm 200,77$	
Tanı yaşı (gün)	ENS	19	$2,16 \pm 0,83$	<0.001
	GNS	65	$24,18 \pm 19,13$	

ENS: Erken neonatal sepsis; GNS: Geç neonatal sepsis

Olgulara ait hasta kayıtlarından 5. dakika Apgar skoru tespit edilebilen 63 hastanın ortanca APGAR skoru 7 idi. Onaltı olgunun (%19) 5. dakika Apgar skoru 7 (sınır: 0-10) idi. ENS ve GNS'li hastalar arasında Apgar skorları yönünden

istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,819$). 5. dakika Apgar skoruna göre hastaların dağılımı Tablo 13'te gösterildi.

Tablo 13. Apgar skoruna göre hastaların dağılımı

Apgar skoru	Sayı / oran
3	1 (%1,2)
4	4 (%4,8)
5	4 (%4,8)
6	8 (%9,5)
7	16 (%19)
8	12 (%14,3)
9	11 (%13,1)
10	7 (%8,3)
Apgar skoru bilinmeyenler	21 (%25)

Olguların 15'inde (%17,9) EMR öyküsü vardı. ENS ve GNS'li hastalar arasında EMR öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,346$). Olguların 29'unda (%34,5) RDS vardı, 55'inde (%65,5) RDS yoktu. ENS ve GNS'li hastalar arasında RDS varlığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,810$).

Olguların çoğunluğunda (n: 51, %60,7) ekokardiyografik değerlendirme yapılmamıştı; ekokardiyografik değerlendirme yapılan hastalar arasında 16'sında (%19) sadece PDA olup diğer patolojik kardiyolojik bulgular Tablo 14'te sunuldu. PDA tanısı alan hastalardan 12'sine (%14,3) kapatma tedavisi uygulanmış, 11 hastaya ise (%13,1) kapatma tedavisi uygulanmamıştı. PDA kapatma tedavisinin mortalite ile ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p = 0,208$).

Tablo 14. Hastalarda tespit edilen başlıca kardiyolojik patolojiler

EKO	Sayı / oran
EKO yapılmayanlar	51 (%60,7)
PDA	16 (%19)
VSD	5 (%6)
ASD	2 (%2,4)
ASD + PDA	6 (%7,1)
VSD + ASD	2 (%2,4)
Fallot tetralojisi + PDA	1 (%1,2)
AVSD	1 (%1,2)

EKO: Ekokardiyografi; *PDA:* Patent duktus arteriyozus; *VSD:* Ventriküler septal defekt; *ASD:* Atriyal septal defekt; *AVSD:* Atriyoventriküler septal defekt

Sepsis tanısı koyulmadan önce 23 olguya cerrahi işlem uygulanmış olup pnömotoraks gelişimi nedeniyle dört olguya da toraks tüpü takılmıştı. Sepsis tanısı almadan önce hastalara uygulanan cerrahi işlemler ve pnömotoraks nedeniyle toraks tüpü takılan hastaların dağılımı Tablo 15’te verildi.

Tablo 15. Hastalara uygulanan girişimsel işlemlerin dağılımı

	Cerrahi işlem	Toraks tüpü
Yapılmayanlar (n, %)	61 (72,6)	80 (95,2)
Yapılanlar (n, %)	23 (27,4)	4 (4,8)

Olgulardan 64’üne (%76,2) invaziv mekanik ventilasyon, dokuzuna ise (%10,7) ise non-invaziv mekanik ventilasyon tedavileri uygulanmıştı. Hastalara uygulanan mekanik ventilasyon tedavileri Tablo 16’da gösterildi.

Tablo 16. Hastalara uygulanan mekanik ventilasyon tedavileri

Mekanik ventilasyon	Sayı / oran
Uygulanmamış hastalar	11 (%13,1)
İnvaziv tedavi	64 (%76,2)
Noninvaziv tedavi	9 (%10,7)
Toplam	84 (%100)

Santral kateter takılma durumlarına göre hastaların dağılımı Tablo 17’de verildi.

Tablo 17. Santral kateter takılmasına göre hasta dağılımı

Kateterizasyon	Sayı / oran
Kateter takılmayanlar	52 (%61,9)
Göbek kateteri	25 (%29,8)
Subklavian kateter	4 (%4,8)
Göbek ve subklavian kateter	3 (%3,6)

Olguların 76’sında (%90,5) TPN alma öyküsü vardı ve ortalama TPN alma süresi $20,18 \pm 18,06$ gün idi.

Sepsis geliştikten sonra menenjit dışlamak amacıyla 7 hastaya (%8,3) LP yapılmıştı. Lomber ponksiyon yapılan hastaların üçünde (%42,9) menenjit tespit edilmişti. Ayrıca idrar kültüründe üreme olan 13 hasta (%15,5) vardı. İdrar kültüründe üremesi olan hastalar ürosepsis olarak kabul edildiler.

Olguların 80’inde (%95,2) *Klebsiella pneumonia*, dördünde ise (%4,8) *Klebsiella oxytoca* edilmişti. Bu olgulardan 50’sinde (%59,5) üreyen etkenler ESBL pozitif idi.

Hastaların mm^3 kanında ortalama WBC sayısı $13,95 \pm 10,27$ (sınır: $1,34-57,79 \times 10^3/\mu\text{l}$) idi. 15 hastada (%17,9) lökopeni, 28 hastada (%33,3) lökositoz görüldü. Kırkbir hastanın (%48,8) lökosit değerleri normaldi. Ölen 29 olgunun 10’nda (%34,5) lökopeni, dokuzunda (%31) lökositoz vardı; 10 hastada ise (%34,5) lökosit değeri normaldi. Lökosit düzeyleri ile mortalite karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,335$).

Hastaların mm^3 kanında ortalama absolüt nötrofil sayısı (ANS) $7,85 \pm 7,72$ (sınır: $0,36-48,27 \times 10^3/\mu\text{l}$) idi. On yedi hastada (%20,2) nötropeni vardı; 67 hastada (%79,8) nötropeni yoktu. Ölen 29 olgunun yedisinde (%24,1) nötropeni vardı. Nötrofil düzeyleri ile mortalite karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,608$).

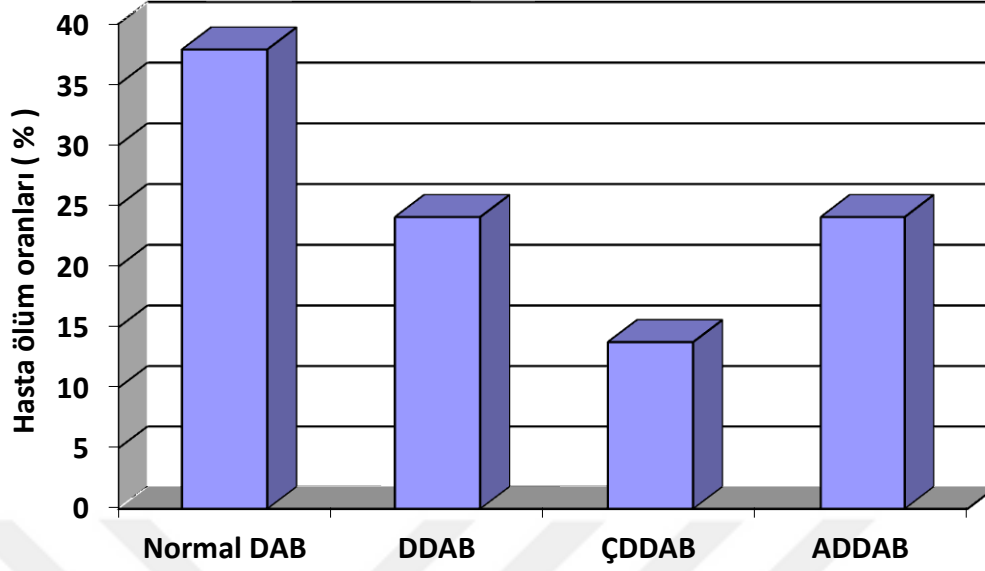
Hastaların mm^3 kanında ortalama trombosit sayısı $186,54 \pm 189,38$ (sınır: $6-929 \times 10^3/\mu\text{l}$) idi. Kırkaltı hastada (%54,8) trombositopeni, 16 hastada (%19)

trombositoz olduğu görüldü. Yirmi iki hastanın (%26,2) trombosit değerleri normaldi. Ölen 29 olgunun 19'unda (%65,5) trombositopeni, dördünde (%13,8) trombositoz vardı; altı hastada ise (%20,7) trombosit değerleri normaldi. Trombosit düzeyleri ile mortalite karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,202$).

İlk tanı sırasında bakılan CRP değeri hastaların 81'inde (%96,4) yüksekti; üçünde ise (%3,6) CRP değeri normaldi. Sepsis olan yenidoğanların Hb değeri ortalama $11,5 \pm 3,5$ gr/dl (sınır: 4,7-23,3 gr/dl) idi; 46 hastada (%54,8) anemi olmasına karşın 38 hastada (%45,2) anemi yoktu.

Tanı yaşı ortalama $19,20 \pm 19,19$ gün (sınır: 1-96 gün) idi. Sepsis gelişmeden önce antibiyotik kullanan 79 hasta (%94) olmasına karşın antibiyotik kullanmayan beş (%6) hasta vardı ve ortalama antibiyotik kullanma süresi $19,20 \pm 19,19$ gün idi. Sepsis atağı sırasında ise ortalama antibiyotik kullanma süresi $25,37 \pm 16,65$ gün (sınır: 2-300 gün) idi. Hastanede yatış süresi ortalama $47,92 \pm 42,70$ gün (sınır: 2-300 gün) idi.

Doğum ağırlığına göre mortalite oranları ADDA hastalarda %24,1, ÇDDA hastalarda %13,8, DDA hastalarda %24,1 ve NDA hastalarda ise %37,9 idi. Ölüm ile sonuçlanan olguların 11'i (%37,9) normal doğum ağırlıklı olmasına karşın 18 hasta ise (%62,1) düşük doğum ağırlığına sahipti; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,012$). Buna göre, doğum ağırlığı azaldıkça ölüm ters orantılı olarak artış göstermekteydi ($r = -0,663$). Olguların doğum ağırlıklarına göre mortalite oranları Şekil 2'de gösterildi.



Şekil 2: Doğum ağırlıklarına göre mortalite oranları

DAB: Doğum ağırlıklı bebek; *DDAB:* Düşük doğum ağırlıklı bebek; *ÇDDAB:* Çok düşük doğum ağırlıklı bebek *ADDAB:* Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek.

Gebelik yaşına göre ölen bebeklerin büyük çoğunluğu ileri preterm bebeklerdi (n: 12, %41,4). Gebelik yaşına göre mortalite oranları Tablo 18’de gösterildi. Ölen olguların 20’si (%69) preterm, dokuzu (%31) term bebekler idi; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,000$). Buna göre gebelik haftası azaldıkça ölüm ters orantılı olarak artış göstermekteydi ($r = -0,751$).

Tablo 18. Gebelik yaşına göre mortalite oranları

	Gebelik haftası					Toplam
	İleri preterm (<32)	Orta preterm (32-34)	Geç preterm (34-37)	Erken term (37-38)	Term (38-42)	
Mortalite n (%)	12 (%41,4)	3 (%10,3)	5 (%17,2)	1 (%3,4)	8 (%27,6)	29 (%100)

Olguların 29’unda (%34,5) RDS vardı. Eksitus olan 29 olgunun 12’sinde (%41,4) RDS vardı. RDS ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,265$).

Olguların 32'sinde (%38,1) kateter takılma öyküsü vardı. Eksitus olan 29 olgunun 16'sına (%41,4) kateter takılmıştı. Kateter kullanımı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.560$)

Klebsiella sepsise bağlı olarak hastaların 29'u (%34,5) ölüm ile sonuçlandı. Sepsisli olguların tedavi sonuçları Tablo 19'da özetlendi.

Tablo 19. Sepsisli olguların tedavi sonuçları

Prognoz	Sayı / oran
Ölüm	29 (%34,5)
Sağ kalım	42 (%50)
Sakatlık	13 (%15,5)

Toplam 61 hastaya kraniyal görüntüleme yapılmıştı. Kraniyal görüntüleme sonuçları Tablo 20'de gösterildi.

Tablo 20. Kraniyal görüntüleme sonuçları

TFUSG ve MRI Sonuçları	Sayı / oran
Kraniyal görüntüleme yapılamayanlar	23 (%27,4)
<i>TFUSG</i>	
Normal	41 (%48,8)
Hidrocefali	4 (%4,8)
<i>MRI</i>	
Normal	1 (%1,2)
Hidrocefali (MRI)	4 (%4,8)
Periventriküler lökomalazi	5 (%6)
Germinal matriks kanaması	4 (%4,8)
Bazal ganglionlarda intensite artışı	2 (%2,4)

TFUSG: Transfontanel ultrasonografi; *MRI*: Manyetik rezonans inceleme

Hastaların 75'inde (%89,3) eşlik eden başka bir hastalık vardı. Olgularda en fazla HİE kliniği eşlik etmekteydi (n: 13, %15,4). HİE tablosu olan 13 hastanın altısı (%46,2) ölmüştü. Mortalite ile görülen komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,989$). Komplikasyonların mortalite ile ilişkisi Tablo 21'de verildi.

Tablo 21. Mortalitenin komplikasyonlarla ilişkisi

Komplikasyonlar	Var / ölüm	Yok / ölüm	p
NEK	4 (%4,8) / 1 (%25)	80 (%95,2) / 28 (%96,6)	0,936
HİE	13 (%15,5) / 6 (%20,7)	71 (%84,5) / 23 (%79,3)	0,989
BPD	5 (%6) / 1 (%3,4)	79 (%94) / 28 (%96,6)	0,217
Kolestaz	12 (%14,3) / 4 (%13,8)	72 (%85,7) / 25 (%86,7)	0,900
ABY	7 (%8,3) / 5 (%17,2)	77 (%91,7) / 24 (%82,8)	0,095

NEK: Nekrotizan enterokolit; *HİE:* Hipoksik iskemik ensefalopati; *BPD:* Bronkopulmoner displazi; *ABY:* Akut böbrek yetmezliği

Kültürle kanıtlanmış klebsiella sepsisinde çalışılan antibiyogramda en yüksek direncin ampisiline karşı olduğu (n: 81, %96,4) belirlendi. Diğer antibiyotiklerin duyarlılık ve direnç oranları Tablo 22’de özetlendi.

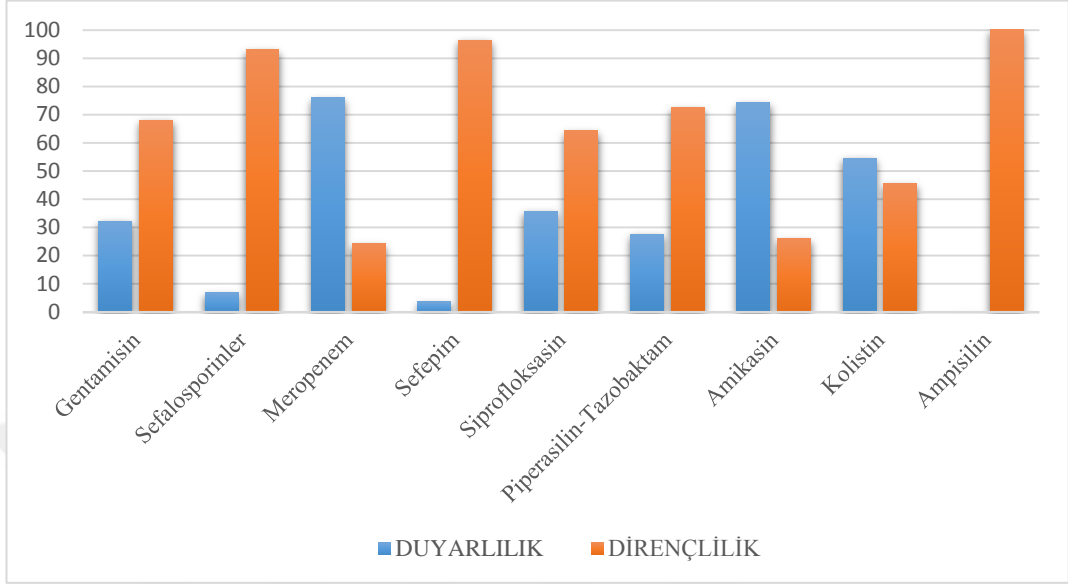
Tablo 22. Klebsiella sepsisinde antibiyogram sonuçları

Antibiyotikler	Duyarlılık	Dirençlilik
Gentamisin (n: 83)	37 (%44)	46 (%54,8)
*Sefalosporinler (n: 83)	12 (%14,3)	71 (%84,5)
Meropenem (n: 75)	54 (%64,3)	21 (%25)
Sefepim (n: 76)	10 (%11,9)	66 (%78,6)
Siprofloksasin (n: 83)	42 (%50)	41 (%48,8)
Piperasilin-tazobaktam (n: 81)	24 (%28,6)	57 (%67,9)
Amikasin (n: 68)	44 (%52,4)	24 (%28,6)
Kolistin (n: 33)	21 (%25)	12 (%14,3)
Ampisilin (n: 83)	2 (%2,4)	81 (%96,4)

*: Sefalosporinlerin ilk 3 kuşağı

Klebsiella sepsisine bağlı ölen olgular arasında da yüksek oranda antibiyotik direnci vardı; buna karşın meropenem ve amikasin kısmen yüksek duyarlılık olduğu

(sırasıyla %75,9 ve %74,1) görüldü. Antibiyotiklere karşı duyarlılık ve direnç oranları Şekil 3'te gösterildi.



Şekil 3. Klebsiella sepsisine bağlı ölen olguların antibiyotiklere karşı duyarlılık ve direnç oranları

4. TARTIŞMA

Neonatal sepsis yenidoğan infantlar arasında halen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde klebsiella suşlarına bağlı sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlara başlıca *K. pneumoniae* neden olup diğer klebsiella suşları ile daha az sıklıkla karşılaşılmaktadır (83). Benzer şekilde çalışmamızda 6 yıllık süre boyunca en sık karşılaşılan klebsiella suşunun %95,2 oranı ile *K. pneumoniae* olduğu görüldü. Özellikle ÇDDA bebeklerde 1-5/1000'den 49-170/1000'e varan yüksek oranlarda sepsis insidansı bildirilmiştir (65). Kayange ve ark.'nın (84) çalışmasında, gelişmiş ülkelerde en sık karşılaşılan etkenlerin Gram negatif bakteriler olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Gram negatif bakteriler arasında en sık tespit edilen etken klebsiella olarak bildirilmiştir. Tallur ve ark.'nın (85) çalışmasında da klebsiella türleri en sık görülen etken olmuştur. Kara ve ark. (72) kültür kanıtlı sepsis hastalarını değerlendirdikleri çalışmalarında, %23,1 oranı ile ikinci sırada klebsiella türlerini sepsis etkeni olarak bulmuşlardır. Viswanathan ve ark.'nın (86) çalışmasında, %31,2 oranı ile klebsiella türleri en sık izole edilen mikrobiyolojik ajan olmuştur. Aynı ünite içerisinde farklı zamanlarda farklı mikrobiyolojik etkenler izole edilebilmekte ve antibiyotik duyarlılıkları değişebilmekle beraber (30), bizim çalışmamızda tüm kültür pozitif sepsisli hastalar arasında klebsiella sepsis sıklığı %19,8 olarak bulundu.

Yapılan çalışmalarda erkek bebeklerdeki sepsis insidansı kız bebeklerden daha yüksek bulunmuştur (29, 87). Benzer şekilde çalışmamıza alınan klebsiella sepsis tanılı hastalar arasında erkek cinsiyet oranı kızlardan daha fazlaydı (sırasıyla %56 ve %44).

Gebelik haftası ve doğum tartısı azaldıkça neonatal sepsis insidansı ters orantılı olacak şekilde artış göstermektedir. Harris ve ark.'nın (88) çalışmasında, doğum tartısı < 1500 g olan bebeklerde neonatal sepsis sıklığı %15-20 iken < 1000 g olanlarda %40 olarak bildirilmiştir. Hornik ve ark. (89), gebelik yaşı ve doğum ağırlığı daha küçük olan infantlarda neonatal sepsisin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Seo ve ark. (90), zamanında doğan term yenidoğanlarda neonatal sepsis görülme sıklığını %0,6, < 28 haftada doğan prematüre bebeklerde ise %16,6 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda olguların yaklaşık üçte ikisini (%70,2)

düşük, çok düşük ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler oluşturmaktaydı. Hastanede yatış süresinin uzaması, doğal immün yetmezlik durumu, uzamış intravenöz tedaviler, endotrakeal entübasyon ve diğer invaziv girişimler preterm yenidoğanlarda artmış sepsis riskine zemin oluşturmaktadır (58, 91).

Neonatal sepsis, ortaya çıktığı postnatal yaşa göre erken ve geç başlangıçlı olmak üzere ikiye ayrılır. Erken neonatal sepsis özellikle anneden bulaşan toplum kaynaklı bir enfeksiyon olmasına karşın, GNS daha çok sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonları kapsamaktadır (29, 92). Retrospektif olarak neonatal sepsisli vakaları değerlendiren Meral ve ark. (93), sepsis başlama süresine göre hastaları gruplandığında; ENS oranını %28.5, GNS oranını ise %71.5 olarak bildirmişlerdir. Kavuncuoğlu ve ark. (94), klebsiella sepsislerinde ENS sıklığını %60, GNS sıklığını %40 bulmuşlardır. Uluslararası çalışmalara bakıldığında, Motara ve ark.'nın (95) yaptığı çalışmada, ENS'nin %5.3, GNS'nin ise %94.7 oranlarında olduğu; Shehab El-Din ve ark.'nın (96) çalışmasında ise ENS'nin %44.2, GNS'nin %55.8 oranlarında olduğu bildirilmiştir. İngiltere'de neonatal sepsis epidemiyolojisini araştıran uzun dönem bir çalışmada (97), ENS ve GNS sıklıkları sırasıyla %24 ve %76 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastaların %22,6'sı ENS, %77,4'ü ise GNS olarak saptandı. Bu sonuç literatürlerdeki GNS oranının yüksek olduğu çalışmalar ile uyumluydu. Geç neonatal sepsis tanısının daha fazla olması sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların daha fazla görülmesiyle ilişkilendirildi.

Erken membran rüptürü sepsis gelişiminde riski 3 kat arttıran önemli bir faktördür (98). Aldemir ve ark. (99), preterm bebeklerde EMR'nin sepsis sıklığını %6,8 oranında arttırdığını belirtmiştir. Çalışmamızda ise ENS'li olguların yaklaşık beşte birinde EMR öyküsü vardı.

Respiratuar distres sendrom tablosu olan olgularda neonatal sepsisin daha sık geliştiği belirtilmiştir. Kung ve ark. (100), neonatal sepsis olgularında daha sık (%59) RDS tablosunun eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Türkmen ve ark.'nın (87) ülkemizde yaptığı bir çalışmada, neonatal sepsisli olguların %56'sına RDS tablosunun da eşlik ettiği görülmüştür. Bizim tez çalışmamızda ise hastaların %34,5'inde RDS tablosu vardı. RDS tablosu ile GBS'ye bağlı pnömoniye ayırt etmek zor olduğundan RDS

düşünülen bazı hastalar gerçekte erken neonatal pnömoni vakaları olmuş olup bu olgulara ENS eşlik etmiş olabilmektedir.

Konjenital kalp hastalıkları sepsisin ayırıcı tanısında yer almaktadır (1). Bizim çalışmamızda da olguların %40'ında kardiyak patolojiler saptandı. Bu kardiyak patolojilerin yaklaşık yarısının PDA olduğu görüldü. Chiang ve ark. (101) PDA'nın GNS üzerine olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında, olguların %35,3'ünde PDA olduğunu göstermişlerdir. Mitra ve ark. (102) medikal PDA kapatma tedavisi uygulanan yenidoğan bebeklerde morbidite ve mortalitede artış olmadığını göstermişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızda da PDA kapatma tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında mortalite yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen olgular çok sık invaziv girişimlere maruz kalmaktadırlar. Yapılan bu invaziv girişimler enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Kung ve ark.'nın (100) çalışmasında, neonatal sepsisli olguların %78'ine trakeal entubasyon ve invaziv mekanik ventilasyon uygulandığı, hastaların %19,2'sine toraks tüpü takıldığı, %88,8'inin TPN aldığı, %6,4'üne LP yapıldığı bildirilmiştir. Benzer şekilde tez çalışmamızda da hastaların %76,2'sine invaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştı. Ayrıca olgularımızın yaklaşık %4,8'ine toraks tüpü takılmış, %27,4'üne cerrahi operasyon yapılmış, %90,5'i TPN almış olup %8,3'üne de LP yapılmıştı. Yalaz ve ark.'nın (16) üçüncü basamak bir YYBÜ'nde kültürle kanıtlanmış nozokomiyal sepsis etkenlerinin değerlendirdiği çalışmasında, sepsisli preterm bebeklere %79 oranında santral kateter takıldığı bildirilmiştir. Ancak bizim olgularımızın %38,1'inde santral kateter takılma öyküsü olmakla birlikte ölen hastalarımızın %55'ine santral kateter takılmıştı.

Yenidoğan sepsisinde hızlı bir şekilde tanının konulup antibiyoterapinin hemen başlanması mortalite ve morbiditeyi belirgin düzeyde azaltmaktadır. Kan kültürü, sepsis tanısında altın standart test olmasına rağmen her hastada pozitif sonuç vermemesi ve kültür tetkiklerinin sonuçlanmasının zaman alması nedeniyle neonatal sepsise tanı koymak için daha hızlı sonuç veren ve daha duyarlı olan yardımcı tanı testlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu testlerin (WBC, CRP, platelet vb.) sepsis tanı ve

takibindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda bu testlerin mortalite ve morbidite ile ilişkisini ortaya koyan bulgular da tespit edilmiştir (103).

Yenidoğan sepsisinde WBC değerlerinde değişiklikler görülebilir. Total beyaz küre sayısının neonatal sepsiste kötü bir pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değerine olduğu için bir sepsis göstergesi olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir. Bazı çalışmalarda tek bir WBC değerinin sağlıklı bir yenidoğanı öngöremediğini, ancak seri ölçümlerde tam kan sayımı tablosunun normal olması durumunda neonatal sepsisin güvenli bir şekilde dışlanmasına yardımcı olunabileceği gösterilmiştir. Bununla beraber lökopeni, sepsis için total WBC değerine kıyasla daha yüksek özgüllüğe sahiptir (104, 105). Türkmen ve ark.'nın (87) yaptığı sepsis çalışmasında, %31,1 olguda lökopeni %9 olguda ise lökositoz saptanmıştır. Bulut ve ark.'nın (106) yaptığı çalışmada da, benzer şekilde %7,7 vakada lökopeni, %15,4 vakada ise lökositoz saptanmıştır. Bizim alışmamızda da vakaların %15,5'inde lökopeni, %21,5'inde ise lökositoz vardı. Tüm bu sonuçlar sepsis tanısında total WBC sayısının tek başına yeterli olmamasına karşın tanı için yine de önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.

Sepsis tanısını koymak için lökositoz ya da lökopeni yanında ANS'nin düşük olması ve yüksek İ/T nötrofil oranları da etkili olmaktadır. Nötropeni, YYBÜ'nde tüm yenidoğanların yaklaşık %8'inde görülür, ancak maternal kaynaklı sebeplerden dolay bu oran %49'a kadar çıkabilmektedir. Sepsisin neden olduğu nötropeni, tedavi ile düzelen geçici bir bulgu olabilirken çoklu organ yetmezliği gelişen kritik bir infantta ise şiddetli sepsisin bir belirtisi olup yüksek mortalite ve morbidite ile seyrebilmektedir (107). Hornik ve ark.'nın (89) yenidoğan sepsislerinde tam kan sayımları ile yaptığı çalışmasında, %14 olguda nötropeni, %27 olguda ise nötrofili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdaki olguların %20,2'inde nötropeni saptandı.

Trombositopeni bakteri veya bakteriyel ürünlerin trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adezyonu arttırması ve immun mekanizmalar yoluyla olan trombosit yıkımı sonucu olduğu düşünülmektedir. Sepsis gelişen yenidoğanlarda trombositopeni insidansının %15-58 aralığında olduğu bildirilmiştir (108). Taşyurt ve ark.'nın (109) neonatal sepsiste trombosit parametrelerini araştırdıkları çalışmasında, sepsis grubunda trombosit sayısını istatistiksel olarak

anlamli şekilde daha düşük bulmuşlardır (p = 0,004). Berger ve ark.'nın (110) yenidoğan sepsis üzerinde yaptıkları çalışmasında, %45,5 oranında trombositopeni tespit etmişlerdir. Yorulmaz ve ark.'nın (111) çalışmasında da %17,38 oranında trombositopeni bildirilmiştir. Gümüş ve ark.'nın (73) YYBÜ'nde *K. pneumoniae* sepsisi için yaptıkları çalışmalarında, *K. pneumoniae* sepsisi tespit edilen olguların %55,9'unda trombositopeni saptanmıştır. Çalışmamız literatür ile uyumlu olup hastalarımızın %65,5'inde trombositopeni tespit edilmiştir.

Yenidoğan sepsisinde altın standart test olan kan kültürünün bazı dezavantajları nedeniyle, enfektif yenidoğanların ayırt edilmesinde sık kullanılan bir diğer belirteç de CRP testidir. Bu belirteç sadece neonatal sepsisin tanı sürecinde değil prognozun takibi açısından da kullanılmaktadır. Tanı ve tedavi takibinde etkin olduğu belirtilmesine rağmen mortaliteyi öngörmeye etkinliği olmadığı bildirilmiştir (103). C-reaktif proteinin erken evrede enfeksiyon belirteci olarak faydalı olmaması önemli bir dezavantajdır. Çünkü klinik belirtiler oluşuktan 4 saat sonra yükselmeye başlar ve 20-72 saat sonra plato yapar. Sepsis tanısı koyulmasındaki bu gecikme morbidite ve mortalitede artışa neden olabilir. Bu fizyolojik süreçten dolayı, CRP sepsis başlangıcından ziyade sepsisin takibinde daha değerli bir tetkik olmaktadır (70, 71, 112). Berger ve ark. (110) yaptıkları çalışmada, tanı anında ilk incelemede CRP pozitifliğini %78, Yıldız ve ark. ise (98) %85,1 olarak rapor etmişlerdir. Bulut ve ark.'nın (106) çalışmasında tanı sırasında %79,5 hastada CRP pozitifliği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da %96,4 olguda CRP yüksekliği tespit edildi.

Özellikle düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin YYBÜ'nde bir haftadan uzun süre yatması durumunda %80 oranında yenidoğan sepsisi geliştiği bildirilmiştir (113). İspanya'da yapılan bir çalışmada YYBÜ'de hastane enfeksiyonu tespit edilen vakaların ortalama hastanede yatış süresi 30 gün olarak bildirilmiştir (114). Hacımustafaoğlu ve ark. (115) yaptıkları çalışmada hastane enfeksiyonu tanısı alan hastaların YYBÜ'nde ortalama yatış süresini 67 gün, Türkmen ve ark. ise (87) bu süreyi 33 gün olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise ortalama yatış süresi $47,92 \pm 42,70$ gün idi.

Parenteral beslenme, hastane kaynaklı enfeksiyonların gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Sohn ve ark. (25) TPN uygulamalarının neonatal sepsis riskini

3,6 kat arttırdığını ve TPN uygulama yüzdesini ise %23,3 olarak bildirmişlerdir. Kawagoe ve ark.'nın (116) YYBÜ'nde neonatal sepsis için risk faktörleri ile ilgili yaptığı çalışmada TPN süresi $18,5 \pm 18,5$ gün olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise TPN alma süresi ortalama $9,35 \pm 15,01$ gün olup bu süre ile klebsiella sepsisi gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Neonatal sepsise bağlı olarak mortalite oranları genel olarak %10-50 arasında değişmektedir (117, 118). Wu ve ark.'nın (119) yaptıkları analiz sonucunda, ENS'ye bağlı ölüm oranı %10 ve GNS'ye bağlı ölüm oranı %7 olarak bildirilmiştir. Martius ve ark. (120) ise yenidoğan sepsisine bağlı ölüm oranını %10,5 olarak saptamışlardır. Bulut ve ark.'nın (106) yaptıkları çalışmada, 117 neonatal sepsisli olgunun %9,4'ü, Şahin ve ark.'nın (67) çalışmada ise 24 neonatal sepsisli olgunun 7'si (%29) ölmüştü. Ancak bizim hastalarımız arasında %34,5 gibi yüksek mortalite oranının, çalışmamıza sadece kültür kanıtlı sepsis vakalarının alınması ve ayrıca bölgenin referans bir merkezi olması dolayısıyla hastanemize özellikle genel durumu kötü vakaların sevk edilmesinden kaynaklanmış olabileceğini düşünülmüştür. Ayrıca klebsiella suşlarının çoklu ilaç direnci göstermesi de geçmiş yıllara göre yüksek mortalite oranımızı açıklayabilir.

Klebsiella pneumoniae, gelişmekte olan ülkelerde neonatal sepsisin en sık bildirilen nedenidir (121). Kayange ve ark.'nın (84) çalışmada da, gelişmiş ülkelerdeki en sık etken Gram negatif bakteriler olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen Gram negatif bakteriler arasında ise en sık etken olarak klebsiellalar bildirilmiştir. Yılmaz ve Uraz (122), klebsiella izole edilen 128 olgudan alınan örneklerde %80,4 oranında *K. pneumoniae*, %19,6 oranında ise *K. oxytoca* üremesi tespit etmişlerdir. Dallah ve ark.'nın (123) çalışmada, 1200 örnek incelenmiş ve bunların 300 tanesinde klebsiella üremesi tespit edilmiştir. İzole edilen türler sıklık sırasına göre *K. pneumoniae* (%94), *K. oxytoca* (%4), *K. ozonae* (%1) ve *K. rhinoscleromatis* (%1) olmuştur. Kara ve ark. (72) kültür ile kanıtlanmış sepsisli yenidoğanları değerlendirdikleri bir çalışmada, 52 hastanın kültüründe üreme saptanmış, bu olguların 12 tanesinin klebsiella türü olduğu bildirilmiştir. Klebsiella üremesi saptanan bu hastalardan 11 tanesinde *K. pneumoniae* (%93,7), bir tanesinde de *K. oxytoca* (%6,3) izole edilmiştir. Çalışmamızda hastaların %95,2'nde *K.*

pneumonia, %4,8'inde ise *K. oxytica* izole edildi. Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde *K. pneumoniae* en sık izole edilen tip olmuştur.

Klebsiella suşlarına bağlı enfeksiyonlarda antibiyotik direnci önemli bir sorundur (124). Akman (125) tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada, 194 klebsiella izolatında ESBL araştırılmış olup %53 oranında ESBL pozitifliği gözlemlenmiştir. Nogueira ve ark.'nın (126) yaptığı çalışmada, *K. pneumoniae* için %57,4, *K. oxytoca* için ise %21,4 oranında ESBL pozitifliği saptanmıştır. Yılmaz ve Uraz'ın (122) çalışmasında, *K. pneumoniae* olguların %62'sinde *K. oxytoca* bakterisinin %48'inde ESBL pozitifliği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ESBL pozitiflik oranları *K. pneumoniae* için %60, *K. oxytoca* için ise %50 olarak saptandı. Geniş spektrumlu beta laktamaz varlığına ilişkin veriler yıldan yıla, ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların geniş spektrumlu antibiyotiklerin kontrolsüz ve sık kullanılmalarından kaynaklanmış olabileceğini düşünüldü.

Klebsiella suşlarının çoğunun sefalosporinlere dirençli olduğu bildirilmiştir; sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonama direnç ESBL üretimi ile ilişkilidir (124). Ayan ve ark.'nın (127) yaptıkları çalışmada, klebsiella suşlarının seftriaksona karşı %75, seftazidime karşı ise %84 oranlarında dirençli oldukları bildirilmiştir. Hakan ve ark.'nın (128) çalışmasında, seftriakson ve seftazidime karşı sırasıyla %91 ve %85 düzeylerinde direnç oranları bulunmuştur. Çalışmamızda sefalosporinlere karşı direnç oranı %84,5 olup sefepime karşı direnç oranı da %78,6 olarak bulundu. Buna karşın çalışmalar arasındaki bu oranların farklı olmasının antibiyotik kullanımlarındaki farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda klebsiella suşlarının en duyarlı oldukları antibiyotik meropenem (%64,3) idi. Ancak son yıllarda tüm dünyada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (KD-KP) suşlarında artış bildirilmiştir (129). Karbapenem direnci, bütün dünyada klinik önemi gittikçe artan bir konu olmaya devam ederken karbapenem dirençli *K. pneumoniae* oranları ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir (130). Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* oranları, CDC National Healthcare Safety Network 2008 verilerine göre ABD'de %3,6-10,8 olarak bildirilirken (131), European Antimicrobial Resistance Surveillance System

verilerine göre Avrupa’da %0,6 olarak bildirilmiştir (132). 2010 yılında KD-KP oranları Almanya’da %0.2, İtalya’da ise %15.8 olarak bildirilmiştir (132, 133). Çiftçi ve ark.’nın (134) ülkemizde yaptığı bir çalışmada ise, KD-KP oranının %1 düzeyinde olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, cerrahi işlemler, önceden karbapenem kullanımı ve altta yatan ciddi hastalıkların KD-KP suşlarında artış için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda karbapenem direnci %25 düzeyinde idi. Karbapenem direnci bütün dünyada klinik önemi gittikçe artan bir konu olmaya devam etmektedir.

Kinolon grubu antibiyotikler, gerek hastane gerekse de toplum kökenli enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve buna paralel olarak kullanım sıklığı da giderek artan antimikrobiyal ajanlardır. Yaygın kullanım sonucunda bu grup antibiyotiklere direnç oranlarının giderek arttığı gözlenmektedir (135). Hakan ve ark.’nın (128) çalışmasında, kinolon duyarlılığı %91 olarak bulunmuş olup karbapenem duyarlılığına göre daha düşük olduğu görülmüştür (%91’e karşın %97). Çalışmamızdaki olguların siprofloksasine duyarlılığı %50 düzeyinde idi ve meropeneme göre bu duyarlılık oranı daha düşüktü (%50’ye karşın %64,3).

Klebsiella pneumoniae’da florokinolonlara, üçüncü kuşak sefalosporinlere, aminoglikozitlere ve karbapenemlere karşı kombine direnç gelişiminin 2012 ve 2015 yılları arasında önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Kinolonlar ve karbapenemlerin yaygın kullanımı sonucunda bu grup antibiyotiklere karşı direnç oranlarının giderek daha da arttığı gözlenmektedir (130). Gümüş ve ark.’nın (73) çalışmasında, *K. pneumoniae*’nın 2015, 2016, 2017 tarihlerindeki antibiyotik dirençlerine bakıldığında: ampisilin direnci tüm yıllarda %100, gentamisin direnci sırasıyla %60, %9.1 ve %83.7, karbapenem direnci sırasıyla %0, %9.1 ve %65.1, siprofloksasin direnci sırasıyla %16.7, %9.1 ve %59.5, kolistin direnci sırasıyla %0, %0 ve %17.1 olup 2015 - 2017 yıllarında antibiyotik direnç oranlarında belirgin artış saptanmıştır. Dallah ve ark.’nın (123) çalışmasında, gentamisin direnci %30, imipenem direnci %2, kolistin direnci %55 düzeylerinde bulunmuş olmasına karşın hiçbir olguda amikasin direnci saptanmamıştır. Çalışmamızda ampisilin direnci %96.4, gentamisin direnci %54.8, meropenem direnci %25, siprofloksasin direnci %48.8, kolistin direnci %14.3 ve amikasin direnci ise %28.6 düzeylerinde olarak bulundu.

Kayange ve ark.'nın (84) çalışmasında, Gram negatif sepsisin Gram pozitif sepsisten daha yüksek mortaliteye sahip olduğu ve ESBL pozitifliğinin mortalitede artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Hakan ve ark.'nın (128) klebsiella sepsisinin kliniğini araştırdığı çalışmasında, mortalite oranı %19 olarak bildirilmiştir. Gümüş ve ark.'nın (73) çalışmasında, *K. pneumonia* sepsisi tespit edilen yenidoğanlarda mortalite oranı %30,5 olarak saptanmıştır. Nabarro ve ark.'nın (136) çocuk yaş grubunda yaptıkları çalışmada, klebsiella sepsisi saptanan olgularda mortalite oranı %54,5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise klebsiella sepsisine bağlı mortalite oranı %34,5 idi.

Çalışmamızın sonuçları

1. Çalışmamızda kültür kanıtlı neonatal sepsis prevalansı %8,1 olup bunlar arasında klebsiella sepsisi görülme oranı ise %19,8 olarak bulundu.
2. Prematüre ve düşük doğum ağırlığı ile doğmuş olmak klebsiella sepsisi riskini arttırmaktadır.
3. Klebsiella suşları ENS'e de neden olabilmekle beraber özellikle GNS'e yol açmaktadır.
4. Geç neonatal sepsisin YYBÜ'de daha sık görülmesi sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara bağlı olmaktadır.
5. Klebsiella sepsisli hastalardan GNS olanların ENS olanlara kıyasla antibiyotik kullanma süresi, TPN alma süresi ve dolayısıyla hastane yatış süresi daha uzundur.
6. Neonatal sepsise yol açan klebsiella suşları arasında en sık (%95,2) *K. pneumoniae* ile karşılaşılmaktadır. Bu etkenlerin %59,5'i ESBL pozitifliğine sahiptir.
7. İlk tanı sırasında beyaz küre sayısı tek başına anlamlı olmamasına karşın hastaların çoğunda (%96,4) bakılan CRP değeri yüksek bulundu.
8. Mortalite oranları gebelik haftası ve doğum tartısı ile negatif korelasyon göstermektedir.
9. Klebsiella suşları arasında en fazla meropenem ve amikasinine duyarlılık vardır. En fazla direnç ise ampisilin ve sefalosporinlere karşı gelişmiştir. Ölen

olgular arasında benzer antibiyotiklere duyarlılık ve direnç paternleri saptandı.

- 10.** Yenidoğanda klebsiella sepsisi yüksek mortalite (%34,5) ve morbidite oranlarına sahiptir.
- 11.** Enfeksiyon kontrolü için alınacak önlemlere özen gösterilip gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılması sepsis sıklığını azaltacaktır. Ayrıca enteral beslenmeye en kısa sürede geçilmesi de neonatal sepsis sıklığının azalmasına katkı sağlayacaktır.



6. KAYNAKLAR

1. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia. Mosby, 2004; 545-561.
2. Saez-Lorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004 (1); 929-966.
3. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004; 50: 279-287.
4. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (3 Suppl): 45-49.
5. Satar M, Ozlu F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 449-457.
6. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2005; 551-577.
7. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence* 2014; 5: 170-178.
8. Kim SJ, Kim GE, Park JH, Lee SL, Kim CS. Clinical features and prognostic factors of early-onset sepsis: a 7.5-year experience in one neonatal intensive care unit. *Korean J Pediatr* 2019; 62: 36-41.
9. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2008: 623-640.
10. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-959.
11. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Vanmeurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127: 817-826.

12. Francesca C, Pietro S, Michele G, Antonella F, Elsa De G, Federico S, et al. Ciccone early and late infections in newborns: where do we stand? A Review. *Pediatr and Neonatol* 2016; 57: 265-273.
13. Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 623-640.
14. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: 257-263.
15. Turkish Neonatal Society; Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 50-57.
16. Yalaz M, Arslanoğlu S, Çetin H, Aydemir Ş, Tünger A, Akısu M ve ark. Üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım merkezinde kanıtlanmış nozokomiyal sepsis etkenlerinin değerlendirilmesi: iki yıllık analiz. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 5: 5-9.
17. García C, Astocondor L, Rojo-Bezarez B, Jacobs J, Sáenz Y. Molecular characterization of extended-spectrum β -lactamase-producer *Klebsiella pneumoniae* isolates causing neonatal sepsis in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 94: 285-288.
18. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 2: 455-458.
19. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk assessment in neonatal early-onset sepsis. *Semin Perinatol* 2012; 36: 408-415.
20. Tripathi S, Malik GK. Neonatal sepsis: past, present and future; a review article. *Internet Journal of Medical Update* 2010; 5: 45-54.
21. Jiang Z, Ye GY. 1:4 matched case-control study on influential factor of early onset neonatal sepsis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 2460-2466.

22. Santos RP, Tristram D. A practical guide to the diagnosis, treatment, and prevention of neonatal infections. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 491-508.
23. Cagno CK, Pettit JM, Weiss BD. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: updated CDC guideline. *Am Fam Physician* 2012; 86: 59-65.
24. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Human Development* 2017; 105: 25-33.
25. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr* 2001; 139: 821-827.
26. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2005; 32: 601-615.
27. Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 217-224.
28. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28 (1 Suppl): 3-9.
29. Cengiz AB. Yenidoğan Sepsisi. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2009; 3: 174-181.
30. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2018.
31. Le Doare K, Heath PT. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine* 2013; 31: 7-12.
32. Hood M, Janney A, Dameron G. Beta hemolytic streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 809-818.
33. Baker CJ, Barrett FF. Group B streptococcal infections in infants. The importance of the various serotypes. *JAMA* 1974; 230: 1158-1160.

34. Moulin-Schouleur M, Schouler C, Tailliez P, Kao MR, Bre'e A, Germon P, et al. Common virulence factors and genetic relationships between O18:K1:H7 *Escherichia coli* isolates of human and avian origin. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3484-3492.
35. Stoll JB, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347: 240-247.
36. Miyairi I, Berlingieri D, Protic J, Belko J. Neonatal invasive group A streptococcal disease: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 161-165.
37. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013; 10: 1-18.
38. Lloreda-García JM, Martínez-Ferrández C, Gil-Sánchez S, Susmozas-Sánchez J. Cerebritis and cerebral abscess due to *Streptococcus pneumoniae* in a newborn. *Rev Neurol* 2013; 56: 543-544.
39. Stoll JB, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110: 285-291.
40. De Silva GD, Kantzanou M, Justice A, Massey RC, Wilkinson AR, Day NP, et al. The *ica* operon and biofilm production in coagulase-negative *Staphylococci* associated with carriage and disease in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 382-388.
41. Cheung GY, Otto M. Understanding the significance of *Staphylococcus epidermidis* bacteremia in babies and children. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 208-216.
42. Donowitz LG, Haley CE, Gregory WW, Wenzel RP. Neonatal intensive care unit bacteremia: emergence of Gram-positive bacteria as major pathogens. *Am J Infect Control* 1987; 15: 141-147.

43. Sahly H, Podschun R. Clinical, bacteriological, and serological aspects of Klebsiella infections and their spondylarthropathic sequelae. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1997; 4: 393-399.
44. Lebessi E, Dellagrammaticas H, Tassios PT, Tzouveleki LS, Ioannidou S, Foustoukou M, Legakis NJ. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a neonatal intensive care unit in the high-prevalence area of Athens, Greece. *J Clin Microbiol* 2002; 40(3): 799-804.
45. Braykov NP, Eber MR, Klein EY, Morgan DJ, Laxminarayan R. Trends in resistance to carbapenems and third-generation cephalosporins among clinical isolates of Klebsiella pneumoniae in the United States, 1999-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 259-268.
46. Ali Abdel Rahim KA, Ali Mohamed AM. Prevalence of extended spectrum β -lactamase-Producing Klebsiella pneumoniae in Clinical Isolates. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7: e17114.
47. Pena C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 53-58.
48. Palazzi DL, Klein JO, Baker CJ. Bacterial sepsis and meningitis. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006: 247-296.
49. Aliefendioğlu D. Yenidoğan infeksiyonlarında tanı ve tedavi monitorizasyonu. *ANKEM Dergisi* 2012; 26: 350-356.
50. Yurdakök M (eds). Neonatal sepsis. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2002; 6: 5-11.
51. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2005; 32: 601-615.
52. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-959.

53. Stoll JB, Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Infections of the neonatal infant. 18. Baskı. Nelson Textbook of Pediatrics, 2010: 794-811.
54. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* 2009; 119: 891-896.
55. Garges HP, Moody MA, Cotten CM. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006; 117: 1094-1100.
56. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 125-131.
57. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. *Clin Perinatol* 2015; 42(1): 17-28.
58. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017; 390: 1770-1780.
59. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 223-227.
60. Jack SR, Jerome OK, Christopher BW. Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. In: Geoffrey AW, Carl DA, (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 1600. 7th edition. John F. Kennedy Blvd: USA: Elsevier Saunders, 2011: 1144-1156.
61. Postnatal Bacterial Infections. In: Morven SE, Ed. *Neonatal-Perinatal Medicine*. 8th edition. 1600 John F. Kennedy Blvd: Mosby Elsevier, 2008: 1123.
62. Manzoni P. Hematologic Aspects of early and late-onset sepsis in preterm infants. *Clin Perinatol* 2015; 42: 587-595.
63. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 112: 761-767.

64. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1): 302.
65. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence* 2014; 5: 170-178.
66. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Human Development* 2017; 105: 25-33.
67. Şahin Y, Şahin DA. Yenidoğan sepsisinin erken tanısında C-reaktif protein ve interlökin-6'nın rolü. *Turk Pediatri Ars* 2004; 39: 171-177.
68. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clinica Chimica Acta* 2015; 451: 46-64.
69. De Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG. IL-10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes *J Exp Med* 1991; 174: 1209-1220.
70. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-1596.
71. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 2014; 42: 2409-2417.
72. Kara H, Ertuğrul S, Gündoğuş N, Akpolat N, Özmen Ö. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki kültür ile kanıtlanmış sepsisli hastaların değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2015; 42: 355-360.
73. Gümüş H, Kazanasmaz H. Kültür kanıtlı geç neonatal sepsis olgularında sıklık, izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direncinin araştırılması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2018; 13: 88-91.
74. Çelik M, Can E, Bolat F, Cömert S, Bülbül A, Uslu S. Yenidoğanın geç başlangıçlı sepsisi. *Çocuk Dergisi* 2011; 11: 14-18.

75. Stoll JB Fetus ve Yenidoğan Bebek Nelson Textbook of Pediatrics. Zübarioğlu Ü (Çeviren) s.629-648. 19. Baskı. Philadelphia, Elsevier, 2015.
76. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn: clinical studies and sepsis score. Eur J Pediatr 1982; 138: 331-337.
77. Aydın M, Barut S, Akbulut HH, Ucar S, Orman A. Application of flow cytometry in the early diagnosis of neonatal sepsis. Ann Clin Lab Sci 2017; 47: 184-190.
78. Stoll JB. Fetus ve Yenidoğan Bebek Nelson Textbook of Pediatrics. Baş EK (Çeviren) s.612-613. 19. Baskı. Philadelphia, Elsevier, 2015.
79. Schelonka RL, Yoder BA, desJardins SE, Hall RB, Butler. Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborn term infants. J Pediatr 1994; 125: 603-606.
80. Stoll JB. Fetus ve yenidoğan bebek. Nelson Textbook of Pediatrics Textbook Bolat F (Çeviren) s.587-590. Philadelphia, Saunders, 2015.
81. Dimmit RA, Lawrance R. Clinical management of necrotizing enterocolitis. American Academy of Pediatrics 2001; 2: 110-117.
82. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2006; 117: 572-576.
83. Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 589-603.
84. Kayange N, Kamugisha E, Mwizamholya DL, Jeremiah S, Mshana SE. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania. BMC pediatrics 2010; 10: 39.
85. Tallur SS, Kasturi AV, Nadgir SD, Krishna BV. Clinico-bacteriological study of neonatal septicemia in Hubli. Indian J Pediatr 2000; 67(3): 169-174.

86. Viswanathan R, Singh AK, Ghosh C, Dasgupta S, Mukherjee S, Basu S. Profile of neonatal septicaemia at a district-level sick newborn care unit *J Health Popul Nutr* 2012; 30(1): 41–48.
87. Türkmen MK, Telli M, Erişen S, Güzünler M, Eyigör M. Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2010; 11: 15-20.
88. Harris JS, Goldman DA. Infections acquired in the nursery; epidemiyoloji and control. In: Remington JS, Klein JO (Eds.). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: WB Saunders, 2001:1371-1418.
89. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2012; 88(Suppl2): 69-74.
90. Seo K, McGregor JA, French JJ. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 75-80.
91. Petros AJ, O'Connell M, Roberts C, Wade P, van Saene HK. Systemic antibiotics fail to clear multidrug-resistant *Klebsiella* from a pediatric ICU. *Chest* 2001; 119:862-866.
92. Çoban A. Yenidoğan enfeksiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediatric 4. Baskı*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd, 2010: 505-521.
93. Meral C, Karademir F, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Tunç T, Kul M ve ark. Neonatal sepsis olgularının ve etkenlerinin retrospektif değerlendirilmesi. *TAF Prev Med Bull* 2009; 8: 329-332.
94. Kavuncuoğlu S, Kazancı S, Yıldız H, Aldemir E, Türel Ö, Ramoğlu M. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan kültür pozitif sepsisli olguların sıklık, etiyolojik faktörler, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik direnci yönünden incelenmesi. *Jinekoloji Obstetri Pediatric Dergisi* 2011; 3: 129-138.
95. Motara F, Ballot DE, Perovic O. Epidemiology of neonatal sepsis at Johannesburg Hospital. *South Afr J Epidemiol Infect* 2005; 20: 90-93.

96. Shehab El-Din EM, El-Sokkary MM, Bassiouny MR, Hassan R. Epidemiology of neonatal sepsis and implicated pathogens: A study from Egypt. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 509484.
97. Cailes B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattnayak S, Greenough A, Matthes J, et al; neonIN network. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 103: 547-553.
98. Yıldız C. Neonatal Sepsis Erken Tanısında Prokalsitonin Yeri ve Önemi. Uzmanlık tezi, İstanbul: SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatri Kliniği, 2001.
99. Aldemir EY, Altuncu E, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Öztürk E, Cebeci B. Erken membran rüptürünün term ve preterm yenidoğanlarda sepsis morbidite ve mortalitesine etkisi. *JOPP Dergisi* 2010; 2: 65-70.
100. Kung YH, Hsieh YF, Weng YH, Lien RI, Luo J, Wang Y et al. Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect* 2016; 49(3): 430-435.
101. Chiang PJ, Hsu FJ, Tsai MH, Lien R, Chiang MC, Huang HR, et al. The impact of patent ductus arteriosus in neonates with late onset sepsis: A retrospective matched-case control study. *Pediatr neonatol* 2012; 53: 309-314.
102. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319(12): 1221–1238.
103. Kocabas E, Sarikcioglu A, Aksaray N, Seydaoglu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2007; 49: 7-20.
104. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 1646-1659.

105. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 16-19.
106. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D, İçağasıoğlu D, Gültekin A, Toksoy HB, et al. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27: 63-68.
107. Ahmad AM, Ahmed Z, Khushdil A, Waqar T. Granulocyte-colony stimulating factor in neonatal sepsis with leukopenia: A prospective cohort study. *J Pak Med Assoc.* 2018; 68: 1613-1617.
108. Li Z, Yang F, Dunn S, Gross AK, Smyth SS. Platelets as immune mediators: their role in host defense responses and sepsis. *Thromb Res* 2011; 127: 184-188.
109. Taşyurt N, Olukman Ö, Çalkavur Ş, Atlıhan F, Kılıç FK, Genel F. Yenidoğan sepsisinde trombosit parametrelerinin tanısal değeri. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2012; 2: 10-17.
110. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reaktive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 138-144.
111. Yorulmaz A, Yücel M, Sert S. Yenidoğan sepsis olgularında hematolojik parametrelerin tanısal değeri. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2018; 10; 252-262.
112. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis--a systematic review. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47: 117-124.
113. Topuzoğlu S. Yenidoğan Sepsisinin Tanı ve İzleminde C-Reaktif Protein ile Prokalsitonin Değerlerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2009.
114. Mireya UA, Martí PO, Xavier KV, Cristina LO, Miguel MM, Magda CM. Nosocomial infections in paediatric and neonatal intensive care units. *J Infect* 2007; 54(3): 212-220.

115. Hacimustafaoğlu M, Çelebi S, Köksal N, Kavurt S, Özkan H, Çetinkaya M. Yenidoğan ve yenidoğan yoğun bakım servisinde hastane enfeksiyonları. *Türk Ped Arş* 2011; 46: 302-307.
116. Kawagoe JY, Segre CA, Pereira CR, Cardoso MF, Silva CV, Fukushima JT, et al. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: a 5-year prospective cohort study. *Am J Infect Control* 2001; 29: 109-114.
117. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 635-639.
118. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Israel Neonatal Network. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 218-224.
119. Wu JH, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS, Chou HC. Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan. *Pediatr Neonatol* 2009; 50: 88-95.
120. Martius JA, Roos T, Gora B, Oehler MK, Schrod L, Papadopoulos T, et al. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85(2): 151-158.
121. Babazono A, Kitajima H, Nishimaki S, Nakamura T, Shiga S, Hayakawa M, et al. Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by the Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS). *Acta Med Okayama* 2008; 62: 261-268.
122. Yılmaz E, Uraz G. *Klebsiella pneumoniae* ve *klebsiella oxytoca* bakterilerinde kombine disk yöntemi ile genişlemiş spektrumlu beta laktamazın belirlenmesi. *SAÜ. Fen Bilimleri Dergisi* 2011; 15: 41-45.
123. Dallal MMS, Khalifeh-Gholi M, Yazdi SS, Mehrani F, Hadayatpour A, Yazdi MKS. Antimicrobial resistance pattern of *Klebsiella* spp isolated from patients in Tehran, Iran *J Surg Med* 2018; 2(2): 84-86.

124. Livermore DM. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557-584.
125. Akman S. Klinik Örneklerden İzole Edilen Klebsiella Bakterilerinin İdentifikasyonu ve Enzimatik Aktivitesi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2008.
126. Nogueira KS, Higuti IH, Nascimento AJ, Terasawa LB, Olivera S, Matos AP, et al. Occurrence of extended spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae isolated from hospitalized patients in Curitiba, southern Brazil, *Braz. J Infect Dis* 2006; 10(6): 390-395.
127. Ayan M, Kuzucu C, Durmaz R, Aktas E, Cizmeci Z. Analysis of three outbreaks due to Klebsiella species in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 495-500.
128. Hakan N, Aydın M, Zenciroğlu A, Tanır G, Okumuş N. Klebsiella sepsisinin klinik özellikleri ve antibiyotik duyarlılık paterni: üçüncü düzey bir yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki 8 yıllık deneyimlerimiz. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2017; 14(3); 110–113.
129. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1151-1161.
130. European Centre for Disease Prevention and Control. "Summary of the Latest Data on Antibiotic Resistance in the European Union." 2016.
131. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA et al; NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 996-1011.

132. Strategy for the control of Antimicrobial Resistance in Ireland (SARI) Hospital Antimicrobial Stewardship Working Group, Health Protection Surveillance Centre (HSPC), Guidelines for antimicrobial stewardship in hospitals in Ireland 2009.
133. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 159-177.
134. Çiftci İH, Karakeçe E, Aşık G, Demiray T, Er H. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarında Oxa-48 ve KPC varlığının araştırılması. *Ankem Dergisi* 2013; 27: 49-54.
135. Gülay Z. Kinolonlarda direnç problem. *ANKEM Dergisi* 2002; 6: 232-237.
136. Nabarro EB, Shankar C, Pragasam AK, Mathew G, Jeyaseelan V, Veeraraghavan B, et al. Clinical and bacterial risk factors for mortality in children with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infections in India Laura. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2017; 36(6): 161-166.

7. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Elazığ ilinde doğdum. İlköğrenimimi Atatürk İlköğretim Okulu ve Bahçelievler İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi Elazığ Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Üniversite eğitimime 2007 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladım ve 2013 yılında mezun oldum. 2013-2015 yılları arasında Elazığ Karakoçan Toplum Sağlığı Merkezi'nde pratisyen hekimlik yaptıktan sonra, 2015 yılı Ağustos ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

