

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

Tez Yöneticisi
Yrd.Doç.Dr. Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR

**NEONATAL SEPSİSLİ İLERİ DERECEDE PRETERM
YENİDOĞANLARIN GERİYE DÖNÜK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Erol ÇETİNKAYA

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm Prof. Dr. Betül ACUNAŞ'a, tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR'e ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteklerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU, Prof. Dr. Betül ORHANER, Prof. Dr. Filiz TÖTÖNCÖLER, Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK, Doç. Dr. Neőe ÖZKAYIN, Doç. Dr. Rıdvan DURAN, Yrd. Doç. Dr. Yasemin KARAL, Yrd. Doç. Dr. Selman GÖKALP'e ve çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
PRETERM YENİDOĞANLAR	3
PRETERM YENİDOĞANLARIN SORUNLARI	5
NEONATAL SEPSİSİN TANIMI	13
NEONATAL SEPSİSİN EPİDEMİYOLOJİSİ	15
NEONATAL SEPSİSİN ETİYOLOJİSİ	16
NEONATAL SEPSİSİN RİSK FAKTÖRLERİ	19
NEONATAL SEPSİSİN PATOGENEZİ	22
NEONATAL SEPSİSİN KLİNİK BULGULARI	24
NEONATAL SEPSİSİN TANISI	25
NEONATAL SEPSİSİN TEDAVİSİ	31
NEONATAL SEPSİSTEN KORUNMA	35
GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
BULGULAR	44
TARTIŞMA	61
SONUÇLAR	83
ÖZET	85
SUMMARY	87
KAYNAKLAR	89
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA	: Appropriate-For-Gestational Age
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
CRP	: C-reaktif Protein
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
ÇGNS	: Çok Geç Neonatal Sepsis
DDA	: Düşük Doğum Ağırlıklı
EMR	: Erken Membran Ruptürü
ENS	: Erken Neonatal Sepsis
ETT	: Endotrakeal Tüp
GBS	: Grup B Streptokok
GNS	: Geç Neonatal Sepsis
Ig	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
IVIG	: İntravenoz İmmunglobulin
İVK	: İntraventricüler Kanama
KONS	: Koagulaz Negatif Stafilokok
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
PCT	: Procalcitonin
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PR	: Prematüre Retinopatisi
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu

SAA : Serum Amiloid A
SGA : Small-For-Gestational Age
TÜTF : Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
YYBÜ : Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal sepsis yaşamın ilk ayındaki sistemik enfeksiyon belirtileri ile karakterize klinik bir sendromdur. Yenidoğan sepsisi ortaya çıkma zamanına göre erken neonatal sepsis (ENS), geç neonatal sepsis (GNS) ve çok geç neonatal sepsis (ÇGNS) olarak ayrılır. Erken sepsis, yaşamın ilk 7 gününde ortaya çıkmasına karşın genelde doğumu izleyen ilk günlerde görülür. Geç sepsis yaşamın 7-30. günlerinde, çok geç başlangıçlı sepsis ise 30. günden sonra, bebeğin evine gidişine değin geçen sürede gelişen sepsistir (1). Bazı kaynaklar ise son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı ve aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalımlarının artmasıyla birlikte, çok geç başlangıçlı sepsisi 89. günden sonra gelişen sepsis olarak sınıflandırmıştır (2).

Neonatal sepsis tanı ve tedavisindeki bütün gelişmelere rağmen, hala yenidoğan dönemindeki ölüm ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir (3). Gelişmiş ülkelerde erken sepsisli bebeklerin %10-20 si, geç sepsisli bebeklerin % 5-10 u, çok geç sepsisli bebeklerin ise % 5 inden azı kaybedilmektedir (4). Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde erken sepsisin ölüm oranı %35, geç sepsisin ölüm oranı ise % 17-19 dur (5,6). Antibiyotiklerin kullanılmadığı yıllarda neonatal sepsisin ölüm oranı %90'ı aşarken, antibiyotiklerin kullanılması ile birlikte bu oran % 10-50'ye kadar inmiştir. Ancak neonatal sepsis sıklığı ve ölüm oranı son 10 yılda azalmamış, hatta yeni geliştirilen yaşam destek teknikleri ile pretermilerin ve diğer riskli bebeklerin yaşama olasılıklarının artması, geçmiş yıllara göre daha sık görülmesine yol açmıştır (1,7). Gelişmiş ülkelerde neonatal sepsis indisansı 1000 canlı doğumda 1-10 olarak bildirilmiştir (1,3). Yenidoğan sepsis indisansının gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere benzer veya daha yüksek bulunduğu, klinik

olarak tanı konulan neonatal sepsis oranlarının 1000 canlı doğumda 49 veya 170 kadar yüksek olabildiği rapor edilmiştir (8).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ENS gelişiminde başlıca risk faktörlerinin; pretermlik, düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığının <2500gr olması) veya çok düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığının <1500 gr olması), erken membran rüptürü (EMR), koryoamniyonit, doğum kanalının grup B streptokok (GBS) ile kolonizasyonu, üriner enfeksiyon, bakteriyel vajinit, ikiz gebelik, doğum sırasında fazla sayıda vajinal muayene yapılması, uzun süreli internal fetal monitarizasyon, erkek cinsiyet, Apgar skorunun düşük olması ve canlandırma yapılması olduğu belirlenmiştir (1,3,9).

Geç neonatal sepsis oluşumunda rol oynayan risk faktörleri ise; bebekleri yaşatmak için hastanede uygulanan sık kan alma, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon uygulamaları, santral veya periferik vasküler katater kullanımı, transkütanöz oksijenizasyon izlemi, beslenme sondası takılması ve uzun süreli parenteral beslenme gibi invaziv işlemlerin yapılmasıdır. Ayrıca antibiyotiklerin sık kullanılması dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon ve sepsis riskini artırır (1,9).

Neonatal sepsis özellikle ileri derecede preterm yenidoğanlarda önemli bir ölüm ve morbidite olup üniteler arasında risk faktörleri, etken mikroorganizmalar ve duyarlılık paternleri açısından farklılıklar söz konusudur (5-8).

Bu çalışmanın amacı ünitemizde izlenen ileri derecede preterm bebeklerdeki neonatal sepsise yol açan risk faktörlerinin, etkenlerinin, antibiyotik duyarlılıklarının, ölüm durumunun belirlenmesidir. Böylelikle daha uygun neonatal sepsisi önleme ve tedavi stratejileri oluşturulmasına katkıda bulunulacağı düşünülmektedir.

GENEL BİLGİLER

PRETERM YENİDOĞANLAR

Preterm doğum, tamamlanmış 37. gebelik haftasından önce olan doğumdur. Özel bakım gereksinimleri açısından pretermier gebelik haftalarına göre ileri derecede preterm (gebelik haftası 24-31 hafta), orta derece preterm (gebelik haftası 32-35 hafta) ve sınırda preterm (gebelik haftası 36-37 hafta) olmak üzere üç gruba ayrılır. Doğum ağırlığına göre sınıflama kullanılmaktadır. Doğum ağırlığı 2500 gramın altında olanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gramın altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gramın altında olanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak üç gruba ayrılır. Preterm doğumların çoğunluğunu (% 65-70'i) 36 haftadan büyük ve doğum ağırlığı 1500 g'dan fazla, sınırda vakalar oluşturur. Son 10 yılda neonatolojideki hızlı gelişmeler, teknik olanakların çok gelişmesi, bilgi ve deneyim birikimi ile önceleri 28 hafta olan dış ortamda yaşayabilme sınırı 24 haftaya, hatta son yıllarda 22 haftaya kadar düşürülmüştür. Bugün 500 g olarak bilinen yaşayabilme için en düşük ağırlık sınırının da daha aşağı çekilmesi olasıdır. Yardımcı üreme teknikleri ile preterm ve çoğul gebelik oranları artmıştır. Preterm doğum neonatal ölüm, morbidite ve uzun dönem sağlık sorunlarında önemli bir etkidir. Preterm doğum ile ilişkili morbidite çoğu zaman yaşamın sonraki evrelerine uzanarak önemli fiziksel, psikolojik ve ekonomik sonuçlar doğurur (10,11). YYBÜ'lerindeki bebeklerin çoğu preterm yenidoğanlardır. Beş yaş altı çocuk ölümlerinin %38'i yenidoğan dönemindedir ve preterm doğum %28'lik bir oranla en önemli yenidoğan ölüm nedenidir. Bununla birlikte preterm doğum sıklığı giderek artmaktadır. Tüm dünyada preterm doğum oranı %9,6 olarak

bildirilmiştir. Tek başına Amerika Birleşik Devletleri'nde %12,7 olup son 25 yılda preterm doğum sıklığı %36 oranında artmıştır (12).

Preterm doğumun nedenleri gebelik yaşı ve genetik-çevre etkileşimine göre değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde preterm doğumların nedeni %40-45 oranında preterm eylem, %25-40 EMR, %30-35 tıbbi gerekliliktir. Tıbbi gereklilikler sıklıkla preeklampsi, eklampsi ve intrauterin büyüme geriliğidir. Preterm eylem ve EMR'nin enfeksiyon, vasküler hastalık, stres ve uterusun aşırı gerilmesi gibi birçok nedeni olabilir (13). Preterm doğumun nedenleri Tablo 1'de görülmektedir (11).

Tablo 1. Preterm doğumun saptanabilen nedenleri (11)

Fötal	Fötal distres, çoğul gebelik, eritroblastozis fötalis, değişik nedenlerle hidrops fötalis
Plasental	Plasenta previa, ablasyo plasenta
Uterus ile ilgili	Uterus anomalileri, servikal yetmezlik
Anneyle ilgili	Preeklampsi, kronik hastalık (siyanotik kalp hastalığı, böbrek hastalığı), enfeksiyon (L. monositogenez, B grubu streptokoklar, idrar yolu enfeksiyonu, koryoamniyonit), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşının <17, >35 olması
Diğer	Erken membran rüptürü, polihidroamniyos, ilaç etkisi, düşük sosyoekonomik-kültür düzeyi

Preterm Yenidoğanın Fizyolojik Özellikleri

Pretermelerde fizyolojik hipotoni vardır. Başın gövdeye oranı normal yenidoğana kıyasla büyüktür. Fontanel geniş, göğüs duvarı yumuşak, karın gergindir. Cilt ince, jelatinöz görünümde ve bol verniks kazeoza ile örtülüdür. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı yanında vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyi fazladır. Bu nedenle ısı kaybı ve gizli su kayıpları fazla olur. Kulak kıkırdağının yapısı yumuşaktır. Küçük pretermelerde meme başında pigmentasyon genellikle yoktur veya azdır, meme başı palpe edilemez veya çapı 0,5 cm'den küçüktür. Genellikle sırtta omuz başlarında ve yüzde bol lanugo tüyleri vardır. Ayak tabanındaki enine çizgiler ve bunlar arasındaki çukurluklar gelişmemiştir. Genital organlar az gelişmiştir. Erkek çocukta testisler skrotuma inmemiş kızlarda labia majorler minörleri örtmemiştir (11).

PRETERM YENİDOĞANLARIN SORUNLARI

Preterm bebeğin sorunları immatürasyonu oranında daha sık görülen tüm sistemleri içeren sorunlardır. Bunların en önde gelenleri; respiratuvar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (PR), patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (IVK), prematüre anemisi, prematüre apnesi, hipoglisemi, hipotermi, hiperbilirubinemi ve enfeksiyonlardır (11).

Respiratuvar Distres Sendromu

Pretermlerde akciğerlerin immatüritesi ve surfaktan eksikliğine bağlı görülen, doğumdan 4-6 saat sonra ortaya çıkan solunum yetersizliği tablosudur. Sıklığı tüm yenidoğanlarda %2-3 iken, doğum ağırlığı <2500 g olanlarda %20 olarak bildirilmektedir (11,14). Pretermlik en önemli risk faktörüdür. Erkek cinsiyet, sezaryen ile doğum, asfiksi, annede diyabet, ailesel yatkınlık RDS riskini arttıran diğer nedenlerdir. RDS'de akciğerlerde oluşan diffüz atelektazi, ödem ve hücre hasarının temelinde surfaktan eksikliği yatmaktadır. Bunun nedeni azalmış üretim veya salınımdır. Sürfaktan 20. gebelik haftasında akciğer dokusunda yüksek miktarda bulunur, ancak alveol yüzeyine erişmesi çok daha sonra olur. Amniyotik sıvıda 28-32. haftalarda görülür ve genellikle 35. haftadan sonra yeterli düzeye erişir. Sürfaktan alveol yüzey gerilimini azaltır. Bunun sonucunda akciğer kompliyansı artar (11,15).

Klinik belirtiler doğumdan sonra ilk 4-6 saat içinde ortaya çıkan ve 24 saatten uzun süren taşipne, inlemeli solunum, interkostal ve sternal çekilmeler, burun kanadı solunumu, oksijen verilmediğinde siyanozun gelişmesi olarak sıralanabilir. Giderek siyanoz derinleşir, dispne artar; bunu hipotansiyon, düzensiz solunum ve apne izler. RDS postnatal 3. günde zirve yapar daha sonra iyileşme süreci başlar. İyileşme sürecinin başladığı spontan diürezin başlaması, oksijenizasyonun daha düşük basınçlarla sağlanabilmesi ile anlaşılır. RDS ile ilişkili ölüm 2-7. günler arasında görülür; genellikle hava kaçağı ve İVK ile ilişkilidir. Tanı klinik bulgular, kan gazı ve akciğer grafisi ile konur. Grafide tipik olarak ince granüler görünüm ve hava bronkogramları vardır. Daha ileri olgularda yaygın atelektazi ve buzlu cam görünümü izlenebilir (14). Gebelik yaşı 35 haftayı tamamlamadan doğum yapma riski olan tüm gebeler (erken doğum tehdidi, kanama, EMR) steroid tedavisi almalıdır. Deksametazona göre kistik periventriküler lökomalazi riski daha düşük olan betametazonun 24 saat arayla 12 mg, 2 doz olarak yapılması önerilmektedir (16). Doğum sonrası RDS tedavisi surfaktan verilmesini ve bebeğin durumuna ve gereksinimine göre dikkatle uygulanacak yardımcı

solunumu da içeren bir genel destek tedavisidir. Normal vücut ısısının sağlanması, uygun sıvı tedavisi, beslenme desteği, sepsis profilaksisi veya varsa tedavisi, PDA takibi ve tedavisi, yeterli doku perfüzyonu için gereken kan basıncının sağlanması genel destek tedavisinin ana basamaklarıdır. Respiratuvar distres sırasında akut ve geç dönemde bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunların çoğu pretermliğin komplikasyonları ile iç içedir. Hava kaçağı sendromları, sepsis, PDA, renal ve kardiyak yetmezlikler, intravenriküler-periventriküler kanama erken komplikasyonları oluştururken; BPD, PR, reaktif hava yolu hastalığı ve serebral felç geç komplikasyonlar arasında sayılabilir (17).

Patent Duktus Arteriyozus

Çocuklarda doğumsal kalp hastalıkları içinde PDA ikinci en sık anomali olarak bildirilmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda ise en sık karşılaşılan kardiyovasküler sorundur. Erken doğan bebeklerde duktusun açık kalması, bu hastaların duktal medial kas dokusunun az olması, oksijen duyarlılığının yetersizliği, endojen PGE2 üretiminin ve dilatasyon etkisinin fazla oluşu gibi pek çok faktöre bağlıdır. Fototerapi, hipokalsemi ve teofilin tedavisinin PDA sıklığında artışa sebep olduğu gözlenmiştir (11,18). Duktusun kendiliğinden kapanmaması immatürite, hipoksi veya primer yapısal bozukluğa bağlı olabilir. Term doğanlarda duktusun açık kalması yapısal bozuklukla ilişkilidir. Pretermelerde ise PDA etyolojisinde hipoksi ve immatüritenin birlikte etkinliği ön planda rol oynar. Preterm yenidoğanda PDA görülme sıklığı, gebelik yaşı ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Pretermelerde hemodinamik olarak anlamlı PDA, doğum ağırlığı 1000 g'dan az olanlarda %42, 1000-1500 g arası olanlarda %21 ve 1500-1750 g arasında olanlarda %7 oranında görülür (11). PDA, ÇDDA pretermelerde önemli bir morbidite ve ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (19). PDA tipik olarak en güçlü pulmoner odakta olmak üzere tüm prekordiyumda duyulan sistolik ejeksiyon üfürümü olarak kendini gösterir. RDS düzeldikçe pulmoner vasküler direnç azalır, üfürümün şiddeti artar ve sürekli duyulmaya başlar. Hiperdinamik prekordiyum, sıçrayıcı periferik nabızlar ve geniş nabız basıncı diğer bulgulardır. Bunu solunum bulguları olan taşipne, apne, karbondioksit retansiyonu, oksijen ihtiyacında artış, mekanik ventilasyonda basınç ihtiyacında artış izler. Preterm yenidoğanlarda PDA tanısı büyük oranda klinik bulgulara dayanır. Kesin tanı için Doppler ile birlikte ekokardiyografi gereklidir. PDA varlığında ilk yapılması gereken sıvı kısıtlamasıdır. Kalp yetersizliğinin tedavisi ve diüretik tedavisi yapılabilir. Ancak diüretik olarak furosemid prostaglandin salınımını arttırdığı için kullanılması önerilmemekte olup yerine

hidroklorotiazid tercih edilmektedir (19). Oksijenizasyonu iyileştirmek için anemi varsa düzeltilmeli, ventilatör desteği artırılmalı, 24 saat sonunda yanıt alınmazsa farmakolojik tedavi denenmelidir (11).

Farmakolojik tedavide ilk kullanılan ilaç olan indometazin % 80 etkili olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yenidoğanda kullanım için onay alınan ibuprofenin de PDA kapatmada indometazin kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ibuprofen tedavisi alanlarda NEK, gastrointestinal kanama, İVK görülme sıklığında indometazin tedavisi alanlara göre anlamlı bir fark bulunmamıştır (11,20). Farmakolojik tedavi için en uygun zaman tartışmalıdır. İki kür indometazin veya ibuprofen tedavisine yanıt alınmaması durumunda, kontrendikasyonlar nedeniyle indometazin tedavisi alamayanlarda, özellikle solunum güçlüğüne akut başlangıç sorunları düzeltilmesine karşın, solunum sorunu devam ediyor ve sürekli ventilatör desteğine gereksinim gösteriyorsa cerrahi ligasyon yapılmaktadır. Farmakolojik veya cerrahi tedavinin endikasyonu, zamanlaması konusunda araştırmalar devam etmektedir (11).

Nekrotizan Enterokolit

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki pretermilerin morbidite ve ölümlerinin en önemli gastrointestinal nedeni NEK'dir. Sıklık YYBÜ'lerine yatışların %1-5'ini oluşturur. ÇDDA bebeklerin %5-10'unda görülmektedir. Pretermlik en önemli risk faktörüdür. Gebelik yaşı azaldıkça NEK insidansı artmaktadır (11,21). Patogenezi tam aydınlatılamamıştır. Çeşitli faktörlerin (iskemi, barsak içi maddeler, enfeksiyon) mukozada yol açtığı hasara, savunma mekanizmaları immatür olan konağın verdiği abartılı yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, hipoksi ve hemodinamik dengesizliğin, barsak mukoza kanlanması ve oksijenizasyonun bozulmasına yol açarak NEK patogenezinde rol oynadığı kabul edilmiştir. Gastrointestinal sistemin olgunlaşmamış olması NEK riskini arttırdığı bilinen en önemli faktördür (11,21). Olgunlaşmama, gastrointestinal motilitenin azlığı, sindirim yeteneğinin, intestinal bariyer işlevinin ve doğal bağıışıklığın yetersiz oluşu demektir (22). Bazı araştırmacılar, NEK'in patogenezinde enfeksiyöz ajanların merkezi bir rol üstlendiklerini ve NEK'in, normal veya hasar görmüş bağırsağı tutan bir enfeksiyöz hastalık olduğunu, çeşitli bakterilerin ve virüslerin bu hastalıkta öncelikli ajanlar olduğunu ileri sürmüşlerdir (21). NEK patogenezinin sorumlu başlıca mikroorganizmalar; *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), koagülaz negatif stafilokoklar (KONS), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), *Clostridium perfringens*,

Enterobakter ve Pseudomonas aureginosa (P. aureginosa), rotavirüs ve coronavirüs'tür (11,23,24). Anne sütüyle beslenme, düşük dozlarda başlama ve yavaş arttırılmasının NEK gelişme sıklığını azaltabileceği bildirilmiştir (22). NEK genellikle doğum sonrası ilk iki haftada gelişir. Pretermlerde bu süre üç aya kadar uzayabilir. Başlangıç zamanı gebelik yaşıyla ters orantılıdır (11).

Klinik belirti ve bulguların sistemik ve intestinal olmak üzere iki ana başlık altında toplanması ve radyolojik bulguların bunlara eklenmesi ile tedavi planının yapılmasına olanak veren NEK evrelemesinden hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede faydalanılır (25) (Tablo 2).

Tablo 2. Nekrotizan enterokolit evrelemesi (25)

EVRE	Sistemik bulgular	İntestinal Bulgular	Radyolojik Bulgular	Tedavi
Evre IA (NEK şüphesi)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Belirgin residü, hafif distansiyon, bulantı, kusma, gaitada gizli kan	Normal veya hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre IB (NEK şüphesi)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Rektumdan açık kırmızı kanama	Normal veya hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre IIA (Kesin NEK)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Hafif distansiyon Gaitada gizli kan Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatosis intestinalis	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 7-10 gün
Evre IIB (Kesin NEK)	Isı dengesizliği, apne, bradikardi, letarji, hafif metabolik asidoz, hafif trombositopeni	Belirgin residü Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet veya sağ-alt kadranda kitle	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün, Asidoz için bikarbonat
Evre IIIA (İleri NEK)	Hipotansiyon Belirgin apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK Nötropeni	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Asidoz için bikarbonat, 200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar
Evre IIIB (İleri NEK)	Hipotansiyon Belirgin apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK Nötropeni	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitoneum	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Asidoz için bikarbonat-200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar Cerrahi tedavi

NEK: Nekrotizan Enterokolit **DİK:** Dissemine intravasküler koagülasyon.

İntraventriküler Kanama

Germinal matriks damarlarının olgunlaşma eksikliği ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır. İVK'lı olguların %80'inde ependim boyunca (lateral ventrikül tabanı) ve ventrikül içerisinde de kanama ortaya çıkmaktadır (26). Doğum ağırlığı 500-750 g arasında doğanlarda %60-70, 1000-1500 g arası pretermelerde %10-20 oranında görülür. Germinal matriks kanaması doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile ters orantılıdır (11,27). İVK nadiren doğumda görülür. Olguların %80-90'ı doğumla postnatal 3.gün arasında, %50'si ise ilk gün gerçekleşir (26). Hipoksi, solunum güçlüğü sendromu, pnömotoraks, ventilatör tedavisi, ani volüm değişiklikleri, konvülziyon, basıncı yüksek trakeal aspirasyon gibi durumlar germinal matriks damarlarının kanamasını kolaylaştırır. Klinik tablo çok değişken olabilir. Ağır şekilde ani bozulma olur; derin koma, solunum düzensizlikleri, konvülziyonlar, hipotoni olabilir. Bu sırada bebeğin hematokritinde düşme, fontanelde bombeleşme olur. Bradikardi, hipotansiyon ve ısı dengesizlikleri gelişebilir. İVK'sı olan pretermelerin %25-50'sinde belirgin bir klinik bulgu olmayabilir. En değerli bulgu hematokrit düzeyinde düşmedir. Ultrasonografi en kolay tanı aracı olup, riskli bebeklerde 24. saatte yapılmalı ve yedinci günde mutlaka tekrar edilmelidir. Prognoz kanamanın büyüklüğü ile ilişkilidir. Ciddi İVK'da ölüm oranı %50'ye yakın olup, hidrosefali gelişimi %80'e varmaktadır (11,28) 1978 yılında Papile'nin bilgisayarlı tomografi kullanarak yaptığı evreleme Tablo 3'de gösterilmiştir (29).

Tablo 3. Papile'in İntraventriküler kanama evrelemesi (29)

Evre 1	Germinal matriks kanaması
Evre 2	Kanamanın lateral ventrikülün %50'sinden azını doldurması
Evre 3	Kanamanın lateral ventrikülü doldurup genişletmesi
Evre 4	İntraparenkimal kanama

İntraventriküler kanama olgularının %25'ünde ilerleyici kanama hidrosefali, diğer %25'ünde ise ilerleyici olmayan parenkim kaybına bağlı hidrosefali görülür. İVK tedavisi destek tedavisi olup öncelikli amaç İVK'dan korumak olmalıdır. Bu nedenle en önemli koruma preterm doğumların önlenmesiyle olacaktır (30).

Bronkopulmoner Displazi

Günümüzde pretermelerin kronik akciğer hastalığını tanımlarken BPD terimi kullanılmaktadır. Geleneksel olarak BPD, postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığı

olarak tanımlanmıştır. BPD sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılıdır. Bu tanıma göre BPD sıklığı ÇDDA pretermelerde %10, ADDA olanlarda %40 olarak bildirilmiştir (22,31). Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri “National Institute of Health” tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayınlanan ölçütlere dayanmaktadır (Tablo 4) (32).

Tablo 4. Bronkopulmoner displazinin tanı ölçütleri (32)

Gebelik yaşı	≤32 hafta	≥32 hafta
Tanı zamanı: En az 28 gün %21’den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. Haftada veya taburcu edilirken	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken
HAFİF BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok
ORTA BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30’dan az	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30’dan az
ŞİDDETLİ BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP

BPD: Bronkopulmoner displazi, **NCPAP:** Nazal CPAP “Continuous Positive Airway Pressure”, **PPV:** Positive pressure ventilation.

Bronkopulmoner displazi olgularının 2/3’ü doğum ağırlığı <1000 g ve gebelik haftası <28 hafta olan pretermelerdir (22). Klinik olarak obstrüktif akciğer hastalığı bulguları vardır. Bronkospazm atakları olabilir. Hipoksemi ve hiperkarbiyle, metabolik olarak kompanse solunumsal asidozla seyreder. Ağır olgularda pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği gelişebilir. Tedavi yöntemleri arasında oksijen ve mekanik ventilatör desteği, sıvı kısıtlaması, yeterli kalorinin sağlanması, diüretikler, bronkodilatatör ilaçlar ve kortikosteroidler sayılabilir (32,16). Korunmada en önemli faktör pretermliğin ve RDS nin önlenmesidir. Antenatal steroid ve postnatal sürfaktan kullanımı, daha iyi ventilasyon yöntemlerinin uygulanması ve daha iyi bakım ile ölüm ve BPD’nin şiddeti azalmıştır (31,33).

Prematüre Retinopatisi

Preterm bebeklerde retinal kan damarlarının gelişmemişliği ve oksijen tedavisi nedeniyle oluşan ciddi bir göz hastalığıdır. PR görülme sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (11).

Prematüre retinopatisi etyolojisinde; retinal damarların gelişmemişliği, oksijen, ağır sepsis, hipo-hiperkapni, hipoksi, asidoz, tekrarlayan apne, İVK, BPD, PDA, hızlı yapılan kan değişimi veya kan transfüzyonlarının rolü vardır. Damarlanmanın henüz tamamlanmadığı preterm bebeklerin retinasında oksijen tedavisi verilmek zorunda kalanlarda vazokonstriksiyon ve kalıcı kapiller tıkanıklığa neden olur. Vazokonstriksiyon devam ederse geri dönüşümsüz hale gelir. Hipoksiye yanıt olarak “vascular endothelial growth factor” salgılanır ve damarlanma artar. Artan damarlanma ile vitreusa ulaşan yeni damarlar meydana gelir. Sonunda retinal ayrışma ve körlük gelişir (11,34).

Uluslararası PR sınıflamasına göre; Evre I’de demarkasyon hattı vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayırır, Evre II’de demarkasyon hattının vitreus içine doğru hafif bir kabarıklık gösterir, Evre III’de kabartıyla beraber ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon görülür, Evre IV’te neovaskülerizasyonun vitreus içine ilerler, fibrozis ve skar oluşur ve subtotal retina dekolmanı gelişir, Evre V’te ise total retina dekolmanı görülür. Artı hastalıkta ise kabartının arkasındaki damarlarda kıvrılma ve dilatasyon görülür (35).

PR gelişme riski nedeniyle doğum ağırlığı 1500 g’ dan az, gebelik haftası 34 haftadan özellikle 32 haftadan küçük olan tüm preterm’lerin 4-6. haftalarda tarama muayeneleri yapılmalıdır (11).

Apne ve Bradikardi

Apne, 15-20 saniyeden uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı <100/dk) ve/veya hipoksemi ($PaO_2 < 50\text{mmHg}$ veya $SaO_2 < \%85$) ile birlikte olan hava girişinin durması durumudur (11). Preterm bebeklerde solunum merkezinin baskılanmasına (hipoglisemi, menenjit, ilaç etkisi, perfüzyon bozukluğu) ya da ventilasyon bozukluğuna (solunum güçlüğü sendromu, pnömoni, fetal dolaşımın devam etmesi) yol açan birçok durumlarda apne kolaylıkla görülebilir. Bunların dışında belirli bir nedene bağlı olmayan apne, prematürenin idiyopatik apnesi olarak tanımlanır. Term yenidoğanlar hipoksiye hiperventilasyon ile yanıt verir. Oysa küçük preterm’lerde hipoksi apneye yol açabilir. Apne patogeneze göre santral, obstrüktif ve mikst tip olmak üzere üç şekilde görülebilir. Obstrüktif apne preterm’lerde ağız ve burun boşluğundaki salgılara, boyun pozisyonuna, gastroözofageal reflüye bağlı gelişebilir ve %10-20 oranında görülür. Santral apne immatüriteye bağlı olarak solunum merkezinin yeteri kadar uyarılamamasına bağlı oluşur. Genellikle ekspiriyum sonunda görülür. Mikst tip ise en sık görülen şeklidir (27). Preterm’lerde apne nedenleri: Asfiksi, İVK, konvülziyon, ilaç etkisi, malformasyonlar, üst hava yolları obstrüksiyonu, RDS, pnömoni, pnömotoraks, kalp

yetmezliği, anemi, hipotansiyon, Şok, hipoglisemi, hipokalsemi, hipo-hipernatremi, hiperamonyemi, organik asidemi, hipo-hipertermi, sepsis, menenjit, NEK, Respiratuar sinsityal virüs enfeksiyonu, gastroözofageal reflü ve gastrik perforasyondur (11).

Prematüre apnesi genellikle yaşamın 2-7. günleri arasında ortaya çıkar. Sorunsuz görünen bir pretermde ikinci haftadan sonra baŐlayan apne altta yatan ciddi bir hastalığa bağlı olabilir. Sık ve ağır bradikardinin eşlik ettiği apne serebral dolaşım bozukluğuna neden olabilir (11).

Hiperbilirubinemi

Preterm bebeklerde eritrosit ömrünün kısa oluşu, kanamalar, karaciğer enzim yetersizlikleri, enterohepatik dolaşımın artması ve kan grubu uyumsuzlukları sebebiyle serum bilirubin düzeyi sıklıkla yükselir (36). Bütün bu etkenler pretermelerde daha belirgindir; bu nedenle indirekt hiperbilirubinemi sıklığı ve bilirubin ensefalopatisi yönünden riski yüksektir. Pretermelerde fototerapi ve kan değişimi gerektiren bilirubin düzeyleri daha düşüktür; gebelik yaşı ve doğum ağırlığına göre farklı belirlenmiştir. Pretermliğe bağlı fizyolojik hiperbilirubinemi genellikle 3-4. günde başlar, 5-7. günde tepe yapar, 8-12 günde kaybolur. Son yıllarda pretermeler için fizyolojik sarılık terimi pek tercih edilmemektedir. Bunun nedeni 10 mg/dl gibi düşük değerlerde bile ensefalopati geliŐebilmesidir. Doğum ağırlığı 1500 g'dan küçük pretermelerde bilirubin düzeyinin 15mg/dl'den yüksek olmasının sensorinöronal sağırlığa yol açaabileceği gösterilmiştir (11,36).

Prematüre Anemisi

Prematüre anemisi genellikle gebelik yaşı <32 hafta pretermelerde 3-12. haftada ortaya çıkan düşük eritropoetin konsantrasyonu ile birlikte olan normositik, normokrom anemi olarak tanımlanır (37). Prematüre anemisi; eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, düşük demir depoları, laboratuar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme ve eritropoetin eksikliği nedeniyle gelişmektedir (27). Fötal hayatta eritropoetin temel kaynağı karaciğerdir ve hipoksiye karşı karaciğerin oksijen sensörleri nispeten duyarsız olduğundan preterm yenidoğanlarda eritropoetin cevabı yetersizdir. Fizyolojik anemi tanısı; yavaş yavaş düŐen hemoglobin düzeyi, normokrom normositik ve tamamen normal bir eritrosit morfolojisi, hafif düşük retikülosit (%0,2) ve çekirdekli eritrositlerin olmamasıyla konulabilir (11,38). Prematüre anemisi demir, folat, E vitamini veya başka besinsel desteklerle düzelmez. Üç-altıncı aylarda kendiliğinden düzelebilir. Prematüre anemisinin ağırlık derecesi ve eritrosit transfüzyon gereksinimi bazı önlemlerle

azaltılabilir. Bunların ilki, kan testlerinin uygun bir şekilde ve en az kan örneği gerektiren yöntemlerle yapılarak iyatrojenik kan kaybının azaltılmasıdır. Diğer önlem tüm pretermlere postnatal 4-6 haftadan başlayarak demir (3 mg/kg/gün) veya demirden zengin formül sütler verilmesi ve folik asit desteği (50 microgram/gün) yapılmasıdır. Bir başka önlemden gerektiğinde uygun dozlarda eritropoetin kullanımıdır (37).

Hipoglisemi

Neonatal hipogliseminin kesin tanımı üzerine bir fikir birliği yoktur. Yenidoğanın ilk 24 saatinde plazma glukoz değerinin bulgu vermeyen yenidoğanlar için < 40 mg/dl bulgu geliştiren yenidoğanlar için < 45 mg/dl olması, 24 saatten büyük yenidoğanlarda ise plazma glukoz değerinin < 50 mg/dl olması olarak tanımlanır (39). Preterm yenidoğanlarda glikojen depolarının, kas kitlesinin, yağ tabakasının az olması, glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeni ile term yenidoğanlara göre hipoglisemi daha sıktır (27).

Hipotermi

Preterm yenidoğanlar, vücut ağırlıklarına oranla vücut yüzeyinin geniş olması, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depolarının yetersiz olması nedeniyle term bebeklere göre hipotermiye daha çok eğilimlidirler. Hipotermiye ikincil olarak; hipoksi, şok, hipoglisemi, apne, metabolik asidoz, pıhtılaşma mekanizmasında bozulma ve İVK gelişebilir. Bu nedenle vücut ısılarını korumak için pretermilerin çoğu zaman küvözde bakılmaları gerekir (11,27).

NEONATAL SEPSİSİN TANIMI

Yenidoğan döneminde enfeksiyonlar en önde gelen morbidite ve ölüm nedenini oluşturur. Neonatal sepsis yaşamın ilk ayında meydana gelen, bakteriyemi ve sistemik enfeksiyon bulgularıyla özgün bir hastalıktır (1,40). Klinik belirtileri özgün olmadığı için erken tanı ve tedavi önem kazanmaktadır. Tanı amacıyla yapılan kan kültürlerinin güvenilirliği sınırlı ve sonuçların elde edilmesi zaman alıcıdır. Bunların yanında anneye doğumdan önce antibiyotik verilmesi, kültür alınmadan önce bebeğe antibiyotik başlanmış olması, alınan kanın yetersiz olması, alınan kandaki bakteri yoğunluğunun düşük olması gibi faktörler; kültürle tanı koyarken sonuçları yanlış yönde etkilemektedir (3,41).

Yenidoğanda enfeksiyon görülme oranının diğer yaş gruplarına göre fazla olmasında immun sistemin gelişmemişliğinin büyük rolü vardır. Fötüs, intrauterin ortamda steril halde bulunur. Fötüs, amnion kesesi membranının yırtılmasıyla birlikte mikroorganizmalarla

karşılır. Öncelikle karşılaşılan mikroorganizmalar anne kaynaklı iken daha sonra çevreden kaynaklanır. Yenidoğanın derisi ince ve zayıftır bu yüzden kolaylıkla hasara uğrayabilir ve enfekte olabilir. Göbek kordonu da doğum sonrası nekrotik bir durumda bulunduğu için mikroorganizmaların yaşaması ve çoğalmasına elverişli bir ortam oluşturur. Yenidoğana uygulanan invaziv girişimler de enfeksiyon gelişimini kolaylaştırır (42).

Neonatal sepsis doğum sonrası başlangıç zamanına göre erken (ilk 6 gün), geç (7-30 gün), çok geç (1. aydan sonra) başlangıçlı neonatal sepsis olarak üçe ayrılır. Bazı kaynaklarda yaşamın ilk 3 gününde gelişen sepsis çok erken başlangıçlı sepsis olarak adlandırılmaktadır (1,4,43). Tablo 5’de neonatal sepsisin başlangıç yaşına göre sınıflaması verilmiştir (1).

Tablo 5. Neonatal sepsisin başlangıç yaşına göre özellikleri (1)

Özellikleri	Erken başlangıçlı	Geç başlangıçlı	Çok geç başlangıçlı
Başlangıç yaşı	Doğumdan sonra ilk 7 gün genellikle < 72 saat	7-30 gün arası	30 günden sonra
Maternal komplikasyonlar	Yaygın	Nadir	Değişken
Prematürite sıklığı	Sık	Değişken	Olağan
Organizmanın kaynağı	Anne genital sistemi	Anne genital sistemi / çevre	Çevre / topluluk
Görünme alanı / etkilediği sistem	Çoklu sistem	Çoklu sistem veya tek bir sistem	Çoklu sistem veya tek bir sistem
Görülme yeri	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi, toplum	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi, toplum	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi, toplum

Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Fulminan seyirli bir çoklu sistem hastalığı olarak ilk günlerde ortaya çıkar. ENS’nin oluşumunda genellikle doğuma ait komplikasyonlar rol oynar. Sorumlu patojen büyük ölçüde doğum kanalından kazanılır ve çoklu organ tutulumuna yol açar (1,4). Oluşan enfeksiyon ya doğrudan fötüsü etkiler ya da erken doğum gibi komplikasyonların oluşmasına yol açar. Etken mikroorganizmalar fötüse transplasental veya assendan yolla bulaşır. Ayrıca doğum sırasında fötüsün annenin genital salgıları veya kanı ile karşılaşması ile de bulaşma olabilir (42). ENS’nin başlıca risk faktörleri; doğum eyleminin erken başlaması, düşük doğum ağırlığı, peripartum ateş, EMR, koryoamniyonit, doğum kanalında GBS kolonizasyonu ve doğum travmaları olarak sıralanabilir (1,4). Neonatal sepsise neden olan birden çok risk faktörünün olması sepsis görülme olasılığını daha da artırır. Ölüm oranı %10-50 dir (44).

Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Birinci haftadan sonra görülür. Etken olan mikroorganizma doğum kanalından, hastaneden veya toplumdan bulaşabilir. Etken sıklıkla doğumdan sonra insanlarla temas veya kontamine materyal ve aletlerden geçer. GNS oluşmasındaki başlıca risk faktörleri; bebekleri yaşatmak için hastanede yapılan işlemlerdir. GNS hem tek bir sistemi hem de çoklu sistemi ilgilendiren organ tutulumu ile seyreder. Ölüm oranı %10-20 kadardır (1,4,9).

Çok Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Otuzuncu günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişen sepsisi ifade eder. Etken olan mikroorganizmalar hastane kaynaklıdır. Başlıca risk faktörleri kateter, ileri derecede pretermlik, BPD, konjenital anomali ve antibiyotik kullanımınıdır. Ölüm oranı < % 5'tir (4,9).

NEONATAL SEPSİSİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Neonatal sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında değişmektedir (45). Gelişmekte olan ülkelerde klinik olarak tanı konulmuş sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 49-170 arasında değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde, ölüm oranı erken sepsiste % 10-20, geç sepsiste % 5-10, çok geç sepsiste % 5'tir. ÇDDA'lı pretermelerde erken sepsis % 35, geç sepsiste %17-19'dur. Neonatal sepsisin ölüm oranı genel olarak %10-50 arasında değişir (1,43). Ülkeler arasında GBS'nin ENS etkeni olarak farklı sıklıkta görülmesinin, gebelerde vajina kolonizasyonu oranı, antikor düzeyi ya da suş virulansı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde gebelerin % 15-40'ında vajina, rektum ya da rektum-vajina GBS kolonizasyonu bildirilmiştir. Ülkemizde bu sıklık % 2-7 olarak bulunmuştur. Gelişmiş ülkelerde vajina ve rektum kültürlerinde GBS üretilen gebelere doğum eyleminde penisilin ya da ampisilin uygulanması, GBS nedenli ENS olasılığını önemli oranda azalmasına karşın, bu uygulama GBS etkenli GNS'yi önlemede ise etkisizdir (43).

NEONATAL SEPSİSİN ETİYOLOJİSİ

Neonatal sepsis sıklığı; zaman, coğrafi bölge, yenidoğan ünitesinin özellikleri gibi etkenlere göre değişkenlik gösterir.

Erken neonatal sepsise en sık neden olan patojenler GBS ve *E. coli*'dir (1, 46,47). Bu bakteriler genellikle annenin vajinal ve/veya rektal florasyndan kazanılır. Grup A, C ve G streptokoklar, *Streptococcus viridans*, enterokoklar, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* (*L.monocytogenes*) daha az görülen etkenlerdir. *S. aureus*,

klebsiella ve enterobakter türleri, koagülaz negatif stafilokoklar erken sepsisin nadir etkenleri arasında bulunurlar (4,46).

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde neonatal sepsisin en büyük nedeni Gram negatif mikroorganizmalar iken, 1980 ve 1990'larda KONS en büyük grubu oluşturmuştur. KONS'lar cilt ve mukozaların normal florasında bulunur ve preterm yenidoğanlarda hastane kaynaklı sepsisin en büyük nedenidirler. 1990'lı yıllarda yapılan çok merkezli çalışmalarda en sık rastlanan etken olarak KONS saptanmıştır. Bu durum kommensal olan KONS'ların virulanslarındaki değişikliğe değil, gebelik yaşları ve doğum ağırlığı düşük riskli popülasyonun artmasına bağlanmaktadır (4). Gelişmekte olan ülkelerde ise erken sepsiste en fazla izole edilen patojenin klebsiella türleri olduğu, bunu *S. aureus* ve *E. coli*'nin izlediği, GBS'lerin oranının daha düşük bulunduğu, erken sepsiste Gram negatif bakterilerin Gram pozitif bakterilere oranının 2:1 bulunduğu bildirilmiştir. Çok erken sepsis tanısı almış yenidoğan bebekler ayrıca incelendiğinde yine en sık saptanan organizmanın klebsiella türleri olduğu, bunu *S. aureus*, GBS ve *E. coli*'nin takip ettiği ve çok erken sepsiste Gram negatif bakterilerin Gram pozitif bakterilere oranının 1,4/1 bulunduğu belirtilmiştir (48). Gelişmekte olan ülkelerde erken sepsis etkeni olarak Gram negatif bakterilerin ön planda olması bunların büyük kısmının doğum sırasında annenin vajinal florasından kazanılmasından çok doğumda ve doğum sonrasında hijyeni olmayan uygulamalar nedeniyle çevreden (hastane veya toplumdaki) kazanılmış olabileceğini düşündürmektedir. GBS'lerin erken sepsis etkeni olarak görülme sıklıklarının ülkeler arasında farklılık göstermesinde gebe kadınların vajinal kolonizasyon oranlarının veya antikor düzeylerinin farklı olmasının, kültür farklılıklarının ve suşların virulansının etkili olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde gebe kadınların %15-40'ında vajinal, rektal veya rektovajinal GBS kolonizasyonu olduğu bildirilmiştir (49). Ülkemizde ise gebelerde GBS kolonizasyon oranları %2-7 bulunmuş olup, gelişmiş ülkelerde bildirilenlerin aksine ülkemizde erken sepsiste en sık görülen patojenler arasında GBS bulunmamaktadır. Ülkemizde en sık etken Gram negatif enterik basillerdir bunu stafilokoklar izler (7,50). Gelişmiş ülkelerde vajinal ve rektal kültürlerinde GBS kolonizasyonu saptanan gebe kadınlara intrapartum antibiyotik (penisilin veya ampisilin) profilaksisi uygulanmasının GBS'ler ile gelişen erken sepsis riskini dramatik olarak azalttığı saptanmıştır. İntrapartum profilaksinin geç başlangıçlı GBS hastalığını önleyici etkisi yoktur (9,51).

Koagülaz negatif stafilokoklar geç sepsisin en sık görülen etkenidir. *S. aureus* ve enterokoklar geç sepsisin başlıca etkenlerindedir. Klebsiella, pseudomonas ve enterobakter

türleri gibi Gram negatif bakteriler, GBS'ler, *L.monocytogenes*, kandida ve aspergillus geç sepsise neden olabilir (3,4). Ülkemizde de geç sepsiste en sık izole edilen patojen KONS'tur (52). Geç sepsisin azaltılmasının başlıca yolu nozokomiyal enfeksiyonların kontrolü ve önlenmesidir. Çok geç sepsis genellikle doğumdan sonra uzun süre hastanede tedavi görmüş preterm ve ÇDDA bebeklerde görülür, enfeksiyon hastaneden ve nadiren toplumdan kazanılır (46). Erken ve geç neonatal sepsis ile ilişkili mikroorganizmalar tablo 6'de gösterilmiş (53).

Tablo 6. Erken ve geç neonatal sepsisle ilişkili mikroorganizmalar (53)

Erken başlangıçlı sepsis	Geç başlangıçlı sepsis
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Grup B streptokok</i> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Listeria monocytogenes</i> • Diğer streptokok türleri (<i>Streptokokus pyogenes</i>, <i>Streptokokus viridans</i>, <i>Streptokokus pneumoniae</i>) • <i>Enterokokus</i> • Tiplendirilemeyen <i>Hemofilus influenza</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Koagulaz negatif stafilokok</i> • <i>Stafilokokus aureus</i> • <i>Enterokokus</i> • İlaça dayanıklı Gram negatifler (<i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Enterobakter</i>, <i>Sitrobakter</i>, <i>Serratia</i>) • <i>Kandida</i>

Grup B streptokoklar

Grup B streptokok yaklaşık son 40 yıl için yenidoğanlarda invazif hastalığa en sık neden olan organizma olmuştur. GBS immünokimyasal olarak kapsüler polisakaridlerine göre 9 tipi karakterize edilmiştir. Sıklıkla sağlıklı kadın ve erkeklerin %30 kadarının alt genital ve gastrointestinal yollarında ve yenidoğanların üst solunum yolları ile alt gastrointestinal yollarında bulunmaktadır. Bu organizma aynı zamanda kan, peritoneal sıvılar, beyin omurilik sıvısı (BOS) , dışkı, idrar, serviks, vajina, boğaz, cilt, eklemler, kemikler ve yaralar gibi çeşitli vücut sıvıları ve bölgelerinden de izole edilmiştir. GBS'nin neden olduğu ENS'in ölüm oranı % 3 olarak hesaplanmaktadır (2,53).

Grup A streptokoklar

Yüzyıllar boyunca gebe kadınlarda ve onların bebeklerinde streptokokkal sepsis ve obstetrik enfeksiyonlar önemli morbidite ve ölüm nedenlerinden kabul edilmiştir. Grup A Streptokoklar, artık neonatal sepsisin nadir bir nedenidir, ancak doğum odası salgınlarında nadiren görülmektedir (2).

Enterokoklar

Enterococcus faecalis, yenidoğanlarda grup D streptokokal sepsisin en yaygın nedeni olup, daha az sayıdaki olgu *Enterococcus faecium*'dan kaynaklanmaktadır. Çoğu durumda yenidoğanlarda enterokokkal sepsisin klinik bulguları diğer ENS etiyojilerine benzer. Solunum zorluğu, septisemi apne, bradikardi, şok, solunum yetmezliği ya da diğer hastalık belirtileri şeklinde görülebilir. Menenjit ve idrar yolu enfeksiyonu da oluşabilir. Son zamanlarda hastanede yatan, genellikle preterm yenidoğanlarda önemli bir patojen olarak vankomisine dirençli enterokoklar ortaya çıkmıştır (2).

Stafilokoklar

Stafilokoklar, yüzyıllardır yenidoğanlarda GNS önemli bir nedeni olmuştur. Son zamanlarda metisiline dirençli *s. aureus* (MRSA), YYBÜ'de geç başlangıçlı sepsisin önemli bir patojeni olarak görülmektedir. *S. aureus*'a bağlı geç başlangıçlı enfeksiyonu bulunan bebekler en çok solunum zorlukları, vücut ısısındaki değişiklikler ve yetersiz perfüzyonla karakterize septik şokla başvurabilirler. ÇDDA ve ADDA bebeklerde sağkalımın artmasıyla KONS'lar, GNS'ye yol açan önemli patojenler olmaya başlamıştır. Pretermelerde bu kommensal organizma ile enfeksiyon riski, immun sistemlerinin gelişmemiş olması ve zayıf deri bütünlüğünü daha da tehlikeye sokan invaziv girişimlerden dolayı olmaktadır. Her ne kadar KONS deri üzerinde mevcut ise ve genellikle immün kompetan bireylerde kontaminasyon olarak düşünülmemekte ise de preterm bebek ya da vasküler kateterleri bulunanlarda bu organizmanın kandan izole edilmesi enfeksiyon göstergesidir. Koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonunda ölüm oranı yaklaşık %5'tir (2).

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes her yerde bulunan bir organizma olup zoonozun önemli bir nedenidir. Listeriaya maruz kalan insanların çoğu hastalığa yakalanmaz, ancak maternal enfeksiyon düşük ya da ölü doğuma yol açabilir ve yenidoğanlar erken ya da geç başlangıçlı sepsis veya menenjite yakalanabilir. Gebe kadınlarda enfeksiyon en çok üçüncü trimesterde meydana gelir ve grip benzeri semptomları olur. Perinatal listeriaz olgularının yaklaşık %22'sinde ölü doğum ya da neonatal ölümlerle sonuçlanır. Erken başlangıçlı listeriazlı bebeklerde preterm doğum, pnömoni ve septisemi yaygındır. Koryoamniyonit ve kahverengi renkte amniyotik sıvı oluşabilir. Listerianın neden olduğu GNS erken başlangıçlı formdan daha az yaygındır, ancak genellikle zamanında doğan bebeklerde perinatal dönemde oluşur ve

menenjitte sonuçlanır. Bozulmuş hücrel immün yetmezliği olan hastalar, listerioz gelişimi için en fazla risk taşıyanlardır (2,53).

Escherichia coli

Bebeklerin çoğu doğum sırasında ya da hemen öncesinde alt gastrointestinal ya da solunum yollarındaki enterik basillerle kolonize olurlar. *E. coli*'nin kompleks bir antijenik yapısı vardır. İnsanlardaki kommensal türlerin genetik çeşitliliğine rağmen yenidoğanlarda sınırlı sayıda tür patolojiye neden olmaktadır. K1 kapsüler polisakkarid antijenli *E. coli* türleri, sepsisli olguların %40 ile menenjitli olguların %80'inden sorumludur (2,53).

Kandida enfeksiyonları

Yenidoğan döneminde sıklıkla görülen mantar enfeksiyonları arasında en sık karşılaşılan etken *C.albicans* olup, bunu *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* ve diğer kandida türleri izlemektedir. Kandida enfeksiyonlarının gelişiminde birçok risk faktörü olduğu bilinmektedir. Özellikle 1500 g altında doğan, hastanede uzun süre yatan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, kateterizasyon yapılan, parenteral nutrisyon ve lipid solüsyonlarını kullanan hastalarda çok görülür. Amfoterisin B, neonatal sistemik kandidiazislerde ilk tedavi seçeneği olmasına rağmen, ucuz ve yan etkilerinin daha az olması nedeniyle başlangıç tedavisi olarak çoğu hekim tarafından flukanazol tercih edilmektedir (54).

NEONATAL SEPSİSİN RİSK FAKTÖRLERİ

Anne ile İlgili Risk Faktörleri

Annenin gebelik öncesi kronik bir hastalığının bulunması, anne yaşının 18 yaşından küçük veya 40 yaşından büyük olması sepsis olasılığını normale göre arttırmaktadır (1). Düşük sosyoekonomik düzey preterm doğuma neden olduğu gibi sepsis için de bir risk faktörüdür. Obstetrik komplikasyonlar ENS için büyük risk oluşturur. Madde kullanımını ve diğer çevresel etkenler anatomik defekt riskini arttırmasının yanında GNS için de risk oluşturur. Ayrıca annenin tedavi edilmemiş üriner sistem, vajinal, servikal enfeksiyon gibi fokal enfeksiyonları yenidoğanda enfeksiyon riskini arttıran faktörlerdendir (1,42). Annede belirgin olarak enfeksiyon bulgusunun olması pretermelerde daha sık olmak üzere sepsis riskini arttırmaktadır. Ayrıca Apgar skorunun < 6 olması durumunda da sepsis riski % 3-4 olarak bulunmuştur (42). Yenidoğana doğum sırasında forseps uygulanması, annede

asemptomatik bakteriüri olması, doğum travmaları, antepartum kanama (1. ve 2. trimestr), çoğul gebelik (özellikle ilk doğan çocukta doğum kanalındaki mikroorganizmalarla temas ettiği için daha sık), polihidramnios, annenin sigara ve alkol alışkanlığının olması belirli oranlarda sepsis riskini arttırmaktadır (1,42). Antenatal steroid kullanımının sepsis gelişim riski üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda, enfeksiyon riskini değiştirmediğinin gösterilmesine rağmen, bazı çalışmalarda ise özellikle GNS riskini artırdığı gösterilmiştir (55). Bununla beraber antenatal steroidlerin pretermeleri; solunum problemleri, RDS, BPD, İVK gibi önemli sorunlardan koruduğu göz önünde bulundurulduğunda, erken doğumda kullanılması hayati öneme sahiptir. Otuz dördüncü gebelik haftasından sonra ise steroid kullanımının etkileri azaldığından, sadece akciğer immaturitesinin kanıtlandığı vakalarda kullanılması enfeksiyon açısından koruyucu olabilir (56).

Bebeğe Ait Risk Faktörleri

Hem erken, hem geç sepsis için en önemli risk faktörü düşük doğum ağırlığı ve prematürelittir. Preterm bebeklerdeki risk normal term olarak doğan yenidoğanlara göre 3-10 kat daha fazladır (50).

Doęum ağırlığı 1500 g altındaki bebeklerdeki sepsis riski term olarak doğan bebeğe göre 25 kat daha fazladır. Ayrıca bu hastalarda ölüm oranı 4 kat artmaktadır (42). 2500 g'ın üstünde doğan bebeklerde ölüm oranı %3 iken ADDA bebeklerdeki ölüm oranı % 90'lara kadar ulaşmaktadır. Çünkü yenidoğanın immun sistemi erişkinlerle kıyaslandığında hem sayısal hem fonksiyonel olarak zayıftır (57). Hücresel, humoral, kompleman, makrofaj/fagosit sistemlerinden oluşan immün sistem yenidoğanda özellikle pretermelerde tam olarak gelişmemiştir. Yenidoğanın cinsiyetinin erkek olması sepsis görölme sıklığını 4 kat kadar arttırmaktadır (58). Bunun nedeni tam olarak bilinmese de, X kromozomu üzerinde bulunan ve timusun fonksiyonunu ve immunglobulin sentezini düzenleyen bir gen üzerinde durulmaktadır. Kızlarda bu gen çift olarak bulunduğundan enfeksiyona karşı korunmanın olduğu, enfeksiyon görölme sıklığının azaldığı öne sürölmektedir (42). Aspleni, doğumsal immün defektler, idrar yollarında obstrüksiyona yol ačan doğumsal bozukluklar, nöral tüp defektleri, bazı metabolik hastalıklar, enteral beslenmeye geç başlanması, yenidoğana bazı invaziv girişimler uygulanması, uzun süreli mekanik ventilasyon, vasküler kateter uygulanması sepsis görölme olasılığını arttıran diğer risk faktörilerdir (1).

Çevresel Risk Faktörleri

Fötüs anne karnında steril bir ortamda bulunur. Doğum ile birlikte mikroorganizmalarla ilk karşılaşma gerçekleşir, bu doğum kanalındaki mevcut flora ile olmaktadır. Üç gün içerisinde deri, boğaz ve burun delikleri Gram pozitif mikroorganizma ile (*Alfa Hemolitik streptokok*, *S. aureus*, *S. epidermidis*), bir hafta içerisinde ise gastrointestinal sistem Enterobacterler ile kolonize olmaktadır. Formula ile beslenen bebekler *E. coli*, anne sütü ile beslenenler ise ek olarak *Lactobacillus spp.* ile kolonize olmaktadır. Ayrıca yoğun bakım ünitelerinde antibiyotiklerin fazla olarak kullanılması ile yenidoğanların kolonize olması kolaylaşmaktadır (59).

Tablo 7’de erken ve geç başlangıçlı neonatal sepsis için risk faktörleri özetlenmiştir (53).

Tablo 7. Neonatal sepsis gelişimi için risk faktörleri (53)

Neonatal sepsis tipleri	Risk faktörü
Erken başlangıçlı neonatal sepsis	Maternal Grup B streptokok kolonizasyonu Koryoamniyonit Erken membran rüptürü Membran rüptürünün 18 saatten uzun olması Maternal idrar yolu enfeksiyonu Çoğul gebelikler 37 haftadan önce doğum
Geç başlangıçlı neonatal sepsis	Deri ve mukozadaki doğal bariyerin kırılması Uzun süreli kalıcı kateter kullanımı Nekrotizan enterokolit Uzun süreli antibiyotik kullanımı H ₂ -reseptör blokörü ve proton pompa inhibitörü kullanımı
Neonatal *	Prematürite Maternal immunglobulin veya spesifik antikörlerin yetersiz geçişi Bağışıklık sisteminin immatür fonksiyonu

*Erken ve geç neonatal sepsis için risk artar

NEONATAL SEPSİSİN PATOGENEZİ

Fetüs antenatal dönemde annenin genitoüriner sistem florasındaki mikroorganizmalardan sağlam zarlar aracılığı ile korunur. Ayrıca amniyotik sıvıda bulunan lizozim, transferrin ve immunglobulinlerin özellikle *E. coli* gibi patojenler için bakteriyostatik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Amniyon sıvısı mekonyumlu olduğunda inhibitör etki azalmaktadır (60).

Yenidoğan döneminde fagositer sistemin ana hücreleri olan nötrofillerde hem sayısal hem de fonksiyonel olarak farklılıklar bulunmuştur. Neonatal nötrofillerin kemotaksi, adherans, agregasyon ve şekil değiştirme yetenekleri görece yetersizdir, bu nedenle enfeksiyona yanıt gecikir. Ayrıca nötrofillerin deposu olan kemik iliğindeki hücre popülasyonu erişkinlerdekine %20-30'u kadardır. Neonatal enfeksiyonlarda nötrofiller kolayca tükenir, sepsisle ilişkili nötropeni bakteriyel sepsiste kötü prognozu belirleyen önemli bir konak faktörüdür. Fagositer serinin fonksiyonu her safhada yetersizdir, kemotaksis yeteneği ve bakterisidal aktivite azalmıştır (1). Yenidoğanlarda kompleman aktivasyonunun klasik ve alternatif yolağındaki fizyolojik defektler, bakteriyel opsonizasyonun yetersiz olmasına yol açan başlıca nedenlerdendir (9). T lenfositlerin miktarının yetersiz olmasının yanı sıra, B lenfositlerden plazma hücresi oluşumunda düzensizlik ve immünglobulin (Ig) seviyesinde yetersizlik mevcuttur. B lenfosit gelişimi 7. gebelik haftasında fötüs karaciğerinde başlar. İntrauterin hayatta B lenfositlerin antijenik uyarı ile IgM, IgG veya IgA ve plazma hücrelerine dönüşebilme yeteneği vardır. Bebeklerde ise IgG ve IgA antikoru kolay indüklenmediği için hayatın erken döneminde humoral cevap IgM antikoru ile oluşur. Gebeliğin 6. ayından itibaren antijenik uyarılara yanıt olarak güçlü olmasa da IgM ve IgA antikoru üretilmeye başlar. Miyadında yenidoğanda IgG konsantrasyonu annenin serum düzeyine benzerdir. Bu nedenle doğum ağırlığı 1500 g'dan küçük pretermelerde ilk haftalarda belirgin hipogammaglobulinemi (ortalama IgG düzeyi 200-300 mg/dl) görülür. Fötüsteki GBS'a karşı spesifik IgG seviyesi 28. haftada annedeki seviyenin %30'u kadarken, 32. haftada yarısına, termde %100'üne ulaşır. Yaşamın ilk aylarında bebek, intrauterin yaşamda anneden fötüse geçen IgG sınıfı antikoruyla annenin bağışık olduğu enfeksiyonlara karşı korunabilir. 5-6. aydan itibaren antikor titreleri koruyucu düzeylerin altına inerek kaybolur, bundan sonra bebek karşılaştığı antijenlere karşı kendi IgG sentezini oluşturmaya başlar. Anneden bebeğe geçisi olmayan IgM'nin yenidoğandaki düzeyi normalin %10'u kadardır. 3 aylıkken erişkin düzeyinin %30'una, 6 aylıkken de %50'sine ulaşır. İntrauterin enfeksiyonlara cevap olarak IgM sentezi olur ve düzeyinin 20 mg/dL'den daha yüksek bulunması intrauterin enfeksiyonu düşündürür. Gram negatif enterik bakterilere karşı oluşan bakterisidal ve opsonik antikoru genelde IgM sınıfında olduğu için, yenidoğanlar *E. coli* ve diğer enterobakterlere karşı antikor aracılığı ile koruma yetersizdir (1,57,61). Ortamda bulunan demirin *E. coli*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas* cinsi bakterilerin üremelerini kolaylaştırdığı bilinmektedir. Laktoferrin ve transferrin gibi demir bağlayıcı proteinler yenidoğanda düşük miktarda bulunmaktadır. Risk faktörleri varlığında mikroorganizmaların kan akımına karışmasıyla

bakteriyemi oluşur. Mikroorganizmalar kendi virulans özelliklerine ve konağın savunmasına bağlı olarak bazı organ ve dokulara invaze olup metastatik odak oluştururlar. Bu odak akciğer, meninks, böbrek, dalak, kemik ve eklemlerde olabilir. İnvazyonlar sonucunda sepsise pnömoni, menenjit, piyelonefrit, osteomyelit ve septik artrit eşlik edebilir. Patojen mikroorganizmalar fetüs ya da yenidoğana dört farklı yoldan ulaşarak enfeksiyona neden olabilmektedir (1,57,61).

Transplasental Yol

Maternal enfeksiyona neden olan enfeksiyon ajanları hematojen transplasental geçişle fütüste gebeliğin herhangi bir döneminde enfeksiyona neden olabilir. Viral ajanların (sitomegalovirus, rubella virusu, varisella virusu, *parvovirus B19*) geçişi çoğunlukla bu yoldan olurken bakteriyel ajanların bu yolu kullanmasına pek sık rastlanmaz. Enfeksiyon spontan düşük, ölü doğum, doğumsal malformasyon, intrauterin büyüme geriliği, preterm doğum ve yenidoğan enfeksiyonlarına neden olabilir. Transplasental geçişle fütüsü enfekte edebilen diğer bakteriler arasında; *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *E. coli* ve *Camphylobacter* sayılabilir (1). Bebeğin bu yolla enfekte olması nadir görülür.

Assendan Yol

Yenidoğan çoğu kez membranlar yırtılmadıkça ve doğum kanalına girip dış ortamla temas etmedikçe potansiyel patojen ajanlarla karşılaşmaz. Mikroorganizmalar rüptüre membranlar yoluyla asendan olarak amniyon sıvısına ve fütüsa ulaşarak enfeksiyona neden olabilirler. EMR 18 saati aştığında assendan yoldan amniyon sıvısında enfeksiyon anlamlı olarak artar. Enfekte amniyotik sıvının aspire edilmesi ya da yutulmasıyla fütüs enfekte olabilir. Bakteriyel kolonizasyon her zaman hastalığa neden olmaz. Hastalık gelişmesinde pretermlik, altta yatan hastalık, invazif işlemler, patojenin virulans özellikleri ve maternal kökenli antikorların varlığı rol oynar (1).

Doğum Sırasında Enfeksiyon Bulaşması

Yenidoğan bebek, aerobik ve anaerobik organizmalarla kolonize olmuş doğum kanalı ile doğum süresince karşılaşarak kolonize olabilir. Doğumda bebeklerin deri, mukoza, konjunktiva, nazofarenks, orofarenksi kolonize olabilir. Ayrıca vajinal sekresyonların aspire edilmesi ya da yutulması durumunda bir iki günlük aradan sonra bakteriyemi veya pnömoni gibi enfeksiyon bulguları ortaya çıkabilir. Doğum sonrası resüsitasyonda entübasyon veya

umbilikal kateterizasyon yapılması halinde risk daha da artar. GBS, *E. coli* ve *N. gonorrhoeae* ile enfeksiyonda bu tür işlemler riski önemli ölçüde etkilerler (1,62).

Doğum Sonrası Enfeksiyon Bulaşması

Doğumdan sonra yenidoğan enfeksiyon ajanları ile yenidoğan servislerinde veya toplumda karşılaşır. Bulaşma anne veya diğer aile üyeleri ile direkt temas, anne sütü veya kontamine malzemeler yoluyla olabilir. Hastanede yatan yenidoğanlardaki postnatal enfeksiyonun en önemli nedeni sağlık çalışanlarının elleriyle olan kontaminasyondur. Non-steril bir ortamda doğmuş olan yenidoğanlarda enfeksiyon gelişiminde immünsistemin eksiklikleri önemli rol oynar. Yenidoğan döneminde hem nonspesifik hem de spesifik bağışıklıkta eksiklikler mevcuttur, bu eksiklik pretermelerde daha ağır olarak gözlenir (1,57).

NEONATAL SEPSİSİN KLİNİK BULGULARI

Yenidoğanlarda bakteriyel sepsisin klinik belirtileri anlaşılabilir ve çoğu olguda organizmalar arasında ayırım yapılamayabilir. Sepsisli yenidoğanlar incelendiğinde başlangıç belirtilerinin enfeksiyona özgül olmadığı gözlenir. Sepsis; kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, hematolojik, metabolik, nörolojik ve respiratuar hastalıklar başta olmak üzere pek çok hastalıkla karışabilir (2,4,51). Bakteriyel sepsisli yenidoğanlar ya özgül olmayan bulgular ya da fokal enfeksiyon bulguları ile karşımıza gelir. Menenjit, pnömoni, otit, omfalit, üriner sistem enfeksiyonu, septik artrit, osteomyelit, peritonit görülebilir. Yenidoğanın hareketlerindeki azalma, genel durumunun bozulması ve emmesinde azalma ilk fark edilen bulgulardandır (50).

Neonatal sepsisin bulguları tuttuğu sisteme göre değişiklikler gösterir. Tablo 8'de başlangıç bulguları ve semptomları özetlenmiştir (63).

Tablo 8. Yenidoğan enfeksiyonunun başlangıç bulguları ve semptomları (63)

Genel Ateş, vücut ısısı düzenliği, iyi olmama, iştah azlığı, ödem	Kardiyovasküler sistem Solukluk, kutis marmoratus, üşüme, taşikardi, hipotansiyon, bradikardi	Gastrointestinal sistem Abdominal distansiyon, kusma, ishal, hepatomegali, periumbilikal akıntı
Santral sinir sistemi İrritabilite, laterji, tremor, nöbetler, azalmış refleks, hipotoni, anormal moro refleksi, düzensiz sonunum, fontanel kabarıklığı, tiz sesle ağlama	Solunum sistemi Apne, dispne, taşipne, çekilme, hırıltı, siyanoz Renal sistem Oligüri	Hematolojik sistem Sarılık, splenomegali, solukluk, peteşi, purpura, kanama

NEONATAL SEPSİSTE TANI

Ağır bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında günümüzde halen geçerli olan en pratik yöntem klinik gözlemdir. Sepsis tanısı konması için, klinik ve laboratuvar bulgularını birlikte değerlendirilerek karar vermek gerekir. Maternal ve fetal risk faktörleri ile ya da klinik bulguları nedeni ile enfeksiyon düşünülen bir yenidoğanda sepsis tanısı koymada en spesifik metot bakterinin izolasyonudur (1). Teşhis için kullanılan testlerin hiçbirisinin özgünlüğü, duyarlılığı ve güvenilirliği tam değildir. Bu yüzden sepsis tanısı koymak için bir takım klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirildiği skorlama sistemleri kullanılır. Bu sistemlerden biri, EMR’li anne bebeklerinde kullanılan sepsis skorlamasıdır. Bu skorlama sistemine göre yapılan puanlamada 3 ve üzerinde puan alan bebekler sepsis kabul edilerek tedavi başlanır (Tablo 9) (64).

Tablo 9. Erken membran rüptürlü anne bebeklerinde sepsis skorlaması (64)

Puan	0	1	2
Özellik			
Gebelik haftası	>37	34-37	<34
APGAR skoru	>7	5-7	<5
Annede koryoamniyonit veya bebekte midede lökosit	Yok	Var	
EMR süresi (gün)*	-	1	2

*Rüptür sonrası geçen her gün için 1 puan verilir.

Sepsis şüphesi olan olgulara klinik yaklaşım sağlayan bir diğer yöntemler de “Töllner sepsis skorlama sistemi”dir. Tablo 10’da bu skorlama sistemi gösterilmiştir (65).

Tablo 10. Töllner sepsis skorlama sistemi (65)

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

* 4 puan verilir.

Bu skorlama sistemine göre; 5 puan altı (0-4) sepsis şüphesi olmayan yenidoğanları, 5-10 puan sepsis şüphesini, 10 puan üzeri ise olası sepsisi işaret eder (65).

Hematolojik skor (Rodwell Skorlaması Sistemi)

Rodwell ve ark. (66) tarafından geliştirilen yenidoğan sepsisinin erken tanısı için yedi göstergeden oluşan (anormal lökosit, nötrofil ve çomak sayısı, artmış I/T, I/M ($\geq 0,3$) oranı ile lökositlerdeki dejeneratif değişiklikler ve trombositopeni) hematolojik puanlama sistemi kullanılmıştır. Toplam puanın 3 veya üzerinde olması sepsis ihtimalinin yüksek, 2 ve altında olması düşük olduğunu göstermektedir. Tablo 11’de bu skorlama sistemi gösterilmiştir (66).

Tablo 11. Hematolojik skor (Rodwell Skorlaması Sistemi) (66)

PARAMETRE	ANORMAL DEĞER	SKOR
İmmatür/total nötrofil oranı	$> 0,2$	1
Total nötrofil sayısı	Matür nötrofil görülmemesi Düşük veya yüksek	2 1
İmmatür/matür lökosit	$\geq 0,3$	1
İmmatür lökosit sayısı	Yüksek	1
Lökosit sayısı	$\leq 5000 \text{ mm}^3$ veya doğumda $\geq 25000 \text{ mm}^3$, 12.-24. saatlerde $\geq 30000 \text{ mm}^3$, 2. günden sonra $\geq 21000 \text{ mm}^3$	1
Nötrofillerde dejeneratif değişiklikler	Vakuolizasyon, döhle cisimcikleri veya toksik granulasyon	1
Trombosit sayısı	$\leq 150000 \text{ mm}^3$	1

Sepsis tanısında kullanılan tanısal testlerin güvenilirliğinin sınırlı olması ve hızlı sonuç alınamaması nedeniyle tedavi başlanması klinik tabloya göre yapılmalıdır. Ancak klinik belirti olmasa da test sonuçlarının pozitif olması tedaviye başlanmasını gerektirir. Bu yüzden ideal tarama testinin negatif prediktif değeri ve pozitif prediktif değerinin yüksek olması gerekir. Fakat her tarama testinin bu özellikleri taşıdığını söylemek mümkün değildir. En spesifik tanısal test olan kan kültürü bile birtakım yanlış negatif sonuçları bulunmaktadır (4). Kan kültüründe etken mikroorganizma her zaman izole edilemeyebilir. Bu nedenle “Amerika Birleşik Devletleri Enfeksiyon Kontrol Komitesi” tarafından, kültürü negatif olan ya da kan

kültürü olmayan, sepsis kliniği ile uyumlu bulguları olan yenidoğanlara “klinik sepsis” tanımlaması yapılmıştır (1).

Tanı Koydurucu Mikrobiyolojik Testler

Neonatal sepsis tanısında altın standart bir veya daha fazla kan kültüründe patojenin izole edilmesidir. Birden fazla, farklı yerlerden kan kültürü almak gerçek enfeksiyonu kontaminasyondan ayırmada yararlıdır. Her şişe için en az 0.5 ml kan alınması önerilir. Neonatal sepsiste kan kültürünün sensitivitesi en iyi koşullarda %50-80’dir. Pozitif kan kültürü tanı koydurur ancak negatif kan kültürü sepsisi ekarte ettirmez. Birçok yeni yöntem ile 8 saat kadar erken bir sürede üreme saptanabilmektedir (1,4,51).

Yenidoğan bebeklerde kanıtlanmış menenjitin en sık görülen bulguları santral sinir sistemi için özgün olmadığından sepsis şüphesi olan bütün yenidoğan bebeklerde lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir. BOS kültürü için örnek antibiyotik başlanmadan önce alınmalı, ayrıca hücre sayısı, hücre tipi, biyokimyasal inceleme, gram boyaması ile de inceleme yapılmalıdır (1,4).

İdrarın steril olarak kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon ile mümkünse antibiyotik başlanmadan önce alınması en doğru yöntemdir. Ancak genel uygulamada sepsis taramasının bir parçası olarak idrar toplama torbası ile alınmaktadır. Bu yöntemde de torba yapılandırılmadan önce perinenin özenle silinmesi ve bebek idrar yapar yapmaz torbanın uzaklaştırılması önemlidir. Alınan örneğin hem kimyasal, hem de mikroskopik analizi yapılmalı ve kültüre gönderilmelidir. Torba idrarı temiz ise üriner sistem enfeksiyonu dışlanır. Pozitif kültürler ise her zaman kuşkuyla karşılanır. İdrar kültürü primer idrar yolu enfeksiyonu olmadan da pozitif olabilir. Erken sepsisin rutin araştırılmasında önerilmez. Geç sepsisin primer odağı üriner sistem olabileceğinden idrar kültürü alınması önerilir (1,4,51). Sepsisten şüphelenilen, pnömoni veya solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon ve ventilasyon gereken bebeklerde trakeal aspirasyon kültürleri tanı koydurucu olabilir. Ancak mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde trakeal aspirasyon kültürlerinde üreme olduğunda kolonizasyon ve kontaminasyon olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır (1).

Fungal enfeksiyondan şüphelenildiğinde ya da fungal enfeksiyon tanısı konulduğunda yapılması gereken ekstra araştırmalar: abdominal ultrason (renal ultrason dahil), beyin ultrasonu, lomber ponksiyon, fundoskopi, ekokardiyografi, kan kültürü (netlik sağlamak için 24-48 saat aralıklarla), suprapubik ya da kateter ile idrar örneği almak olmalıdır (67).

Özgün Olmayan Tanı ve Tarama Testleri

Tarama testleri (nonspesifik enflamasyon belirteçleri) ideal olarak mevcut sepsisi kaçırmamalı (yüksek sensitivite), sepsis olmadığında sepsisi ekarte ettirebilmelidir (yüksek negatif prediktif doğruluk). Ancak hiçbir tarama testi enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip değildir. Bu nedenle sonuçta sepsis tanısı koymak ve ampirik tedavi başlamak için klinik değerlendirme yapılır. Bununla birlikte tarama testleri antibiyotik tedavisinin başlanmasına ve kesilmesine karar vermede yardımcıdır (4, 41,51).

Tam kan sayımı: Beyaz küre göstergeleri (total beyaz küre sayısı, periferik yayma incelemesinde absolu nötrofil sayısı, immatur/total nötrofil oranı (I/T) ve immatur nötrofil sayısı) en sık başvuru testlerdir. Bebeğin yaşı göz önüne alınmadığında beyaz küre sayısının mm^3 'de 20.000'nin üzerinde veya 5.000'nin altında olması sepsis riski olan bebekleri tanımlamada önemlidir, ancak bunların duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (1,4).

Akut faz belirteçleri: Enfeksiyon veya doku hasarına karşı hızlı cevabın bir parçası olarak esas olarak karaciğerde yapılan endojen peptitlerdir. Bu proteinler hepatositlerin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden serum düzeylerinin yükselmesi en az bir kaç saat almaktadır (68). Bebeklerde C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, seruloplazmin, fibronektin, prealbumin, haptogloblin, serum amiloid A (SAA), prokalsitonin (PCT), orosomukoid, lipopolisakkarit bağlayıcı protein, α -1-antitripsin, laktoferrin, neopterin, inter-a inhibitor proteinler, granulosit koloni stimule edici faktör (G-CSF), antitrombinin de aralarında olduğu çok sayıda akut faz reaktanı ile çalışmalar yapılmıştır (41,69). Bir enflamatuvar uyarıdan sonra serum düzeyleri en önce (birkaç saat sonra) artan akut faz reaktanları CRP, PCT ve SAA'dır (68). Eritrosit sedimentasyon hızındaki artış, fibrinojen düzeyinin artması ile ilişkili olarak daha geç dönemde görülür ve sensitivitesi düşüktür (46). Neonatal sepsiste en iyi çalışılmış akut faz reaktanı CRP'dir (68). 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 sistemik enfeksiyon olmaksızın CRP düzeyinde artışa neden olabilir ve bu nedenle CRP'nin erken sepsis için spesifitesi düşüktür. CRP'de artış genellikle 6-18 saat içinde olur ve enflamatuvar olay başladıktan 6-60 saat sonra en yüksek düzeye erişir. Yenidoğanda normal serum CRP düzeyinin üst sınırı olarak sıklıkla 1 mg/dl veya 5 mg/dl önerilmektedir. Seri ölçümler (12-24 saat arayla) yapıldığında artmış CRP düzeyi yenidoğan enfeksiyonunu belirlemede en yararlı

yöntemdir. Seri CRP ölçümlerinin negatif prediktif doğruluğu yüksek olduğundan CRP düzeyleri antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar verilmesinde de yardımcıdır (1,68,70).

Sepsiste tarama testi olarak PCT'nin ölçümünün kullanılmasını öneren çalışmalar vardır (41,68,70). PCT bakteri endotoksinleri ile temastan 4 saat sonra artmaya başlar, 6-8. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır ve en az 24 saat yüksek düzeyde kalır. PCT düzeyinin 8,1 mg/dl'nin üzerinde bulunmasının sepsis tanı kriteri olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (68,70). Serum PCT düzeyi, CRP düzeyinden daha önce artsa da PCT'nin doğum sonrası fizyolojik olarak hızla artması erken sepsis tanısı için PCT'nin değerini kısıtlamaktadır. Ayrıca doğum asfiksisi, intrakranial kanama ve hipoksemide de serum PCT konsantrasyonlarında artış olabilmektedir. PCT düzeyi ENS'de olduğu gibi GNS'de artar (41,68).

SAA seviyesinde sepsisin başlamasından 8-24 saat sonra belirgin bir artış görülür. Vajinal doğumun SAA düzeyinde geçici bir artışa neden olması nedeniyle erken sepsis taramasında elde edilen SAA değerinin yorumlanmasını zorlaştırabileceği ancak geç GNS için SAA'nın CRP'den daha güçlü bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (68).

Sitokinler: Sepsisli bebeklerin kanında interlokin-1 (IL-1), interlokin-6 (IL-6), interlokin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), solubl IL-2 reseptör, solubl interselluler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), solubl TNF- α reseptör, E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti, granulosit-makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF) ve G-CSF'nin de aralarında bulunduğu çok sayıda sitokin artmış olduğu gösterilmiştir (41,51,70). Bazı sitokinlerin neonatal sepsisin araştırılmasında oldukça yararlı oldukları saptanmıştır. Bunlar arasında en ümit verici olanlardan biri IL-6'dır. Bakteri ürünlerine maruz kalımdan sonra IL-6 hızla artar ve CRP'den önce yükselir. Ancak IL-6'nın doğum sonrası düzeylerinde fizyolojik dalgalanmalar olduğu, doğum sonrası ilk 48 saat içerisindeki düzeyinin gebelik yaşından etkilendiği, doğum sonrası sensitivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (41,70).

Hücre yüzey antijenleri: Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında aktive lökositlerde CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonu artar (41,68). Nötrofillerin mikrobiyal ürünler ile temasını izleyen birkaç dakika içerisinde ekspresyonu belirgin olarak artabildiğinden CD11b'nin erken uyarı belirteci olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (41). Nötrofil veya monosit CD11b/CD18'inin günlük ölçümünün sepsis için klinik şüphe uyanmadan önce vakaları tanımlayabileceği bildirilmiştir (69). Preterm ve term bebeklerde

bakteriyel enfeksiyona cevap olarak ekspresyonunda belirgin artış olan CD64'ün erken ve geç neonatal sepsis tanısı için sensitivitesinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (41,68). Sitokinler ve lökosit yüzey antijenlerinin ölçümü; testlerin sensitivitesinin düşük olması, tanı koydurucu sınırların belirlenememiş olması, ileri teknoloji gerektirmeleri gibi nedenlerle rutin olarak önerilmemektedir.

Mannoz bağlayıcı lektin (MBL): MBL öncelikle karaciğer tarafından üretilen bir plazma proteindir ve doğuştan kazanılmış immünitede önemli bir rolü vardır. MBL; kompleman sistemin lektin yolunu aktifleştirip, opsonizasyon ve fagositozu arttırmaktadır. MBL genlerinin genetik polimorfizmi sepsis riskindeki artış ile bağlantılıdır. MBL düzeyindeki düşüklüğün ve MBL geninin 1. exonunda BB genotipinin varlığının sepsis gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. MBL'nin tanı koymadaki yararının onaylanması için daha fazla çalışma yapılmasının gerekli olduğu belirtilmektedir. (53).

Genom ve proteomiks: Neonatal sepsisi belirlemede kullanılan heyecan verici bir alternatiftir. Genom ve proteomiks konağın cevap belirteçlerini tanımlamada da kullanılır. Genomik hedef genler, protein yapısı ve enfeksiyon yapısı analizleri, özellikle genlerin ürettiği proteinlerin etkileşimleri ve fonksiyonları ile düzenlenmiştir. Erken yenidoğan çalışmaları bu tekniklerin sepsis ve NEK'i tanımlamada potansiyel yararları mevcut olduğunu gösterdi. Bir desarginin varyantı olan SAA ve apo CII düzeyi skorlaması enfeksiyon şüphesi olan hastaların %45'inde antibiyotik tedavisinin verilmemesi ve antibiyotik alanların %16'sında antibiyotik tedavisinin kesilmesi için kullanılırdı, bu skoru onaylama için çalışmalara ihtiyaç vardır (53).

Bakteri genomlarının ölçümü: Son yıllarda erken ve geç sepsis tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile bakteriyel 16S ribozomal ribonükleik asit (rRNA) gen tayininin yararlı olabileceği bildirilmektedir. PCR'nin kan kültürüne göre avantajları hızlı (birkaç saat içinde) sonuç elde edilebilmesidir. Günümüzde bu yöntem ancak bu konuda araştırma yürüten laboratuvarlarda uygulanabilir (50,68,70).

Tarama testlerinin birlikte kullanımı: Sepsis tarama testlerinden bazılarının birlikte kullanımı ile sepsisi ekarte etmek için %100 negatif prediktif doğruluğa sahip tarama stratejileri geliştirilmiştir. Pratik uygulamada bebeklerde sepsis taraması için beyaz küre göstergeleri ve CRP'nin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (3). ENS taraması için önerilen beyaz küre göstergeleri ve CRP değerleri Tablo 12'de gösterilmiştir (51).

Tablo 12. Erken sepsis taraması (51)

Test	Puan
Absolü nötrofil sayısı < 1750/ml	1
Total beyaz küre sayısı < 7500/ml veya >40000/ml	1
İmmatür/ total nötrofil oranı ≥ 0.20	1
immatür/ total nötrofil oranı ≥ 0.40	2
CRP + (≥ 1 mg/dl)	1
CRP + (≥ 5 mg/dl)	2

(≥ 2 puan taramanın pozitif olduğunu gösterir)

Klinik bulgu ve semptomları ile ENS düşünülen bir bebekte antibiyotik tedavisine başlamadan önce tam kan sayımı ve CRP değerlendirilmeli, kan kültürü alınmalı, solunum sıkıntısı varsa akciğer grafisi çekilmeli ve lomber ponksiyon yapılmalıdır. Antibiyotik alırken kültür pozitif (veya fokal hastalık bulgusu var) veya sepsis skoru ≥ 2 veya lomber ponksiyon bulguları anormal bulunursa veya semptomlar 24 saatten uzun sürer ve klinik seyir sepsis ile uyumlu ise antibiyotik tedavisi 7-10 güne (menenjitte 14-21 güne) tamamlanmalıdır. Erken sepsis için antibiyotik başlanan bir bebekte sepsis için risk faktörleri yok ve kültürler negatif ve tarama test sonuçları negatif (sepsis skoru <2) ise ve klinik olarak sepsis olasılığı düşük görülüyorsa (24 saate kadar semptomlar azalır veya semptomlar ve klinik seyir enfeksiyon dışı bir durum ile uyumlu bulunursa) 48 saat sonunda antibiyotik kesilerek bebek taburcu edilebilir (3).

Sepsis için risk faktörleri olan asemptomatik bebeklerde yaşamın 12-24. saatinde bakılan beyaz küre göstergeleri ve CRP değerleri anormal (sepsis skoru ≥ 2) olduğunda yakın klinik takip gerekir. Bebek iyi görünmesine rağmen ikinci sepsis taraması da pozitif bulunursa antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İlk sepsis taraması pozitif ve klinik bulgular sepsisle uyumlu veya öyküsü riskli olan bir bebeğe semptomatik sepsisli yenidoğan protokolü başlanmalıdır (3).

NEONATAL SEPSİSİN TEDAVİSİ

Antibiyotik Tedavisi

Yenidoğanda klinik bulgular ve öykü enfeksiyon olasılığını düşündürüyorsa tanıya yönelik araştırmaların yapılmasını izleyerek hemen antimikrobiyal ajanlarla tedaviye başlanmalıdır. Sepsis klinik bulgularının belirsiz olabilmesi, hastalığın hızla ilerleme gösterebilmesi, ölüm ve sekel olasılığının yüksek olması nedeniyle enfeksiyonun minimal

göstergeleri olduğunda bile tedavi başlanmalıdır. Antibiyotik seçimi sırasında, mikroorganizma ile ilgili özellikler (mikroorganizmanın lokal görülme sıklığı, antibiyotiklere duyarlılık olasılığı), yenidoğan ile ilgili özellikler (gebelik yaşı, postnatal yaş, risk faktörleri), antibiyotik ile ilgili özellikler (yenidoğanda kullanımı, çeşitli neonatal patojenlere karşı antimikrobiyal aktivitesi, merkezi sinir sistemine geçişi, yan etkiler) mutlaka dikkate alınmalıdır. Yenidoğan gerek fizyolojik gerekse farmakolojik açıdan kendine özgüdür. Vücut sıvı bileşimindeki farklılıklar, mevcut enzimlerin immatüritesi, renal fonksiyondaki değişimler, verilen antibiyotiğin emilimini, metabolize edilmesini ve vücuttan atılım süreçlerini etkiler (50).

Sepsis düşündüğümüz hastalara genellikle iki antibiyotik birden başlanmalıdır. Amaç; antibakteriyel spektrumu genişletmek, kullanılan ilaçların sinerjistik etkilerinden faydalanmaktır. Ayrıca tekli antibiyotik kullanımı dirençli suşların ortaya çıkması ve bakterisidal etkinin oluşması için yüksek doz kullanımı ile toksisite riskini artırması nedeniyle önerilmemektedir (42,44).

Erken sepsiste seçilecek antibiyotik tedavisi Gram pozitif koklara, özellikle GBS'ye ve Gram negatif enterik bakterilere yönelik olmalı ve ampirik tedavide mutlaka penisilin veya penisilin türevi bulunmalıdır. Ampisilin birçok antimikrobiyal kombinasyonda Enterekoklara, *L.monocytogenes*'e ve penisiline duyarlı olan diğer Gram pozitif koklara etkili olduğundan birçok merkezde ilk seçilen penisilin türevidir. Aminoglikozitler ise Gram negatif mikroorganizmalara karşı etkili olduğu için ampisilin ile birlikte ENS'de kombine olarak kullanılmaktadır. Aminoglikozidler içinde gentamisin en sık kullanılanıdır. Ayrıca amikasin, netilmisin ve tobramisin kullanılan diğer aminoglikozidlerdir. Nozokomiyal enfeksiyonlarda seçilecek aminoglikozid olarak amikasin tercih edilmelidir. Ampisilin Enterekok ve *Listeria*'ya karşı penisilinlerden daha fazla etkili iken, Grup A-B streptokok ve pnömokoklara karşı daha az etkilidir. Gentamisin ile birlikte Enterekok, *Listeria* ve GBS'ye karşı sinerjistik etki gösterir. GBS penisiline duyarlı olduğu kadar ampisilin ve 3. kuşak sefalosporinlere de duyarlıdır (42,50).

Listeria enfeksiyonlarında ilk seçilecek ilaç ampisilindir. Sefalosporinlerin *Listeria*'da etkinliği oldukça zayıftır. *E. coli*'de ampisilin tek başına etkinliği az olduğundan aminoglikozid grubu ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Toplumdan edinilmiş GNS'te etkenler GBS ve Gram negatif enterik basillere ek olarak *S.pneumoniae*, *H.influenza tip B* ve *N.meningitidis* ile meydana gelmektedir. Menenjit sıklıkla GNS'ye eşlik ettiğinden seçilecek ilacın merkezi sinir sistemine geçişinin iyi olması gerekir. Bu nedenle en sık kullanılan ilaçlar

ampisilin ve 3. kuşak sefalosporinlerdir. Direçli enfeksiyon riskini arttırması nedeniyle şüpheli neonatal sepsiste 3. kuşak sefalosporinler başlanması pek önerilmez. 4. kuşak bir sefalosporin olan sefepim, özellikle uzamış ve komplike olmuş enfeksiyonlarda ve 3. kuşak sefalosporinlere karşı direnç geliştirmiş bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılmalıdır. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerle birlikte metisiline duyarlı *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'ya karşıda etkilidir (50).

Nozokomiyal geç başlangıçlı sepsislerde tedavi, koagülaz negatif stafilocoklar, Gram negatif enterik basiller, mantar, psödomonas ve serratia suşlarına yönelik olmalıdır. Bu nedenle tedaviye penisilinaza dirençli bir antistafilokokal penisilin (nafsilin, oksasilin, metisilin gibi) ve aminoglikozit veya 3. kuşak sefalosporinle başlanmalıdır. Şant ve kateter varlığında etken olarak daha sık stafilocoklar görülmektedir. Stafilocokların çoğu penisilinaz ürettiği için ampisilin, penisilin ve sefalosporine dirençlidir. Bu hastalarda tedavide penisilinaza dirençli metisilin, nafsilin veya vankomisin başlanabilir. Vankomisin genel olarak tüm stafilocoklara, streptokoklara ve enterokoklara etkilidir. Son yıllarda YYBÜ'de antibiyotik direnci önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle vankomisine duysız *S. aureus* ve vankomisine dirençli enterokokların görülmesi endişe vericidir. Bu nedenle MRSA endemik olduğu yenidoğan ünitelerinde vankomisin kullanımına devam edilmesine rağmen ampirik vankomisin kullanımı sınırlandırılmalıdır. Linezolid, MRSA'ya karşı etkili olan ve yenidoğanda kullanımı onaylanmış yeni bir antibiyotiktir. Psödomonas şüphesi olan enfeksiyonlarda seftazidim ve/veya bir aminoglikozit kullanılmalıdır ya da antipsödomonal penisilinler karbenesilin, tikarsilin veya piperasilin gibi ilaçlar kullanılmalıdır. İntraabdominal enfeksiyonlarda NEK şüphesi varsa tedaviye metranidazol ilave edilir (50).

Erken membran rüptürlü anneden doğan bebekte şayet membran rüptürü 24 saatten az ise antibiyotik başlamaya gerek yoktur. Şayet 24-72 saat arasında term doğan, koryoamniyonit olmayan, Apgar skoru iyi ve bebeğin genel durumu stabil ise antibiyotik tedavisi başlanmaz. Ancak CRP, I/T oranı, sedimantasyon bakılması antibiyotik başlanması açısından yol gösterici olabilir. Preterm doğan bebekler ise klinik bulguları iyi olsa bile kan kültürü alınıp ikili antibiyotik başlanır ve kültür negatif gelene kadar tedaviye devam edilir. Bu hastalarda penisilin veya ampisilin ve aminoglikozit ile tedaviye başlanır (42). Membran rüptür zamanı 72 saatten uzun olan term bebeklerde herhangi bir klinik bulgu olmasa da kan kültürü alınıp ikili antibiotik başlanır ve steril olduğu öğrenilinceye kadar mevcut tedaviye devam edilir (40).

Yenidoğanlarda verilecek antibiyotiklerin dozu ve sıklığı bebeğin gebelik yaşına, postnatal yaşına, tartısına, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının durumuna bağlıdır. Yenidoğan enfeksiyonlarından sorumlu patojenin belirlenmesinden ve antibiyotik durumunun saptanmasından sonra tedavinin en etkin antibiyotik ile sürdürülmesi gerekir. Bir çok yenidoğana sepsis şüphesi ile ampirik olarak tedavi başlanır. Ancak az bir bölümünde sepsis kültür ile kanıtlanmaktadır. Kültür sonucu negatif gelen hasta klinik duruma göre değerlendirilir. Şayet bebeğin genel durumu iyi sepsis bulguları yok ise antibiyotik kesilir. Hasta 24 saat gözlemlenince tutulduktan sonra taburcu edilir. Kültür sonucu negatif gelen ancak genel durumu iyi olmayan ve klinik olarak sepsis düşündüğümüz hastada tedaviye devam edilmelidir. Neonatal sepsiste antibiyotik tedavisinin süreleri her vakada değişmekle beraber fokal enfeksiyonu olmayanlarda 7-10 gün, Gram negatif enterik bakterilerle oluşan menenjitlerde 21 gün, GBS ve *L.monocytogenes* ile oluşan menenjitlerde ise 14 gündür (50). Tablo 13’de neonatal sepsiste klinik tabloya göre antibiyotik tedavisinin süreleri özetlenmiş (53).

Tablo 13. Neonatal sepsiste klinik tabloya göre antibiyotik tedavisinin süresi (53)

Klinik tablo	Antibiyotik tedavisinin süresi
Erken başlangıçlı sepsis (menenjit görülmeyen)	10 gün
Geç başlangıçlı sepsis (menenjit görülmeyen)	10-14 gün
Menenjitli erken veya geç başlangıçlı sepsis	14-21 gün *

* Gram negatif basil menenjitinde en azından 21 gün tedavi gerektirir.

Destek Tedavisi

Sepsiste destekleyici tedavi oldukça önemlidir. Sepsis tanısı almış bebekler mutlaka YYBÜ’lerinde monitörize edilerek takip edilmelidir. Elektrolit ve glukoz düzeyi normal sınırlarda tutulmalı, asit baz dengesi izlenmeli, uygun sıvı – elektrolit tedavisi uygulanmalı, hastanın enteral veya parenteral beslenmesi sağlanmalı, hipovolemi, hiponatremi, hipoglisemi ve hipokalsemi düzeltilmelidir. Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı varsa sıvı kısıtlanması yapılmalıdır. Septik şok varlığında sıvı tedavisine ek olarak inotropik ajanlar uygulanmalıdır (1,4). Hipoksi varsa düzeltilmeli, solunum sıkıntısı olan hastaya gerektiğinde ventilatör desteği sağlanmalıdır (4,51).

İmmünoterapi

Yenidoğanın immün sistemi, patojenlere nötrofillerin kemotaktik yanıtı, proenflamatuvar lenfokinlerin T hücre üretimi ve kompleman aktivitesi gibi birçok yönden

yetersizdir. Anneden IgG'nin anlamlı geçişi de 32-34 haftadan önce olmadığı için pretermelerde hipogammaglobülinemi ile bu yetersizlik dahada belirgindir. Bu nedenle intravenöz immünglobulinin (IVIG) yenidoğan enfeksiyonlarından koruma ve bu enfeksiyonların tedavisindeki yeri araştırılmıştır. Son yıllarda yapılan bir metaanalize göre kanıtlanmış sepsiste IVIG verildiğinde ölüm oranında anlamlı bir azalma görülmüş, süpheli sepsis vakalarında bu fayda sağlanamamıştır. Preterm ve/veya DDA'lı yenidoğanlarda enfeksiyon veya sepsis profilaksisi için rutin IVIG uygulaması önerilmemektedir. Ancak çok küçük pretermelerde oldukça yaygın olarak IVIG kullanılmaktadır (4,9,50). Yapılan bazı çalışmalar yenidoğan sepsisinde IVIG uygulamasının yararlı olduğunu söylese de, ölüm oranını azalttığına dair kanıt yoktur (1,3).

Ağır neonatal sepsiste kemik iliğinin baskılanması sonucu nötrofil salınımı azalmaktadır. G-CSF, kemik iliğinden immatür nötrofillerin salınımını artırırken mevcut nötrofillerin maturasyonu içinde gereklidir. Rekombinan G-CSF verilmesiyle nötrofil sayısı ve havuzu artırılarak ölüm oranı azaltılmaya çalışılır. Bu amaçla 5-10 µg/kg olacak şekilde kullanımı önerilmektedir (40,42). Sepsiste oluşan bulgular ve komplikasyonların çoğu inflamasyon sırasında ortaya çıkan mediatörlere bağlıdır. Bunlardan anti-TNF antikorları ve IL-1 reseptör antikorları tedavide denenmektedir. Bir metilksantin türevi olan pentoksifilinin 30mg/kg'dan 3 gün süreyle verilmesinin TNF yapımını baskıladığı ve Gram negatif sepsisli pretermelerin yaşama olasılığını arttırdığını bildiren yayınlar mevcuttur. Septik şokta oluşan hipotansiyon ve kardiyovasküler bozuklukların etyolojisinde nitrik oksit (NO) fazlalığının etkili olduğunun anlaşılmasından sonra NO sentetaz inhibitörleri kullanılan vakalarda olumlu sonuçlar alınmıştır (71).

NEONATAL SEPSİSTEN KORUNMA

Neonatal sepsiste korunma; annenin prenatal bakım şartlarının iyileştirilmesi, EMR'nin önlenmesi, preterm doğumların azaltılmasıyla başlar. Annede koryoamniyonit varlığında doğumdan önce tedavi edilmesi, bebeğin doğurtulması ve selektif intrapartum profilaksi ile özellikle GBS enfeksiyonu olmak üzere ampisiline duyarlı bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlarda ölüm ve morbidite sıklığı azalmıştır. Çevresel koşulların düzeltilmesi sepsisin önlenmesinde önemli faktörlerden biridir. Hemşire ve yardımcı personel sayısının azlığı, yenidoğan ünitelerinin aşırı hasta yükü, bu ünitelerin fiziki şartlarının yetersizliği sepsise zemin hazırlar. Ancak yenidoğan sepsisinin süratle tanınması, tedavi edilmesi, yeterli ve uygun şekilde el yıkama nozokomiyal enfeksiyon sıklığını azaltmada önemlidir. Bu

nedene personelin el yıkaması koruma için çok önemlidir. Personel ve ziyaretçiler ceket, palto ve çantalarını bakım yerinin dışında bırakmalıdırlar. Eller, kollar dirsekten itibaren çıplak olmalı ve bir bebeğe ya da bebekle ilgili herhangi bir ekipmana dokunmadan hemen önce alkol ya da sabunla yıkanmalıdır. Bakteriler özellikle takı ve bunların taşlarına yerleşebilir. Bu nedenle çalışanlar bu tarz şeyler giymemelidir. Dışarıda giyilen kıyafetler ameliyathane ya da ünite de giyilmemeli, saçlara dikkat edilmelidir. Vücut salgıları ile temas olacak bir uygulama yapılacağı zaman tek kullanımlık eldiven takılmalı, uygulama bittiği gibi çıkarılıp atılmalıdır. Dış ortamdan bakım odasına girip çıkarken eller yıkanmalı ya da alkol uygulanmalıdır. Her bebek için ona özel steteskop, makas, laringoskop ve diğer küçük aletlerden bulundurulmalı ve bu aletler ortak kullanılmamalıdır. Ultrason makinası başlığı, soğuk ışık gibi ortak kullanılmak zorunda olan aletler ise dikkatlice temizlenmelidir. MRSA gibi dayanıklı, Respiratuar sinsityal virüs gibi taşınması kolay organizmalar nesnelere ya da bebekten bebeğe kolayca bulaşabilmektedir. Bebek karyolasının ve bulunduğu yerin etrafına bant çekip bebek alanı belirlenerek sıkı dikkat ile enfeksiyon kontrolü sağlanabilir. Bu alana girmek isteyenler kontrol altına alınmalıdır. Bebekle ilgili ekipmanlara, ilaç kartlarına, monitöre, ventilatöre ya da bebeğe dokunacak kişilerin ellerini yıkamadan, eldiven takmadan, önlük giymeden alana girmelerine izin verilmemelidir. Anne sütünün enfeksiyonlara karşı koruyucu özelliği bilindiğinden beslenmeye başlanan yenidoğanlara mutlaka anne sütü verilmelidir (50,67).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2006- Eylül 2012 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı YYBÜ’de takip ve tedavi edilen 32. gebelik haftasından önce doğumu gerçekleşen tüm yenidoğan bebeklerin dosyaları geriye dönük incelendi.

Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu’nun 19.09.2012 tarihli 19/17 sayılı kararında, GOKAEK 2012/175 protokol numarası ile onay alındı (Ek 1).

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1- 32. gebelik haftasından önce doğma
- 2- 72 saatten fazla yaşama
- 3- Doğumsal metabolik hastalık şüphesi veya tanısı olmama
- 4- Kayıtları ve bilgileri tam olma

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1- 32. gebelik haftası ve sonrasında doğma
- 2- 72 saat içinde ölmüş olması
- 3- Doğumsal metabolik hastalık şüphesi veya tanısı olma
- 4- Kayıtlarında kayıp ve eksik verileri olması

Olguların guruplara ayrılmasında aşağıdaki tanımlamalar kullanıldı.

Sepsis: Sepsis tanısı koyarken klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildi. Sepsis tanısını kesinleştirmek için kan, idrar, BOS, kateter, endotrakeal tüp (ETT), sürüntü

kültürü örnekleri alındı. Sepsis tanısı koyarken kültür pozitifliği kan, idrar, kateter ucunda bir kez üreme anlamlı kabul edilirken, ETT ve sürüntüde 2'den fazla kültürde aynı cins üreme varsa anlamlı kabul edildi (1).

Kesin sepsis: Sepsis klinik bulguları ile birlikte kültür pozitifliği olarak tanımlandı (1).

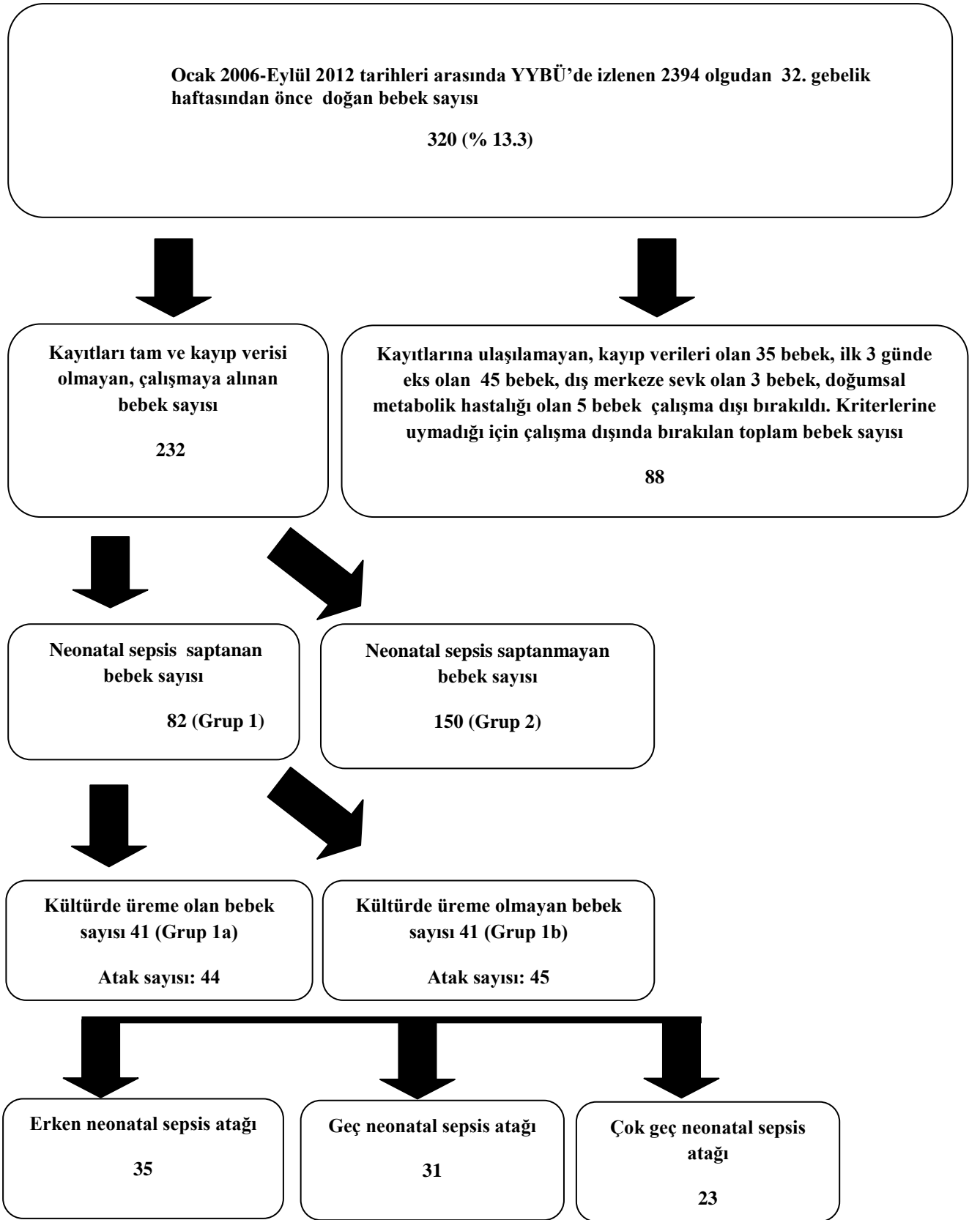
Klinik sepsis: Klinik bulgular, laboratuvar bulguları (hematolojik skor puanı ≥ 3 ve/veya CRP pozitifliği) ve tedaviye yanıt değerlendirilerek, kültürde üreme olmayanlarda tanımlandı (1).

Erken neonatal sepsis: Hayatın ilk 7 gününde görülen sepsis olarak tanımlandı (1).

Geç neonatal sepsis: Hayatın 7-30. gününde görülen sepsis olarak tanımlandı (1).

Çok geç neonatal sepsis: Hayatın 30. gününden sonra görülen sepsis olarak tanımlandı (1).

Otuzikinci gebelik haftasından önce doğan toplam 320 hastadan 5'i doğumsal metabolik hastalık şüphesi olması, 45'i ilk 72 saatten önce ölmesi, 3'ü erken dönemde başka merkeze sevk olması, 35'inin ise dosyalarına ulaşılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 232 hasta istatistiksel olarak değerlendirildi. Neonatal sepsis tanısı alanlar (Grup 1), neonatal sepsis saptanmayanlar (Grup 2) 1:2 oranında eşleştirilerek kontrol grubu olarak ayrıldı. Grup 1'deki olgular kültürde üreme durumlarına göre kesin (Grup 1a) ve klinik (Grup 1b) sepsis olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar kendi içinde gebelik yaşına göre: 28 haftadan önce doğan, 28-31 gebelik haftaları arasında doğan bebekler olarak 2 gruba ve doğum ağırlıklarına göre: <750 g, 750-999 g, 1000-1500 g, >1500 g olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Ayrıca neonatal sepsis tanısı alan olgular sepsis görülme zamanına göre erken sepsis, geç sepsis ve çok geç sepsis olarak 3 gruba ayrıldı (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmanın akış şeması

Aşağıda belirtilen ve olası risk faktörleri olarak düşünülen prenatal, natal ve postnatal özelliklerin varlığı dosya kayıtlarından araştırıldı.

Prenatal Özellikler

Anne yaşı, annede preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon, EMR, koryoamniyonit, çoğul gebelik, diyabet öyküsü, idrar yolu enfeksiyonu, antenatal steroid uygulaması, CRP pozitifliği, Doppler kan akımı sonuçları, antibiyotik kullanımı kaydedildi.

Natal Özellikler

Doğum yeri (TÜTF/dış merkez), doğum şekli (Normal vajinal doğum/Sezeryan), doğum haftası, cinsiyeti, doğum boyu, doğum ağırlığı, doğum baş çevresi, intrauterin büyümlerine göre (AGA, SGA, LGA), 1. ve 5. dakika Apgar skoru, doğumda canlandırma gereksinimi kaydedildi.

Postnatal Özellikler

Yaşadığı preterm sorunları (Tip 1 RDS, apne, PDA, İVK, BPD, NEK, PR, Hiperbilirubinemi), sürfaktan uygulaması, santral kateter, periferik venöz kateter ve/veya göbek kateteri varlığı, konjenital anomali varlığı, sepsis atağı sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları (hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, hipotermi, hipertermi, CRP değeri, lökopeni, lökositoz, trombositopeni varlığı, hematolojik skor, hiperglisemi, hipoglisemi) kaydedildi.

Neonatal sepsis tanısı konan olgularda kültürde üreme, üreme yeri (kan, idrar, BOS, kateter, ETT, sürüntü), enfeksiyon etkeni, antibiyogram sonuçları, hastanede kalım süresi, hastanın sepsis nedeniyle ölme durumu, sepsis dışı nedenle ölme durumları kaydedildi.

Değerlendirmede kullanılan tanımlamalar aşağıda verilmiştir;

Koryoamniyonit: Annenin vücut ısısının >38 °C olması ile birlikte iki veya daha fazla kriterin eşlik etmesidir. Bu kriterler: Uterin hassasiyet, kötü kokulu vajinal akıntı, annede başka hiçbir enfeksiyon odağı olmaksızın lökositoz (beyaz küre sayısı >15.000 mm³), serum CRP pozitifliği, annede taşikardi (>100 atım/dk) ve fetal taşikardidir (>160 atım/dk) (51).

Preeklampsi: Yeni başlangıçlı hipertansiyon (Kan basıncı >140/90 mmHg veya ortalama arter basıncı > 105 mmHg), ödemli veya ödem olmaksızın proteinüri olarak tanımlandı (72).

Erken membran rüptürü: Kontraksiyonlar başlamadan önce herhangi bir zamanda membranların yırtılması olması olarak tanımlandı (73).

Respiratuvar distres sendromu: Klinik olarak subkostal, interkostal veya sternal retraksiyon, burun kanadı solunum, taşipne atağında, apnenin eşlik ettiği veya etmediği oda havasında siyanoz varlığı ve özgün radyolojik görüntü ile tanı konuldu (15).

Bronkopulmoner displazi: Gebelik yaşı, postnatal 28. gün ve/veya postkonsepsiyonel 36. haftadaki oksijen ihtiyacına göre belirlendi. Gebelik yaşı ≤32 hafta olan bebekler erken dönemde oksijen ihtiyacı olduğu halde, postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen ihtiyacı %30'un altındaysa orta dereceli BPD, oksijen ihtiyacı nazal CPAP (Continious Positif Airway Pressure) veya pozitif basınçlı ventilasyon şeklindeyse ağır BPD olarak tanımlandı (Tablo-4) (32,74).

Hematolojik skor (Rodwell Skorlaması Sistemi) (66)

Rodwell ve ark. (66) tarafından geliştirilen ölçütler sepsis tanısı koymada kullanıldı (Tablo-11).

Nekrotizan enterokolit: Walsh ve Kliegman (25) tarafından hazırlanan ölçütler kullanılarak tanı konuldu (Tablo-2).

Patent duktus arteriozus: Doppler ekokardiyografik inceleme ile duktus çapının > 1,5 mm olması, diyastolik kan akımının görülmesi olarak tanımlandı (18).

İntraventriküler kanama: Papile ve Munsick (29)'in kriterlerine göre transfontanel ultrasonografi ile tanı konuldu (Tablo-3).

Apne: 15-20 saniyeden daha uzun süren ve çoğu kez bradikardi ve/veya hipoksemi ile birlikte olan hava girişinin durması olarak tanımlandı (11).

Hiperbilirubinemi: Fototerapi ve/veya kan değişimi ihtiyacı gösteren total bilirubin değerleri hiperbilirubinemi olarak tanımlandı (36).

Anemi: Kan transfüzyonu gereksinimi olan değerler anemi olarak değerlendirildi. Transfüzyon gereksinimi mekanik ventilatördeki olgularda hematokrit < %36, spontan solunumu ve yüksek FiO₂ ihtiyacı olan olgularda hematokrit < %31, sağlıklı büyüyen olgularda hematokritin < % 21 altında olması olarak tanımlandı (38).

Trombositopeni: Kanda trombosit sayısının 100.000 mm³/dl altında olması olarak kabul edildi (40).

C- Reaktif protein: Referans aralığı 0-0,8 mg/dl, 0,8 mg/dl üzeri pozitif kabul edildi.

Lökositoz: Lökosit sayısının doğumda $\geq 25000 \text{ mm}^3$, 12.-24. saatlerde $\geq 30000 \text{ mm}^3$, 2. günden sonrada $\geq 21000 \text{ mm}^3$ olması olarak kabul edildi (66).

Lökopeni: Lökosit sayısının 5000/mm³ altında olması olarak kabul edildi (66).

Hipoglisemi: Yenidoğanın ilk 24 saatinde plazma glukoz değerinin asemptomatik yenidoğanlar için < 40 mg/dl semptomatik yenidoğanlar için < 45 mg/dl olması, 24 saatten büyük yenidoğanlarda ise plazma glukoz değerinin < 50 mg/dl olması olarak tanımlandı (39).

Hiperglisemi: Kan glukozunun > 125mg/dl, plazma glukozunun > 150mg/dl olması olarak tanımlandı (75).

Hipotermi: : Çevresel faktörler dışlandığında vücut sıcaklığının <36 °C (aksiler) olması olarak tanımlandı (76).

Hipertermi: Çevresel faktörler dışlandığında vücut sıcaklığının >37,5 °C (aksiler) olması olarak tanımlandı (76).

Taşikardi: Kalp tepe atımının prematüre bebeklerde $>180/dk$ olması olarak tanımlandı (11).

Hipotansiyon: Gebelik yaşı veya doğum ağırlığına göre belirlenmiş kan basıncının 3 persantilden küçük veya $-2SD$ altında olması olarak tanımlandı (77).

Hipertansiyon: Sistolik veya diyastolik kan basıncı 95 persantile eşit veya yüksek, ortalamanın da 2 SD'den yüksek olması hipertansiyon olarak tanımlandı (78).

Bazı hastalarda çoklu sepsis atakları mevcuttu. Uygun antibiyotik ile 21 gün tedaviye rağmen kültürde aynı etken veya farklı bir etken saptandıysa farklı atak kabul edildi. Koagülaz negatif stafilkoklar pozitif kültür ve serum CRP pozitifliği varsa etken kabul edildi. CRP yüksekliği olmayan ve antibiyotik değişikliği yapılmayan kültür pozitiflikleri kontaminasyon olarak değerlendirildi (79,80).

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada istatistik programı olarak SPSS versiyon 19.0 lisans no: 10240642 kullanıldı. Ortalamalar, standart sapmalarıyla birlikte sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda değişkenler arasındaki karşılaştırmalar T-testi ile normal dağılım göstermediği durumlarda, Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. İki den fazla değişken olduğu durumlarda ise Oneway-ANOVA testi uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizde belirlenen olası risk faktörlerinden anlamlı sonuç verenler kullanılarak incelendi. Sepsis bağımlı değişken, risk faktörleri ise bağımsız değişken olarak alınarak lojistik regresyon analizi yapıldı. p-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Ocak 2006- Eylül 2012 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı YYBÜ'de takip ve tedavi edilen 2394 hasta arasından 32. gebelik haftasından önce doğumu gerçekleşen 320 (% 13,3) yenidoğan bebeğin dosyası geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya alınan 232 olgudan 82'sinde neonatal sepsis (Grup 1) saptandı. Neonatal sepsis olguları kendi içerisinde kültürde üreme olan 41 hasta (Grup 1a), kültürde üreme olmayan 41 hasta (Grup 1b) olarak ikiye ayrıldı. Yedi olguda 2 sepsis atağı mevcuttu. Toplam sepsis atak sayısı 89 idi. Sepsis atağı görülme gününe göre kendi içinde erken (35 atak), geç (31 atak), çok geç (23 atak) sepsis olarak üç gruba ayrıldı. Aynı dönemde serviste yatıp 32. gebelik haftasından önce doğan sepsis bulgusu olmayan 150 hasta kontrol grubu (Grup 2) olarak tanımlandı.

2006-2012 yılları arasında 32. gebelik haftasından önce doğup çalışmaya alınan 232 olgunun 82'sinde (%35,3) neonatal sepsis saptandı. Sepsis ataklarının 44'ü (%49,5) kesin sepsis, 45'i (%50,5) klinik sepsis olarak belirlendi.

Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri

Neonatal sepsis saptanan Grup 1 ve neonatal sepsis saptanmayan Grup 2'deki olgular demografik özellikler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gebelik haftası ($p<0,001$) açısından ileri derecede anlamlı fark saptandı. Baş çevreleri ($p=0,007$), doğum boyu ($p=0,004$) ve doğum ağırlıkları ($p=0,003$) arasında da iki grup arasında anlamlı fark saptandı. Grup 1 olgular erken gebelik haftası, daha düşük doğum ağırlığı, daha düşük doğum boyu ve daha düşük baş çevresine sahipti. Cinsiyet ve intrauterin büyüme geriliği açısından fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Çalışma gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik özellikler	Grup 1 (n=82)	Grup 2 (n=150)	p
Cinsiyet (erkek), n(%)	38 (46)	75 (50)	AD*
Gebelik haftası, (Ortalama +/- SD)	27,8 ± 4	29,1 ± 1,8	<0,001**
Doğum ağırlığı (g)	1000 ± 260	1122,4 ± 281	0,003***
Doğum boyu (cm)	35,5 ± 3,2	36,99 ± 3,6	0,004***
Doğum baş çevresi (cm)	25,2 ± 2,3	25,99 ± 2,3	0,007***
İntrauterin büyüme geriliği (SGA)	15 (18,3)	38(25,3)	AD*

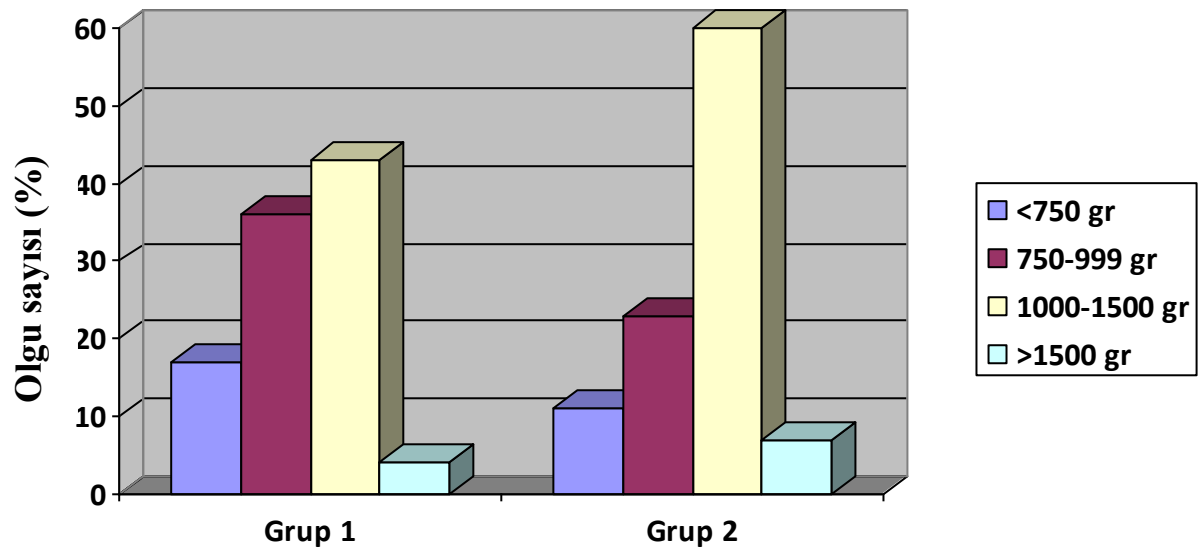
* Ki-kare testi, ** Mann Whitney U testi, *** T-test, AD: Anlamli değil.

Olgular doğum ağırlığına göre <750 g, 750-999 g, 1000-1500 g, >1500 g olmak üzere dört alt gruba ayrıldılar. Grup 1 ve Grup 2 istatistiksel olarak doğum ağırlığı alt grupları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında (p=0,012) anlamlı fark saptandı. Grup 2 de 1000-1500 gr arasında daha çok olgu mevcuttu (Tablo 15) (Şekil 2).

Tablo 15. Grup 1 ve Grup 2'nin doğum ağırlığı alt gruplarının karşılaştırılması

Doğum ağırlığı	Grup 1 (n=82)	Grup 2 (n=150)	p
<750 gr, n(%)	14 (17,1)	16 (10,7)	0,012*
750-999 g	29 (36)	34 (22,7)	
1000-1500 g	35 (43,4)	90 (60)	
>1500 g	4 (5)	10 (6,7)	

* Ki-kare testi



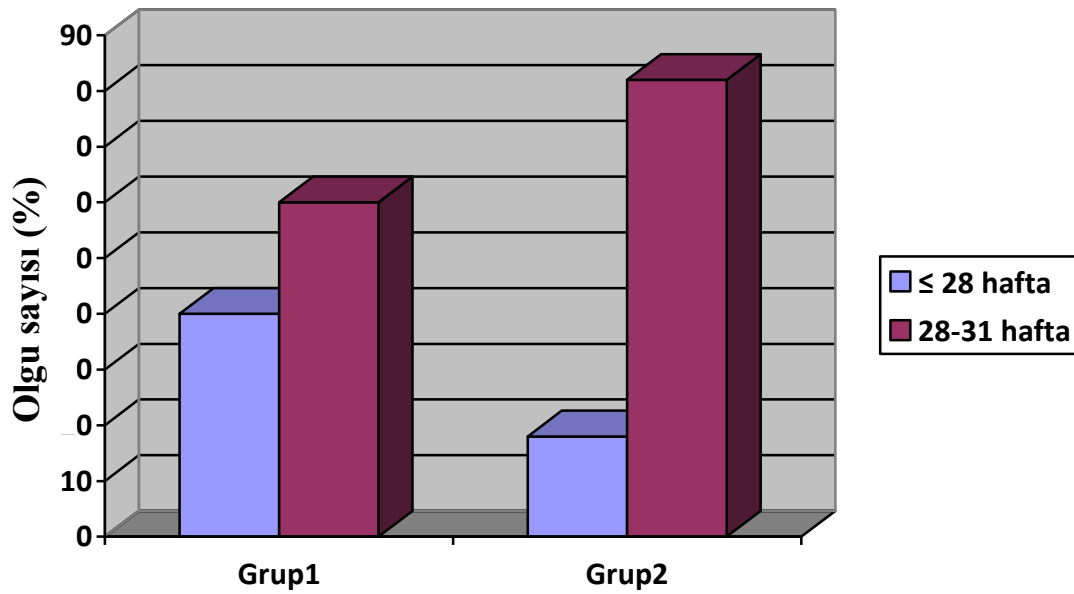
Şekil 2. Grup 1 ve Grup 2 olguların doğum ağırlığı alt gruplarının dağılımı

Gebelik yaşına göre bebekler 28. gebelik haftasından önce, 28 ile 31. gebelik haftaları arasında doğanlar olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Grup 1 ve Grup 2 olgular gebelik haftası alt grupları açısından karşılaştırıldığında gebelik haftası <28 hafta olanların Grup 1’de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu ($p<0,001$), 28-31 hafta arası olguların ise Grup 2’de fazla olduğu ($p<0,001$) saptandı (Tablo 16) (Şekil 3).

Tablo 16. Grup 1 ve Grup 2’nin gebelik haftası alt gruplarının karşılaştırılması

Gebelik yaşı	Grup 1 (n=82)	Grup 2 (n=150)	p
≤ 28 hafta, n(%)	33 (40)	27 (18)	<0,001*
28-31 hafta	49 (60)	123 (82)	

* Ki-kare testi



Şekil 3. Grup 1 ve Grup 2 olguların gebelik haftası alt gruplarının dağılımı

Çalışma Gruplarının Prenatal Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2 olgular prenatal özellikleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; annede CRP pozitifliği ($p=0,04$), diyabet öyküsü ($p=0,035$) ve koryoamniyonit varlığı ($p=0,04$) açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı. Diğer prenatal faktörlerden anne yaşı, preeklampsi, annede kronik hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, EMR, çoğul gebelik, doppler kan akımı bozukluğu, antenatal steroid uygulaması, annede antibiyotik kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı. Grup 1 olguların annelerinde CRP pozitifliği, koryoamniyonit ve diyabet varlığı sıklığı anlamlı olarak fazlaydı (Tablo 17).

Tablo 17. Grup 1 ve Grup 2 olguların prenatal özelliklerinin karşılaştırılması

Prenatal özellikler	Grup 1 (n=82)	Grup 2 (n=150)	p
Anne yaşı, (Ortalama +/- SD)	28,34 ± 6,2	27,59 ± 5,3	AD*
Preeklampsi, n(%)	23 (28)	31 (20)	AD**
Annede kronik hipertansiyon	5 (6,1)	4 (2,7)	AD**
Erken membran rüptürü	24 (29)	46 (30)	AD**
Erken membran rüptürü süresi	6,96 ± 7,8	4,70 ± 4	AD***
Koryoamniyonit	17 (21)	16 (10,7)	0,04**
Annede idrar yolu enfeksiyonu	31 (38)	52 (34,7)	AD**
Çoğul gebelik	17 (21)	33 (22)	AD**
Annede diyabet öyküsü	4 (5)	1 (0,7)	0,035**
Annede CRP (+)	26 (32)	32 (21,3)	0,04**
Antenatal steroid uygulaması	34 (42)	64 (42,7)	AD**
Doppler kan akımı bozukluğu	13 (16)	26 (17,3)	AD**
Annede antibiyotik kullanımı	33 (40)	58 (38,7)	AD**

*T-test , ** Ki-kare testi, *** Mann Whitney U testi, AD: Anlamlı değil.

Çalışma Gruplarının Natal Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2 olgular natal özellikleri açısından karşılaştırıldığında; doğum şeklinin sezeryan olması, 5. dakika Apgar skoru ortalamaları, hastanemizde doğmuş olması ve canlandırma gereksinimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Grup 1 ve Grup 2 olguların natal özelliklerinin karşılaştırılması

Natal özellikler	Grup 1 (n=82)	Grup 2 (n=150)	p
Doğum şekli (Sezeryan), n(%)	58 (70,7)	117 (78)	AD*
Doğum yeri (TÜTF)	75 (91,5)	130 (92,7)	AD*
5. dakika apgar skoru, (Ortalama± SD)	7,8 ± 1,22	8,0 ± 1,21	AD**
Canlandırma gereksinimi	35 (43)	60 (40)	AD*

*Ki-kare testi, ** Mann Whitney U testi, AD: Anlamlı değil.

Çalışma Gruplarının Postnatal Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2 olgular postnatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında; mekanik ventilasyon kullanımı, NEK, BPD, periferik venöz kateter kullanımı, hastanede kalım süresi (hepsi için $p<0,001$) açısından ileri derecede anlamlı fark saptandı. RDS ($p=0,032$), sürfaktan uygulaması ($p=0,032$), PDA ($p=0,001$), PR ($p=0,002$), santral kateter kullanımı ($p=0,003$), umbilikal kateter kullanımı ($p=0,008$), ölüm oranı ($p=0,004$) açısından da Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark saptandı. Grup 1 olguların RDS, sürfaktan uygulaması, mekanik ventilasyon gereksinimi, NEK, PDA, BPD, PR, periferik venöz kateter kullanımı, santral kateter kullanımı, umbilikal kateter kullanımı, ölüm oranı, hastanede kalım süresinin Grup 2 olgulara göre daha fazla olduğu, Grup 1 olguların daha yüksek oranda öldüğü olduğu saptandı. Gruplar arasında İVK, hiperbilirubinemi ve konjenital anomali varlığı açısından ise fark saptanmadı (Tablo 19).

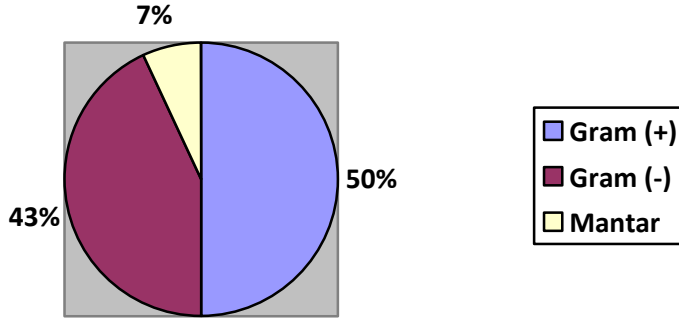
Tablo 19. Grup 1 ve Grup 2 olguların postnatal özelliklerinin karşılaştırılması

Postnatal özellikler	Grup 1 (n=82)	Grup 2(n=150)	p
Respiratuvar distres sendromu, n(%)	79 (96)	133 (88,7)	0,032*
Sürfaktan uygulaması	79 (96)	133 (88,7)	0,032*
Mekanik ventilasyon kullanımı	67 (82)	85 (56,7)	<0,001*
Hiperbilirubinemi	81 (99)	141 (94)	AD*
Nekrotizan enterokolit	61 (76)	89 (59,3)	<0,001*
Patent duktus arteriozus	29 (35)	25 (16,7)	0,001*
İntraventricüler kanama	34 (41,5)	44 (29,3)	AD*
Bronkopulmoner displazi	51 (62,2)	43 (28,7)	<0,001*
Prematüre retinopatisi	29 (35)	25 (16,7)	0,002*
Periferik venöz kateter kullanımı	59 (72)	69 (46)	<0,001*
Santral kateter kullanımı	9 (11)	3 (2)	0,003*
Umbilikal kateter kullanımı	17 (21)	13 (8,7)	0,008*
Konjenital anomali	3 (3,7)	7 (4,7)	AD*
Hastanede kalım süresi, (Ortalama± SD)	60,74 ± 36,8	37,68 ±20,59	<0,001**
Ölüm	28 (34)	26 (17,3)	0,004*

*Ki-kare testi, **T-test, AD: Anlamlı değil.

ALT GRUP İSTATİSTİKSEL ANALİZLERİ

Grup 1a'daki olgular incelendiğinde; kültürde en sık %50'lik (22/44) oranla Gram pozitif mikroorganizmaların ürediği, bunları %43,2'lik (19/44) oranla Gram negatiflerin izlediği ve mantarların %6,8 (3/44) oranında ürediği saptandı (Şekil 4). Etkenlerin ürediği yer 24 olguda (%54,5) kan, 9 olguda (%20,5) endotrakeal tüp, 7 olguda (%15,9) kateter, 2 olguda (%4,5) idrar, 2 olguda (%4,5) göbek sürüntüsü idi.



Şekil 4. Kültürde üreyen etkenlerin gruplarının dağılımı

Grup 1a ve Grup 1b'deki Olguların Demografik Özellikleri

Kültürde üreme olan olguların yer aldığı Grup 1a ile kültürde üreme olmayan Grup 1b'deki olgular demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında; gebelik haftaları ($p=0,003$), doğum ağırlığı ($p=0,022$), doğum boyu ($p=0,031$), doğum baş çevresi ($p=0,016$), arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Grup 1a'daki olguların gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum boyu, doğum baş çevresi Grup 1b'ye oranla daha düşüktü (Tablo 20).

Tablo 20. Grup 1a ve Grup 1b'deki olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik özellikler	Grup 1a (n=41)	Grup 1b (n=41)	p
Cinsiyet (erkek), n(%)	20 (51)	18 (44)	AD*
Gebelik haftası, (Ortalama± SD)	27,18 ±2,08	28,4 ± 1,8	0,003**
Doğum ağırlığı (g)	944,9 ±243,8	1074,11 ±260,15	0,022**
Doğum boyu (cm)	34,80 ± 3,07	36,32 ± 3,3	0,031**
Doğum baş çevresi (cm)	24,61 ± 2,21	25,8 ± 2,2	0,016**
İntrauterin büyüme geriliği (SGA)	8 (20)	7 (17)	AD*

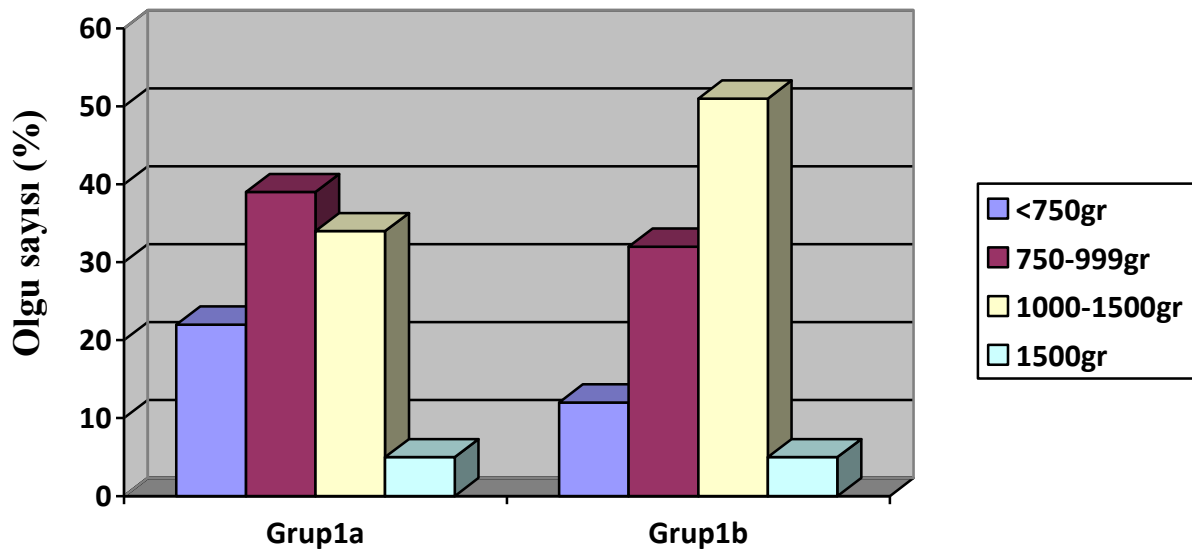
*Ki-kare testi, **T-test, AD: Anlamlı değil.

Olgular doğum ağırlıklarına göre <750 g, 750-999 g, 1000-1500 g, >1500 g olmak üzere dört alt gruba ayrıldılar. Grup 1a ve Grup 1b arasında doğum tartıları grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 21) (Şekil 5).

Tablo 21. Grup 1a ve Grup 1b'nin doğum ağırlığı alt gruplarına göre karşılaştırılması

Doğum ağırlığı	Grup 1a (n=41)	Grup 1b (n=41)	p
<750 g, n(%)	9 (22)	5 (12)	AD*
750-999 g	16 (39)	13 (32)	
1000-1500 g	14 (34)	21 (51)	
>1500 g	2 (5)	2 (5)	

* Ki-kare testi, AD: Anlamli değil.



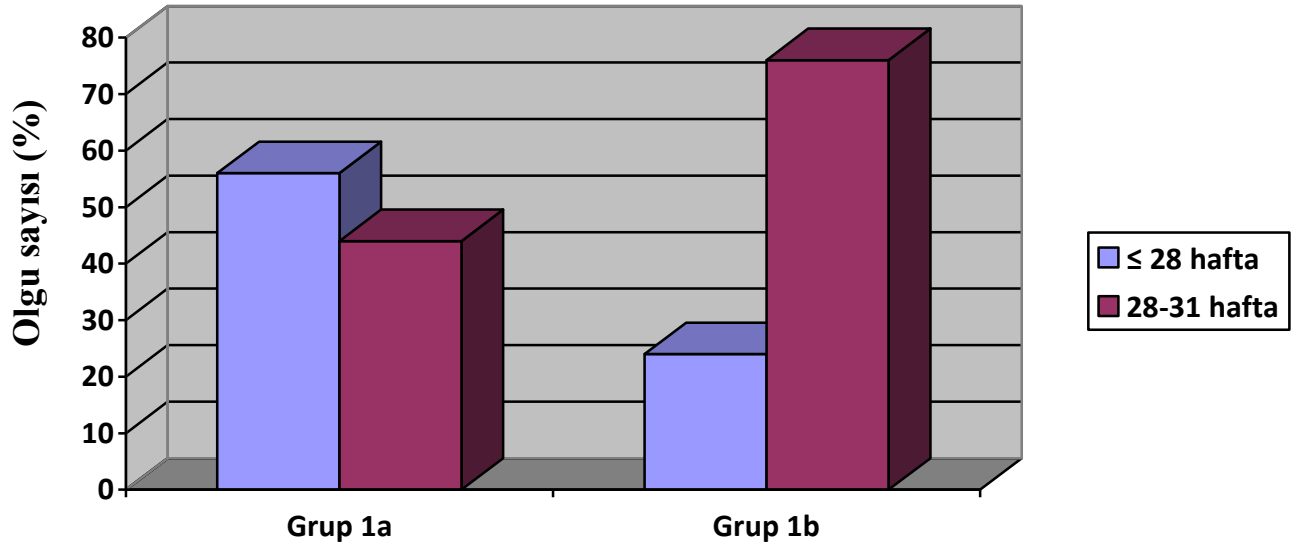
Şekil 5. Grup 1a ve Grup 1b olguların doğum ağırlığı alt gruplarına göre dağılımı

Gebelik yaşına göre olgular 28. gebelik haftasından önce, 28 ile 31. gebelik haftaları arasında doğanlar olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Grup 1a ve Grup 1b gebelik haftaları açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; gebelik haftası 28-31 hafta arası gebelik haftası olan olguların ($p=0,003$) Grup 1b'de daha fazla olduğu bulundu. Grup 1a'da ise ≤ 28 hafta olgular Grup 1b'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla ($p=0,003$) olarak saptandı (Tablo 22) (Şekil 6).

Tablo 22. Grup 1a ve Grup 1b'nin gebelik haftası alt gruplarına göre karşılaştırılması

Gebelik yaşı	Grup 1a (n=41)	Grup 1b (n=41)	p
≤ 28 hafta, n(%)	23 (56,1)	10 (24,4)	0,003*
28-31 hafta	18 (43,9)	31 (75,6)	

* Ki-kare testi



Şekil 6. Grup 1a ve Grup 1b olguların gebelik haftası alt gruplarına göre dağılımı

Grup 1a ve Grup 1b'deki Olguların Prenatal Özellikleri

Grup 1a ve Grup 1b olgular prenatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında; hiçbir olası risk faktörü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. Grup 1a ve Grup 1b olguların prenatal özelliklerinin karşılaştırılması

Prenatal özellikler	Grup 1a (n=41)	Grup 1b (n=41)	p
Anne yaşı, (Ortalama± SD)	28,25 ± 5,6	28,41 ± 6,8	AD*
Preeklampsi, n(%)	9 (22)	14 (34)	AD**
Annede kronik hipertansiyon	2 (5)	3 (7,3)	AD**
Erken membran rüptürü	11 (27)	13 (28,9)	AD**
Erken membran rüptürü süresi	4,5 ± 5,4	9,0 ± 9,0	AD*
Koryoamniyonit	10 (24)	7 (17)	AD**
Annede idrar yolu enfeksiyonu	16 (39)	15 (36,6)	AD**
Çoğul gebelik	7 (17)	10 (24,4)	AD**
Annede diyabet öyküsü	2 (5)	2 (4,9)	AD**
Annede CRP (+)	12 (29,3)	14 (34,1)	AD**
Antenatal steroid uygulaması	13 (31,7)	21 (51,1)	AD**
Doppler kan akımı bozukluğu	6 (15)	7 (17,1)	AD**
Annede antibiyotik kullanımı	18 (43,9)	15 (36,6)	AD**

*T-test, **Ki-kare testi, AD: Anlamlı değil.

Grup 1a ve Grup 1b'deki Olguların Natal Özellikleri

Grup 1a ve Grup 1b olgular natal özellikleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24. Grup 1a ve Grup 1b olguların natal özelliklerinin karşılaştırılması

Natal özellikler	Grup 1a (n=41)	Grup 1b (n=41)	p
Doğum şekli (Sezeryan), n(%)	26 (63,4)	32 (78)	AD*
Doğum yeri (TÜTF)	37 (90,2)	38 (93)	AD*
5. dakika apgar skoru, (Ortalama± SD)	7,8 ± 1,13	7,8 ± 1,3	AD**
Canlandırma gereksinimi	18 (44)	17 (42)	AD*

*Ki-kare testi, **T-test, AD: Anlamlı değil.

Grup 1a ve Grup 1b'deki Olguların Postnatal Özellikleri

Grup 1a ve Grup 1b olgular postnatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında; hastanede kalım süresi ($p<0,001$) ve bronkopulmoner displazi gelişimi ($p=0,04$) açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Grup 1a olguların Grup 1b olgulara göre hastanede daha fazla kaldığı ve daha fazla bronkopulmoner displazi geliştiği görüldü. Diğer postnatal özellikleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 25).

Tablo 25. Grup 1a ve Grup 1b olguların postnatal özelliklerinin karşılaştırılması

Postnatal özellikler	Grup 1a (n=41)	Grup 1b (n=41)	p
Respiratuvar distres sendromu, n(%)	39 (95)	40 (97,6)	AD*
Süfaktan uygulaması	39 (95)	40 (97,6)	AD*
Mekanik ventilasyon kullanım	35 (85)	32 (78)	AD*
Hiperbilirubinemi	40 (97,6)	41 (100)	AD*
Nekrotizan enterokolit	33 (80)	28 (70)	AD*
Patent duktus arteriozus	18 (44)	11 (27)	AD*
İntraventriküler kanama	17 (42)	17 (42)	AD*
Bronkopulmoner displazi	30 (73)	21 (51)	0,04*
Prematüre retinopatisi	16 (39)	13 (32)	AD*
Periferik venöz kateter kullanımı	29 (70)	30 (73,2)	AD*
Santral kateter kullanımı	17 (42)	2 (5)	AD*
Umbilikal kateter kullanımı	12 (30)	5 (12,2)	AD*
Konjenital anomali	1 (2,4)	2 (4,9)	AD*
Total parenteral nutrisyon kullanımı	37(90)	39(95)	AD*
Hastanede kalım süresi, (Ortalama± SD)	74,5 ± 42,30	46,4 ±24,9	<0,001**
Ölüm	18 (44)	10 (24,4)	AD*

*Ki-kare testi,** T-test, AD: Anlamlı değil.

Grup 1a ve Grup 1b Olguların Atak Sırasında Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

Grup 1a ve Grup 1b olgular atak sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları yönünden karşılaştırıldı. Grup 1a'da 44 atak, Grup 1b'de 45 atak mevcuttu. Gruplardaki ataklar klinik bulgular açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 26).

Tablo 26. Grup 1a ve Grup 1b'nin atak sırasında klinik bulgularının karşılaştırılması

Klinik bulgular	Grup 1a (n=44)	Grup 1b (n=45)	P
Hipotermi, n(%)	16 (36,4)	20 (44,4)	AD*
Hipertermi	18 (40,9)	16 (35,6)	AD*
Hipotansiyon	12 (27,3)	17 (37,8)	AD*
Hipertansiyon	13 (29,5)	13 (28,9)	AD*
Taşikardi	5 (11,4)	2 (4,4)	-
Apne	42 (95,5)	45 (100)	-
Taşipne	24 (54,5)	22 (48,9)	AD*

*Ki-kare testi, AD: Anlamlı değil.

Grup 1a ve Grup 1b Olguların Atak Sırasında Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Grup 1a ve Grup 1b olgular atak sırasındaki laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27. Grup 1a ve Grup 1b'nin atak sırasında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	Grup 1a (n=44)	Grup 1b (n=45)	p
CRP pozitifliği, n(%)	37 (84,1)	33 (73,3)	AD*
Lökopeni	16 (36,4)	18 (40)	AD*
Lökositoz	18 (40,9)	21 (46,7)	AD*
Nötropeni	8 (18,2)	10 (22,2)	AD*
Trombositopeni	30 (68,2)	29 (64,4)	AD*
Hematolojik skor, (Ortalama± SD)	3,2±1,3	3,2±0,7	AD**
Hiperglisemi	27 (61,4)	25 (55,6)	AD*
Hipoglisemi	7 (15,9)	6 (13,3)	AD*

* Ki-kare testi, **T-test, AD: Anlamlı değil.

Erken, Geç ve Çok Geç Sepsis Ataklarının Karşılaştırılması

Seksen dokuz sepsis atağından 35'i erken sepsis, 31'i geç sepsis, 23'ü çok geç sepsis idi. Erken, geç ve çok geç sepsis ataklarındaki prenatal, natal ve postnatal özellikler, laboratuvar ve klinik bulguları, üreme oranları, etkenler ve ölüm oranları karşılaştırdı.

Erken, Geç ve Çok Geç Sepsisteki Prenatal Özelliklerinin Karşılaştırılması

Erken, geç ve çok geç sepsisteki olgular prenatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında doppler kan akım bozukluğu açısından (p=0,021) ÇGNS'de GNS'ye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ÇGNS olgularda doppler kan akım bozukluğunun daha fazla olduğu görüldü. Diğer laboratuvar bulguları açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28. Erken, geç ve çok geç sepsisteki prenatal özelliklerinin karşılaştırılması

Prenatal özellikler	ENS (n=35)	GNS (n=31)	ÇGNS (n=23)	P
Anne yaşı, (Ortalama± SD)	29,34 ±6,35	28 ±6,24	27,39 ±5,45	AD*
Preeklampsi, n(%)	12 (34,3)	6 (19,4)	7 (30,4)	AD**
Annede kronik hipertansiyon	2 (5,7)	2 (6,5)	2 (8,7)	Veri azlığından değerlendirilemedi
Erken membran rüptürü	14 (40)	6 (19,4)	5 (21,7)	AD**
Erken membran rüptürü süresi	5,36 ±5,79	8,67 ±11,51	9,2 ±7,91	AD*
Koryoamniyonit	9 (25,7)	6 (19,4)	5 (21,7)	AD**
Annede idrar yolu enfeksiyonu	11 (31,4)	14 (45,2)	9 (39,1)	AD**
Çoğul gebelik	9 (25,7)	6 (19,4)	3 (13)	AD**
Annede diyabet öyküsü	1 (2,9)	2 (6,5)	1 (4,3)	Veri azlığından değerlendirilemedi
Annede CRP (+)	16 (45,7)	6 (19,4)	7 (30,4)	AD**
Antenatal steroid uygulaması	15 (42,9)	13 (41,9)	10 (43,5)	AD**
Doppler kan akımı bozukluğu	6 (17,1)	3 (9,7)	5 (21,7)	0,021**
Annede antibiyotik kullanımı	13 (37,1)	13 (41,9)	10 (43,5)	AD**

*Oneway-ANOVA, ** Ki-kare testi, AD: Anlamlı değil.

Erken, geç ve çok geç sepsisteki olgular natal ve postnatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Erken, Geç ve Çok Geç Sepsisteki Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

Erken, geç ve çok geç sepsisli olgular klinik bulguları açısından karşılaştırıldığında hipotermi (p=0,001), hipertermi (p=0,016), hipotansiyon (p=0,043) açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hipotermimin ENS'de, hiperterminin ÇGNS'de, hipotansiyonun GNS'de anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Diğer klinik bulgular açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 29).

Tablo 29. Erken, geç ve çok geç sepsisteki klinik bulgularının karşılaştırılması

Klinik bulgular	ENS (n=35)	GNS (n=31)	ÇGNS (n=23)	p
Hipotermi, n(%)	22 (62,9)	11 (35,5)	3 (13)	0,001*
Hipertermi	15 (42,9)	6 (19,4)	13 (56,5)	0,016*
Hipotansiyon	12 (34,3)	14 (45,2)	3 (13)	0,043*
Hipertansiyon	10 (28,6)	7 (22,6)	9 (39,1)	AD*
Taşikardi	2 (5,7)	3 (9,7)	2 (8,7)	-
Apne	33 (94,3)	31 (100)	23 (100)	-
Taşipne	18 (51,4)	14 (45,2)	14 (60,9)	AD*

* Ki-kare testi, AD: Anlamlı değil.

Erken, Geç ve Çok Geç Sepsisteki Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Erken, geç ve çok geç sepsisli olgular laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında CRP pozitifliği (p=0,013) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ÇGNS olguların CRP pozitifliğinin daha fazla olduğu görüldü. ÇGNS'li tüm olgularda CRP pozitifliği. Hipoglisemi varlığı açısından (p=0,007) ENS ile ÇGNS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ENS olgularda hipogliseminin daha fazla olduğu görüldü. Diğer laboratuvar bulguları açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 30).

Tablo 30. Erken, geç ve çok geç sepsisteki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	ENS (n=35)	GNS (n=31)	ÇGNS (n=23)	P
CRP pozitifliği, n(%)	24 (68,6)	23 (74,2)	23 (100)	0,013*
Lökopeni	14 (40)	11 (35,5)	9 (39)	AD*
Lökositoz	17 (48,6)	15 (48,4)	7 (30,4)	AD*
Nötropeni	8 (22,9)	6 (19,4)	4 (17,4)	AD*
Trombositopeni	22 (62,9)	25 (80,6)	12 (52,2)	AD*
Hematolojik skor, (Ortalama± SD)	3,47 ±0,84	3,24 ±0,94	2,91 ±1,64	AD**
Hiperglisemi	22 (62,9)	19 (61,3)	11 (47,8)	AD*
Hipoglisemi	10 (28,6)	3 (9,7)	0 (0)	0,07*

* Ki-kare testi, **Oneway-ANOVA, AD: Anlamlı değil.

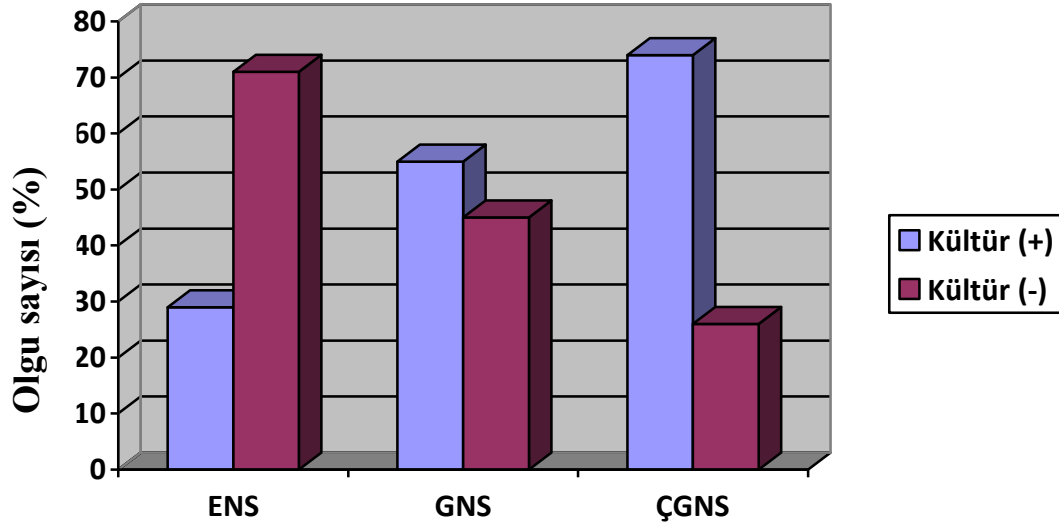
Erken, Geç ve Çok Geç Sepsisteki Kültürde Üreme Oranlarının Karşılaştırılması

Erken, geç ve çok geç sepsis atakları kültürde üreme oranları açısından karşılaştırıldığında kültürde üreme olan olgu sayıları ($p=0,003$) istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı. Kültürde üreme olan olguların ÇGNS’de, kültürde üreme olmayan olguların ENS’de daha fazla olduğu görüldü (Tablo 31) (Şekil 7).

Tablo 31. Erken, geç ve çok geç sepsisteki kültürde üreme oranlarının karşılaştırılması

Kültür sonucu	ENS (n=35)	GNS (n=31)	ÇGNS (n=23)	p
Üreme var, n(%)	10 (28,6)	17 (54,8)	17 (73,9)	0,003*
Üreme yok	25 (71,4)	14 (45,2)	6 (26,1)	

* Ki-kare testi



Şekil 7. Erken, geç ve çok geç sepsisteki kültürde üreme oranlarının karşılaştırılması

Erken, geç ve çok geç sepsisteki etkenlerin dağılımı incelendiğinde; ENS’de Gram pozitif mikroorganizmalar %60 (6 olgu), Gram negatif mikroorganizmalar %30 (3 olgu), mantarlar %10 (1 olgu) oranında saptandı. GNS’de; Gram pozitif mikroorganizmalar %47 (8 olgu), Gram negatif mikroorganizmalar %41 (7 olgu), mantarlar %12 (2 olgu), ÇGNS’de; Gram pozitif mikroorganizmalar %47 (8 olgu), Gram negatif mikroorganizmalar %53 (9 olgu) etken olarak saptandı. Koagülaz negatif stafilkoklar en sık izole edilen mikroorganizma idi. Geç ve çok geç neonatal sepsiste daha yüksek oranda izole edilmişti. Gram negatif mikroorganizmalar içinde *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) en sık üreyen etkendi (Tablo 32).

Tablo 32. Kültürde üreyen etkenlerin dağılımı

Etken mikroorganizmalar	ENS (n=10)	GNS (n=17)	ÇGNS (n=17)
Gram pozitif mikroorganizmalar, n(%)	6 (60)	8 (47)	8 (47)
<i>KONS</i>	4 (9)	6 (13,6)	7(15,5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (4,5)	1 (2,3)	1 (2,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1 (2,3)	0
Gram negatif mikroorganizmalar	3 (30)	7 (41)	9 (53)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (4,5)	2 (4,5)	4 (9)
<i>Escherichia coli</i>	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	2 (4,5)	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	2 (4,5)	2 (4,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	1 (2,3)
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	1 (2,3)
Mantarlar	1(10)	2 (12)	0
<i>Candida albicans</i>	1 (2,3)	2 (4,5)	0

Neonatal sepsisli 82 olgudan 5'inin sepsis nedeniyle öldüğü, 4'ünde kültürde üreme varken (bunlardan 1'i KONS, 2'si *A. baumannii*, 1'i *C. albicans*), 1'inde kültürde üreme olmadığı saptandı. Sepsise bağlı ölüm oranı %6 olarak saptandı. Etkenlere göre ölüm oranları değerlendirildiğinde; *C.albicans* ve *A. baumannii*'de sırasıyla ölüm oranları %33 ve %25 ile en yüksek saptandı. KONS'a bağlı ölüm bir olguda mevcuttu (ölüm oranı %5,9). Sepsis dışı ölüm oranı ise %23,2 olarak hesaplandı (Tablo 33).

Tablo 33. Kültürde üreyen etkenlere göre ölüm oranları

Etken mikroorganizmalar	Grup1a (n=44)	Ölüm oranı
KONS, n (%)	17 (38,6)	1(5,9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (9)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(2,3)	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8 (18,2)	2(25)
<i>Escherichia coli</i>	3 (2,3)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2(4,5)	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4(9)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1(2,3)	0
<i>Serratia marcescens</i>	1(2,3)	0
<i>Candida albicans</i>	3 (6,9)	1(33)

Mikroorganizmaların Duyarlılık Profilleri

Gram pozitif mikroorganizmalar

Koagülaz negatif stafilokok (n=17): Metisilin direnci %94 (n=16) saptandı. Glikopeptitlere (teikoplanin ve vankomisin) duyarlılık %94 (n=16) bulunurken, gentamisin duyarlılığı %6 (n=1) saptandı.

Staphylococcus aureus (n=1): Glikopeptitlere duyarlı iken, gentamisin ve metisilin dirençli idi.

Enterococcus faecalis (n=4): Vankomisine %75 (n=3) duyarlılık saptandı. Vankomisin direnci %25 (n=1) idi. Gentamisin duyarlılığı %50 (n=2), ampisilin duyarlılığı %25 (n=1) saptandı (Tablo 34).

Gram negatif mikroorganizmalar

Klebsiella pneumoniae (n=1): Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) negatif saptandı. Gentamisin, piperasilin, sefalosporin, siprofloksasin duyarlı, ampisilin dirençli saptandı.

Tablo 34. Gram pozitif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları

Mikroorganizmalar	ME	GN	SİP	DA	E	TEK	VA
KONS (n=17)	1	1	3	2	1	16	16
S. aureus (n=1)	-	-	-	-	-	1	1
E. faecalis (n=4)	*	2	2	2	1	2	3

* Çalışılmıyor, ME: Metisilin, GN: Gentamisin, SİP: Siprofloksasin, DA: Klindamisin, E: Eritromisin, TEK: Teikoplanin, VA: Vankomisin.

Escherichia coli (n=3): GSBL %33 (n=1) pozitif saptandı. Aminoglikozidler %100 (n=3), sefalosporinler %66 (n=2), karbapenemler %33 (n=1) duyarlı saptandı. Trimetoprim sülfametoksazol %66 (n=2), ampisilin %100 (n=3) dirençli idi.

Serratia marcescens (n=1): Aminoglikozid, sefalosporin duyarlı saptandı.

Stenotrophomonas maltophilia (n=4): Trimetoprim sülfametoksazol tüm olgularda duyarlı saptandı. Kinolonlar %75 (n=3) dirençli idi.

Pseudomonas aeruginosa (n=2): Aminoglikozid ve karbapenem tüm olgularda duyarlı saptandı. Bir mikroorganizma seftazidime duyarlı iken, 1 mikroorganizma dirençli idi.

Acinetobacter baumannii (n=8): Aminoglikozidler ve kolistine %100 (n=8) duyarlı saptandı. Karbapenemlere %75 (n=6), sefalosporin tümüne dirençli saptandı (Tablo 35).

Tablo 35. Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları

Mikroorganizmalar	GN	AK	KOL	TMX	SEF	PIP	KAR	KİN
<i>A. baumannii</i> (n=8)	3	6	8	-	-	-	3	3
<i>S. maltophilia</i> (n=4)	-	-	-	4	-	-	-	1
<i>E. coli</i> (n=3)	2	1	*	1	2	1	1	2
<i>P.aeruginosa</i> (n=2)	2	-	-	-	1	1	2	1
<i>K.pneumoniae</i> (n=1)	1	-	*	1	1	1	-	1
<i>S.marcescens</i> (n=1)	1	-	-	1	1	1	-	1

* Çalışılmıyor, GN: Gentamisin, AK: Amikasin, KOL: Kolistin, TMX:trimetoprim, SEF: Sefalosporin, PIP: piperasilin, KAR: karbapenem, KİN:kinolon

ÇOK DEĞİŞKENLİ İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Neonatal sepsis gelişimi bağımlı değişken, tek değişkenli analizlerde anlamlılık elde edilen risk faktörleri bağımsız değişken olarak alınarak lojistik regresyon analizi yapıldı ve neonatal sepsis gelişimini esas olarak etkileyen faktörler elde edildi. Lojistik regresyon analizi için model oluşturulurken gebelik yaşı 28 haftanın altında/üstünde, doğum ağırlığı 1000 gramın altı/üstü, annede koryoamniyonit varlığı/yokluğu, kateter kullanılıp/kullanılmadığı, mekanik ventilatör kullanılıp/kullanılmadığı, NEK varlığı/yokluğu, BPD varlığı/yokluğu şeklinde iki değişkenli hale getirildi.

Çok değişkenli analiz sonucunda doğum haftası büyüdükçe (her bir hafta artış için) neonatal sepsis riskinin yaklaşık 0,25 kat azaldığı, kateter kullanımı ile riskin 2,38 kat arttığı, BPD gelişenlerde riskin 2,45 kat arttığı belirlendi (Tablo 36).

Tablo 36. Lojistik regresyon analizine göre neonatal sepsis gelişimi için risk faktörleri

	β	% 95 Güven Aralığı	p
Doğum haftası	0.746	0.599 – 0.929	0.009
Doğum tartısı	1.001	0.999 – 1.003	0.196
Koryoamniyonit	2.081	0.891 – 4.860	0.091
Mekanik ventilatör kullanımı	1.989	0.922 – 4.293	0.080
Nekrotizan enterokolit	1.310	0.647 – 2.652	0.453
Bronkopulmoner displazi	2.455	1.240 – 4.862	0.010
Kateter kullanımı	2.389	1.163 – 4.907	0.018

TARTIŞMA

Neonatal sepsis özellikle ileri derecede preterm yenidoğanlarda önemli bir ölüm ve morbidite nedenidir. YYBÜ'lerindeki teknolojik gelişmeler sonucunda yüksek riskli yenidoğanların ölüm oranının azalmasıyla birlikte, daha sık görülen neonatal sepsisi önleyebilmek için risk faktörlerinin iyi tanınması ve preterm takiplerinin bu yönden iyi yapılması gerekmektedir. Pretermliğin kendisi ve artmış invaziv girişim gereksinimleri sepsis riskinin artmasına yol açmaktadır. Bununla birlikte üniteler arasında risk faktörleri, etken mikroorganizmalar ve duyarlılık düzeyleri açısından farklılıklar söz konusudur.

Term erkek bebeklerin sepsis sıklığı term kız bebeklerden iki kat daha fazladır (9,51). Fakat bu fark düşük doğum ağırlıklı bebeklerde çok belirgin değildir (42). Yalaz ve ark. (81) yaptığı çalışmada erkek/kız oranını 0,4 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda sepsis saptanan olguların 44'ü kız ve 38'i erkek olup erkek/kız oranı yaklaşık 0,8 idi. Sepsis gelişimi açısından cinsiyetler arasında bir fark yoktu.

Yenidoğanlarda sepsise yatkınlık yaratan en önemli risk faktörleri; pretermlik ve düşük doğum tartısıdır. Neonatal sepsis gelişme riski gebelik yaşı ve doğum tartısı ile ters ilişkilidir. Preterm yenidoğanlarda doğum tartısı azaldıkça sepsis riski ve sepsise bağlı ölüm hızı artmaktadır (61). Preterm doğanlarda ve doğum tartısı 1500 g altında olanlarda neonatal sepsis sıklığını %15-20, 1000 g altında olanlarda ise %40 olarak bildirilmektedir (82). Hornik ve ark. (83)'nin yaptıkları çalışmada doğum haftası ve doğum ağırlığı daha küçük olanlarda erken ve geç neonatal sepsisin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda doğum tartısı 1500 g'ın altında olan bebeklerde, sepsise bağlı ölüm oranının, doğum tartısı 1500-2500 g olanlara göre 2 kat, doğum tartısı 2500 g'ın üstünde olanlardan da 7 kat fazla olduğu gösterilmiştir (61). Seo ve ark. (84)'nin geriye dönük yaptıkları çalışmada küçük

gebelik yaşı ile neonatal sepsis arasında güçlü ilişki saptamışlardır. Term doğanlarda neonatal sepsis oranı %0,6 iken 28 hafta öncesinde doğanlarda bu oranı %16,6 olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda sepsis grubundaki olgularda doğum tartısı ve gebelik yaşı kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak daha düşüktü. Çok değişkenli analiz sonucunda doğum haftası arttıkça neonatal sepsis sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (her bir hafta artış için riskin 0,25 kat azaldığı) saptadık. Fakat çok değişkenli analizde doğum tartısı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi.

Preterm doğumların yaklaşık %5-10'unun nedeni preeklampsidir (85). Preeklamptik anne bebeklerindeki neonatal sepsis sıklığı net değildir. Bazı çalışmalarda (özellikle nötropeni varsa) artmış riskten söz edilirken, bazı çalışmalar bu sonucu desteklememektedir (86). Canpolat ve ark. (87) yaptıkları çalışmada preeklamptik anne bebeklerinde neonatal sepsis sıklığını preeklamptik olmayan anne bebeklerine göre farklı bulmamışlardır. Güran ve ark. (88) ÇDDA'lı preeklamptik anne bebeklerinde, Friedman ve ark. (85) 35 haftanın altında doğan preeklamptik anne bebeklerinde neonatal sepsis sıklığını preeklamptik olmayan anne bebeklerine göre farklı bulmamışlardır. Procianoy ve ark (86), Sharma ve ark. (89)'nın çalışmalarında preeklamptik anne bebeklerinde nötropeni sık görülmesine karşın, sepsis ile ilişkisi gösterilememiştir. Diğer çalışmalara benzer şekilde olgularımızda da annede preeklampsisi varlığı ile neonatal sepsis gelişimi ve kültür pozitifliği açısından fark yoktu.

Erken membran rüptürü sepsis gelişiminde önemli bir risk faktörü olup, sepsis sıklığını 3 kat artırmaktadır (90). Preterm EMR tüm gebeliklerin yaklaşık %3-5'ini komplike eder ve preterm doğumların %30-40'ından sorumludur. Normalde erken gebelikte fetal membranlar rüptür açısından daha dayanıklıdır. Terme yaklaştıkça membranlar giderek zayıflamaya başlar ve büyüyen fötüsle birlikte uterin gerginliğin artması, uterin kasılmalar ve fetal hareketler membran bütünlüğünün bozulmasını kolaylaştırır (91). Annede EMR varlığında neonatal sepsis görülme olasılığı %1 iken, preterm doğum varlığında olasılık %4-6'ya kadar çıkmaktadır (51). Kung ve ark. (92)'nin yaptıkları çalışmada GNS'de kontrol grubuna göre EMR'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. EMR'li anneden doğan preterm bebeklerin üçte ikisinde intrauterin enfeksiyon bulguları saptanmaktadır. Yalnızca EMR olan gebelerin bebeklerinin %1'inde, EMR ile birlikte koryoamniyonit olanların %10'ununda neonatal sepsis gelişmektedir (93). Aldemir ve ark. (94) EMR'nin pretermelerde sepsis sıklığını % 6,8 oranında arttırdığını rapor etmiştir. Çalışmamızda sepsis grubundaki 82 olgunun 24'ünde EMR (%29) tespit edildi. Ancak neonatal sepsis grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu. EMR erken sepsis grubunda daha fazla

olmasına karşın istatistiksel olarak geç ve çok geç sepsis grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Bu durumun vaka sayısının az olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Koryoamniyonit bütün gebeliklerin %1'inde görülür (93). Koryoamniyonit gelişen anne bebeklerinde neonatal sepsis 6 kat yüksek saptanmıştır. Bazı çalışmalarda bu risk %20-50 arasında değişen oranda bildirilmiştir (95). Maternal ve peripartum risk faktörleri ENS'yi etkiler. En sık görülen risk faktörleri koryoamniyonit ve maternal sistemik enfeksiyondur (96,53). Klinger ve ark. (97) ÇDDA yenidoğanlarda erken sepsis risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında annede klinik amniyonit varlığı ve EMR süresinin 24 saatten fazla oluşunu ENS gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak bulmuşlardır. Jeon ve ark. (96) maternal CRP'yi neonatal sepsis grubunda, sepsis olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Neonatal sepsis grubunda koryoamniyonit daha sık görülmüştür. Pozitif maternal CRP neonatal sepsis için risk faktörü olarak saptanmıştır. Maternal CRP pozitif grupta neonatal sepsisin göreceli riski maternal CRP negatif olan gruptan 10,7 kat daha yüksektir. Koryoamniyonitle birlikte 24 saatten uzun süren EMR'si olan annelerin bebeklerinde ENS riski 8-10 kat artmaktadır. Maternal CRP'nin neonatal sepsisin erken saptanmasında çelişkili sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (96). Lim ve ark. (79) ÇDDA'lı yenidoğanları inceledikleri çalışmada Gram pozitif, Gram negatif ve mantarlara bağlı gelişen sepsiste annedeki koryoamniyonit varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulmamışlardır. Gezer ve ark. (95) preterm EMR olgularında koryoamniyonit gelişen ve gelişmeyenler karşılaştırıldığında koryoamniyoniti olan olgularda neonatal sepsis sıklığının daha yüksek olduğunu saptamışlardır (%28,6-%10,2). Beazley (98) National Institutes of Child Health and Development (NICHD)'ın "32 gebelik haftası öncesi doğan preterm EMR olgularında antibiyotik kullanımı" ile ilgili verilerini ikinci kez değerlendirildiğinde koryoamniyonit gelişenlerde gelişmeyenlere göre artmış sepsis sıklığı saptamışlardır (%19,4'e karşılık %10,2 göreceli risk 1,8, p=0,004). Çalışmamızda annede CRP pozitifliği ve koryoamniyonit neonatal sepsis grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Bu sonuç literatürlerdeki diğer çalışmalarla uyumluydu. Ancak çok değişkenli analizde koryoamniyonit değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi.

Neonatal sepsisli diyabetik anne bebekleri için yapılmış fazla çalışma yoktur. Karagöl ve ark. (99) yaptıkları 7 yıllık çalışmada diyabetik anne bebeklerinde sepsis oranını %6,9 saptamışlardır. Çalışmamızda neonatal sepsisli vakaların annelerinde diyabet varlığı %5

oranında saptandı. Neonatal sepsisli hastaların annelerinde diyabet varlığı neonatal sepsis olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti.

Annede genital yollarda enfeksiyon varlığında bebek normal vajinal yolla doğurtulursa ENS ihtimali yüksek olmaktadır (53,63). Annenin vajinal ve/veya rektal florasından genellikle GBS kazanılır. GBS'lerin erken sepsis etkeni olarak görülme sıklığının ülkeler arasında farklılık göstermesinde gebe kadınların vajinal kolonizasyon oranlarının veya antikör düzeylerinin farklı olmasının, kültür farklılıklarının ve suşların virulansının etkili olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde gebe kadınların %15-40'ında vajinal, rektal veya rektovajinal GBS kolonizasyonu olduğu bildirilmektedir (51). Ülkemizde ise GBS kolonizasyonu oranı %2-7 bulunmuştur (7,50). Ülkemizde ENS'de en sık görülen patojenler arasında GBS bulunmamaktadır (100).

Pretermle yapılan neonatal sepsis çalışmalarında sezaryan ile doğum oranları çok yüksek saptanmıştır (81,83). Pretermle sıklıkla sezaryan ile doğurtulması tercih edilmektedir. Türkmen ve ark. (101) yaptıkları çalışmada neonatal sepsis gelişenlerin %51'i normal doğum, %48'i sezaryan ile dünyaya geldiklerini saptamışlardır. Yalaz ve ark. (81)'nin yaptıkları çalışmada neonatal sepsisli pretermlede sezaryan oranı %92 olarak saptanmıştır. Hornik ve ark. (83) erken ve geç neonatal sepsiste sepsis olmayanlara göre sezaryan doğumun daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Martius ve ark. (102) 32. gebelik haftası ve daha önce doğanlarda sezaryan doğum ile neonatal sepsis gelişimi açısından pozitif, 32 haftadan büyük doğanlarda negatif ilişki saptamışlardır. Bu ilişkinin gebelik yaşı düştükçe sezaryanla doğum oranının artmasına bağlamışlardır. Çalışmamızda da neonatal sepsis gelişenlerin sezaryan ile doğum oranı %71 saptandı. Hastanemizin 3. düzey hastane olması ve sezaryan ile doğum oranının yüksek olması nedeniyle sezaryan oranımız yüksek saptandı. Neonatal sepsisli olgular ile kontrol grubu olgular karşılaştırıldığında doğum şekli açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Literatürde Apgar skorunun düşüklüğü ile neonatal sepsis arasında ilişki açısından birbiri ile çelişen çalışmalar mevcuttur. Türkmen ve ark. (101) neonatal sepsis gelişenlerde düşük Apgar skoru oranını %35,6 olarak saptamışlardır. Hornik ve ark. (83) erken ve geç neonatal sepsiste, Klinger ve ark. (97) ENS'de sepsis olmayanlara göre beşinci dakika Apgar skorunun anlamlı düşük olduğunu saptamışlardır. Kung ve ark. (92) ile Wynn ve ark. (80) ise neonatal sepsis grubunun beşinci dakika Apgar skorunu kontrol grubuna göre farklı saptamamışlardır. Çalışmamızda da neonatal sepsis grubu ile kontrol grubu olgular karşılaştırıldığında, beşinci dakika Apgar skorları açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Neonatal sepsis artmış BPD, ciddi İVK veya periventriküler lökomalazi riskini artırır (26). Bu olgulara uygulanan sürfaktan ile yaşam şanslarının artması sonrasında neonatal sepsis sıklığının artabileceği de düşünülebilir. Kung ve ark. (92) yaptıkları çalışmada neonatal sepsis grubunda RDS oranını %59 saptayıp, istatistiksel olarak karşılaştırdıklarında neonatal sepsisli grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek RDS gelişimi görmüşlerdir. Aynı çalışmada sürfaktan uygulama açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ülkemizde Türkmen ve ark. (101) neonatal sepsisli hastalarda RDS oranı %56 saptamışlardır. Meral ve ark. (103)'ün yapmış oldukları çalışmada sepsis gelişen preterm bebeklerin %50'sine sürfaktan tedavisi uygulandığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda RDS gelişen ve sürfaktan uygulanan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde neonatal sepsis sıklığının arttığını gördük.

Neonatal sepsis için bir diğer olası risk faktörü mekanik ventilatör kullanımının olduğu düşünülmektedir. Kung ve ark. (92) çalışmasında neonatal sepsis grubunun trakeal entübasyon oranını %78 bulmuşlardır. Aynı çalışmada neonatal sepsisli grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek trakeal entübasyon uygulanmıştır. Mitt ve ark. (104)'ün yaptıkları 5 yıllık çalışmada DDA'lı sepsisli yenidoğanlarda mekanik ventilatör kullanım oranını %44 olarak saptanmıştır. Ülkemizde Türkmen ve ark. (101) ise neonatal sepsisli hastalarda mekanik ventilatör kullanım oranını %45 olarak bildirmişlerdir. Meral ve ark. (103) sepsis gelişen preterm bebeklerin %56,5'ine mekanik ventilatör kullanıldığını bildirmişlerdir. Kavuncuoğlu ve ark. (105) neonatal sepsisli hastalarda mekanik ventilatör kullanım oranını %25 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda mekanik ventilatör uygulanan vakalarda anlamlı düzeyde neonatal sepsis sıklığının arttığını gördük. Fakat mekanik ventilatör kullanımı çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi.

Bazı yazarlar diğer açılardan sağlıklı görünen yenidoğanlarda sarılığın, bakteriyel sepsisin ilk bulgusu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (106). Maisels (107) hiperbilirubineminin sepsisin tek bulgusu olabileceğini ancak bunun oldukça nadir olduğunu vurgulamıştır. Çalışmamızda hiperbilirubinemili vakalarda neonatal sepsis gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Neonatal sepsis için bir diğer olası risk faktörü NEK gelişimidir. NEK YYBÜ'lerinde %1-%5 oranında görülmekte olup, en önemli risk faktörü preterm doğum ve düşük doğum ağırlığıdır. Mide barsak kanalının gelişmemiş olması, enteral beslenme (formüla ile), gastrointestinal yolda inflamasyon ve bakteri varlığı NEK gelişimine yol açmaktadır. Barsak

florasındaki patojenler NEK ve septik şoka neden olabilmektedir. Etkili antimikrobiyal ajanlara rağmen NEK ve sepsise bağlı morbidite ve ölüm hala yüksek saptanmaktadır (108). Kung ve ark. (92) yaptıkları çalışmada NEK gelişimi açısından neonatal sepsisli grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Wynn ve ark. (80) ÇGNS'te NEK oranını anlamlı yüksek, Türkmen ve ark. (101) neonatal sepsisli hastalarda NEK oranını %20 olarak saptamışlardır. Kavuncuoğlu ve ark. (109) NEK ile ilgili 9 yıllık çalışmanın sonucunda NEK'li olgularda kanıtlanmış sepsis oranını % 9 saptamış olup, Gram negatif bakterileri en sık etken bulmuşlardır. Biz de literatür ile uyumlu olarak NEK gelişen vakalarda sepsis sıklığını artmış olarak belirledik.

Normal popülasyonla kıyaslandığında ÇDDA yenidoğanlarda PDA insidansı yükselmiştir. PDA'sı olan yenidoğanlar PDA'sı olmayanlara göre daha uzun süre ventilatör desteği almakta ve hastanede kalış süreleri daha uzun olmaktadır. PDA'sı olanlarda tekrarlayan sepsis atağı daha fazla saptanmıştır. Çünkü beslenme intoleransı oluşu, nazogastrik sonda ile beslenme gereksinimi, ventilatör destek gereksiniminin artmış olması ve santral venöz kateterin kullanılıyor olmasından dolayı ventilatör ilişkili pnömoni, kateter ilişkili sepsis ve bakteriyemi gibi hastane enfeksiyonlarının daha fazla görülmesine yol açabilmektedir (110). Chiang ve ark. (110) GNS'de PDA oranını %35,3 saptamışlardı. Meral ve ark. (103) sepsis gelişen preterm bebeklerin %9,5'ine PDA nedeni ile ibuprofen kullanıldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda neonatal sepsisli hastalarda diğer çalışmalardaki gibi PDA daha sık saptandı.

Neonatal sepsis için bir diğer olası risk faktörü BPD olarak düşünülmektedir. PDA'lı olup hastanede uzun süre yatan yenidoğanlar uzun süre ventilatör desteği aldıklarından daha yüksek oranda BPD görülür (110). Woynarowska ve ark. (111) BPD'li yenidoğanlarda GNS oranını %33 ve GNS'li bebeklerde BPD'yi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bildirmişlerdir. Ülkemizde Türkmen ve ark. (101) yapmış oldukları çalışmada neonatal sepsisli hastalarda BPD oranını %6,7 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda sepsisli gruptaki BPD oranımız %62 idi. Yapılmış diğer çalışmalarla uyumlu olarak BPD'li vakalarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde neonatal sepsis sıklığının arttığı, BPD gelişiminin neonatal sepsis gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu ve neonatal sepsis riskini 2,45 kat arttığını saptadık. BPD'li olguların daha uzun süre solunum desteği almaları ve hastanede yatmalarının bu sonucu doğurduğu kanısına vardık.

İntraventriküler kanama ÇDDA'lı yenidoğanlarda önemli morbidite ve ölüm nedenidir. DDA ve gebelik yaşı en önemli risk faktörü olmakla birlikte ENS, İVK için önemli

bir risk faktörüdür (103). Kung ve ark. (92) yaptıkları çalışmada neonatal sepsisli grupta %22 oranında İVK saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır. Martius ve ark. (102) neonatal sepsis ile İVK arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır. ENS ve İVK'lı yenidoğanlarla sepsisli olmayan İVK'lı yenidoğanlar arasında önemli bir gebelik yaşı farkı saptamamışlardır. Bu analizden çıkan sonuç yenidoğanlardaki yüksek hemoraji oranı düşük gebelik yaşı ile açıklanamayacağı ve. intrauterin ve fetal enfeksiyonların İVK ve serebral palsy için risk faktörleri olabileceğidir. Egarter ve ark. (112)'nin yaptıkları metaanalizde preterm EMR'si olan annelerde antibiyotik tedavisinin İVK riskini %50 oranında azalttığını saptamışlardır. Linder ve ark. (113) yaptıkları çalışmada ENS'li yenidoğanlarda İVK oranını %19 olarak saptamışlar ve sepsis olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda ise sepsis grubundaki İVK oranı kontrol grubuna göre fazla olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Prematüre retinopatisi varlığı ile neonatal sepsis arasındaki ilişki olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Mittal ve ark. (114) tarafından sistemik enfeksiyonun, retinada yeni gelişen damarlarda hasara ve proinflatuar sitokinlerin salınımına neden olarak ağır PR gelişimine ve anjiogenik maddelerin salınımına (VEGF gibi) neden olabileceği öne sürülmüştür. Brown ve ark. (115) sepsis gelişen olgularda PR gelişiminin anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Aynı şekilde Gezer ve ark. (116) yaptıkları çalışmada sepsisin PR'i anlamlı olarak arttırdığını vurgulamışlardır. Satar ve ark. (117) çalışmasında sepsis ve PR arasında istatistiksel yönden önemli derecede ilişki saptamışlardır. Bu durumu septik hastaların çoğunlukla düşük doğum ağırlığına sahip olan, daha fazla oksijen tedavisine ihtiyaç gösteren ve genel durumları kötü olgular olması ile açıklamışlardır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise sepsisin PR sıklığını etkilemediği görülmüştür (118). Kliniğimizde Handemir (119)'in yapmış olduğu çalışmada kültür pozitif sepsis varlığı tespit edilen olgularda PR gelişiminin istatistiksel olarak arttığı bulunmuştur. Çalışmamızda PR varlığı tespit edilen olgularda neonatal sepsisin daha sık ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık.

İnvaziv işlemler, vasküler kateterler gibi yabancı cisimler YYBÜ'deki yenidoğanlarda neonatal sepsis riskini artırır. Kateter kullanımı medikal bakımla bağlantılı olduğu için tek başına kateterlerin bakteriyemi oranına katkısını değerlendirmek güçtür. Doğum ağırlığı, altta yatan hastalık, ilaçlar ve infüzyon sıvısının yapısı (lipid emülsiyonları) tümü bakteriyemi oranını etkiler ve intravasküler kateter kullanımıyla beraberdir. Çeşitli çalışmalarda katetere bağlı bakteriyemi oranları umbilikal ven için %3,7, umbilikal arter kateteri için %1,2 ve TPN

uygulanan santral venöz kateterler için %3-8 olarak bildirilmiştir. İntravenöz lipid emülsiyonlarının KONS bakteriyemisi için ana risk faktörü olduğu gösterilmiştir (120). Çok küçük pretermelerde kullanılan santral venöz kateter KONS'a barınak sağlar ve persistan enfeksiyona yol açar. Santral kateterlerin varlığı yabancı cisim varlığı gibi uygun antibiyotik tedavisine rağmen yüksek oranda persistan enfeksiyonla ilişkilidir. Pretermelerde santral kateterin lümeninin dar olması ve kan akımının az olması yüzünden birçok vakada kültür almak mümkün değildir. Bundan dolayı santral venöz kateter ve periferik kültür her iki bölgeden aynı anda alınan örneklerle dayanılarak tanı konmaya çalışılır (121). Kung ve ark. (92)'nin yaptıkları çalışmada perkütan yerleşimli santral kateter kullanımını açısından neonatal sepsisli grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır. Neonatal sepsisli grupta perkütan yerleşimli santral kateter kullanım oranını %81,6, sepsis olmayan grupta %53,1 olarak belirlemişlerdir. Mitt ve ark. (104)'nin yaptıkları 5 yıllık çalışmada DDA sepsisli yenidoğanlarda santral kateter kullanımını %70, arteriyel kateter kullanımını %48, intravasküler kateter kullanımını %57 olarak saptamışlardır. Wu ve ark. (122)'nin yaptıkları 6 yıllık analiz sonucunda neonatal sepsisli hastalarda santral kateter varlığı oranını %49, kateter ilişkili sepsis oranını %24,6 olarak bildirmişlerdir. Yalaz ve ark. (81) neonatal sepsisli pretermelerde santral kateter kullanım oranını %79 olarak bildirmişlerdir. Kliniğimizde 1500 g altı doğan bebeklere periferik venöz kateter, 1000 gram altı doğan bebeklere periferik venöz kateter ve umbilikal kateteri doğumdan hemen sonra takılmaktadır. Çalışmamızda periferik venöz, santral, umbilikal kateter kullanımını sepsis olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Diğer çalışmalarla uyumluydu. Çok değişkenli analizde kateter kullanımının neonatal sepsis için bağımsız risk faktörü olduğunu ve neonatal sepsis riskini 2,38 kat arttırdığını belirledik.

Genelde neonatal sepsis tanısı alan hastalar, almanlara göre hastanede daha uzun süre kalırlar (123). ÇDDA bebeklerin yaşam sürelerinin uzaması ve invazif işlemlerin kullanımının artması KONS gibi normal cilt florasının bir parçası olan organizmaların prevalansında artışa yol açmıştır. Literatürlerde KONS bakteriyemisinin ana belirleyicisi düşük doğum ağırlığı ve uzun süre YYBÜ'de kalma olduğunu ve KONS enfeksiyonlarının ölümü arttırmadığı fakat hastanede kalış süresini uzattığı bildirilmiştir (120). İtalya'da 2002 yılında yapılan bir çalışmada YYBÜ'de sepsis tanısı alan hastaların hastanede yatış sürelerinin almanlara göre iki hafta daha uzun olduğu gösterilmiştir (124). Literatürde YYBÜ'nde bir haftadan fazla yatış, düşük doğum ağırlığının birlikte olması durumunda %80 oranında neonatal sepsis geliştiği bildirilmiştir (125). İspanya'da 2000 yılında yapılan bir

çalışmada YYBÜ’de hastane enfeksiyonu olanların ortalama yatış süresi 30 gün olarak bildirilmiştir (126). Ülkemiz’de Hacımustafaoğlu ve ark. (123)’nin yaptıkları çalışmada hastane enfeksiyonu tanısı alan hastaların YYBÜ’de ortalama yatış süreleri 67 gün, Türkmen ve ark. (101) term ve pretermleri kapsayan çalışmalarında ortalama hastanede yatış sürelerini 33 gün olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda neonatal sepsis tanısı alanlarda ortalama hastanede yatış süresi 60 gün, neonatal sepsis tanısı almayanlarda ortalama hastanede yatış süresi 37 gün bulundu. Diğer çalışmalara benzer şekilde hastanede kalım süresinin neonatal sepsis gelişen olgularda gelişmeyenlere göre daha uzun olduğunu saptadık.

Parenteral beslenme daha önceki birçok çalışmada neonatal sepsis gelişimi için risk faktörü olarak saptanmış olup, neonatal sepsis açısından yaklaşık 6 kat sepsis riski oluşturur. Parenteral beslenmenin yenidoğanlarda nozokomiyal enfeksiyonları Sohn ve ark. (127) 5,7 kat, Kawagoe ve ark. (128) 4 kat artırdığını bildirmişlerdir. Parenteral beslenme gastrointestinal beslenmesi olmayan, ciddi hastalığı olan yenidoğanlarda çok yaygın kullanılmaktadır. İlk 24 saatte erken postnatal parenteral beslenme pozitif nitrojen dengesi, kalori alımı ve kilo artışı artırıldığı için önerilmektedir. Uzun dönem parenteral beslenme barsak mukozal bariyeri bozup bakteriyel çoğalmaya yol açmakta ayrıca konak savunma mekanizmasını ve bakterisidal aktiviteyi bozmaktadır (93). Çalışmamızda neonatal sepsis tanısı alan vakalarımız <32 hafta olduğu için tümüne postnatal 1. günde parenteral beslenme başlanmıştı, neonatal sepsisli olgularımızın %92’si sepsis tanısı alındığında parenteral beslenmekteydi. Bu yüzden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sepsis klinik bulguları: hipotermi, hipertermi, letarji, hipotoni, irritabilite, nöbetler, oligüri, solukluk, siyanoz, iştah azlığı, kusma, hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, bradikardi, apne, taşipne, sarılık, splenomegali olarak sayılabilir (63). Çalışmamızda incelediğimiz klinik bulgulardan biri olan apne için; Wu ve ark. (122) geç neonatal sepsiste apne sıklığını %47 olarak saptamışlar. Lim ve ark. (79) erken neonatal sepsiste apne sıklığını %60, geç neonatal sepsiste %66 oranında saptamışlardır. Erken ve geç neonatal sepsiste apne açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır. Ülkemizde Meral ve ark. (103) sepsis gelişen preterm bebeklerin %30,4’ünde apne geliştiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda sepsis gelişen prematüre bebeklerin % 95’inde apne görüldü. Ancak çalışmamızda apne ile neonatal sepsis arasında bir ilişki saptamadık. Yine erken, geç ve çok geç sepsis vakalar karşılaştırıldığında apne açısından fark saptanmadı. Bunu apnenin ileri derece preterm bebeklerde çok sık görülmesine bağladık.

Neonatal sepsisteki diğer klinik bulgulardan taşikardi, hipotermi, hipertermi, hipotansiyon incelendiğinde; Lim ve ark. (79) erken ve geç neonatal sepsiste taşikardi, hipertermi ve hipotermi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmaz iken sadece hipotansiyon ve erken sepsiste daha sık saptamışlardır. Kayange ve ark. (129)'nın yaptıkları çalışmada ise hipotermi, maternal ateş, umbilikal kızarıklık ve sarılık geç neonatal sepsiste kan kültürü pozitifliği belirleyicisi olarak bulunurken, erken sepsiste kültür pozitifliği belirleyicisi olarak sadece artmış solunum hızını bulmuşlardır. Çalışmamızda erken, geç ve çok geç sepsis karşılaştırıldığında hipotermi, hipertermi ve hipotansiyon açısından anlamlı fark saptandı. Hipotermimin ENS'de, hiperterminin ÇGNS'de, hipotansiyonun GNS'de daha fazla olduğunu gördük. Taşikardi açısından anlamlı fark bulunmadı.

Sepsis tanı ve takibinde CRP önemli olmasına rağmen, duyarlılığı hayatın ilk 3 gününde %75, özgüllüğü %86 olarak bulunmuştur. Travma, cerrahi, perinatal asfiksi, aspirasyon sendromu ve yanık durumlarında yalancı pozitiflik oranı artmaktadır. Sepsis tanısı için CRP'nin pozitif tahmin değeri düşük olduğu için tanıda tek başına kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle sepsis şüphesi olan hastalarda tanı için diğer parametrelerden de yararlanılması gerekmektedir (40). Topuzoğlu ve ark. (125) çalışmalarında; CRP'nin duyarlılığı %76,1, özgüllüğü %80,4 olarak bulmuşlar, sepsis tanısında CRP'nin seri ölçümlerinin yararlı ve antibiyotik tedavisinde yol gösterici olduğu sonucuna varmışlardır. Wu ve ark. (122) neonatal sepsiste CRP pozitifliğini %58 olarak bildirmişlerdir. Lim ve ark. (79) ENS'de %70, GNS'de %86 CRP pozitifliği saptayıp, erken ve geç neonatal sepsiste istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Bulut ve ark. (7) CRP pozitiflik oranını %79,5, Türkmen ve ark. (101) %75,6, Yıldız (90) %85, Satar ve ark. (130) %68 olarak rapor etmişlerdir. Çalışmamızda neonatal sepsis atağı sırasındaki CRP pozitifliği oranı %78,5 olarak saptanmış olup, yapılan çalışmalarla uyumlu idi. Erken, geç ve çok geç sepsise bakıldığında çok geç sepsiste CRP pozitifliği anlamlı yüksekti. Çok geç sepsisli olguların tümünde CRP pozitifliği mevcuttu.

Sepsis tanısının konmasında, total lökosit sayısının değerli olduğuna dair literatürde çok az kanıt mevcuttur. Yapılan çalışmalarda da sepsisin erken tanısı için 24 saat içerisinde seri total lökosit sayısı monitörizasyonunun daha yararlı olduğu belirtilmektedir (4,101). Yıldız (90)'in yaptığı çalışmada sepsisli olguların %34'ünde lökositoz veya lökopeni bildirmişlerdir. Wu ve ark. (122)'nin yaptıkları 6 yıllık analiz sonucunda neonatal sepsisli olguların %27'sinde lökositoz ve lökopeni saptamışlardır. Lim ve ark. (79) erken ve geç neonatal sepsiste lökositoz açısından istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır. Türkmen ve ark. (101) yaptıkları çalışmada neonatal sepsisli olguların lökopeni oranını %31, lökositoz

oranını %20 olarak saptamışlardır. Çalışma grubumuzda neonatal sepsis atağı sırasındaki lökopeni %38,2, lökositoz ise %43,8 oranında saptanmıştır. Erken, geç ve çok geç sepsise bakıldığında lökositoz ve lökopeni açısından anlamlı fark bulunmadı.

Trombosit sayısının düşmesi neonatal sepsiste geç ortaya çıkan özgün olmayan bir bulgudur. Trombositopeni ortalama bir hafta sürer. Trombositopeninin nedeni, bakteri veya bakteriyel ürünlerin trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adezyonu artırması, ayrıca immun mekanizmalar yoluyla olan trombosit yıkımıdır. Trombosit sayısı neonatal sepsiste erken tanıda güvenilir değildir (1,101,131). Berger ve ark. (132) yaptıkları çalışmada neonatal sepsiste trombositopeninin duyarlılığı %65, özgüllüğü %57 olarak bulmuşlar ve %45,5 oranında trombositopeni tespit etmişlerdir. Lim ve ark. (79) ENS'de %50, GNS'de %47,3 oranında trombositopeni saptamışlar ancak trombositopeni açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır. İki farklı çalışmada, fungal sepsislerde, trombositopeni görülme oranının KONS sepsislerine oranla önemli derecede fazla olduğu, NEK'de trombositopeninin sık görüldüğü, özellikle Gram negatif kaynaklı NEK'lerde bakteri duvarından salınan endotoksin benzeri maddenin trombositopeni oluşumunu hızlandırdığını saptamışlardır (101,131). Çalışma grubumuzda neonatal sepsis atağı sırasındaki trombositopeni oranı %66 idi. Erken, geç ve çok geç sepsise bakıldığında trombositopeni açısından anlamlı fark yoktu.

Neonatal sepsis tanı ve tedavisindeki bütün gelişmelere rağmen hala yenidoğan dönemindeki ölüm ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir (3). Gelişmiş ülkelerde neonatal sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 1-10 olarak bildirilmiştir (1,3). Hacımustafaoğlu ve ark. (123) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2003 yılında nozokomiyal enfeksiyonlarda kültür üremelerini değerlendirdikleri term ve preterm bebekleri kapsayan bir çalışmada YYBÜ'de sepsis sıklığını %12, Yalaz ve ark. (81) term ve preterm yenidoğanlarda kesin sepsis sıklığını %7,6 olarak saptanmıştır. Wu ve ark. (122)'nin yaptıkları 6 yıllık analiz sonucunda neonatal sepsis oranını %4,06, Lim ve ark. (79) ÇDDA yenidoğanlarda kesin neonatal sepsis oranını %15,2, Meral ve ark. (103) preterm bebeklerde sepsis oranını %20,6 bulmuşlardır. Kavuncuoğlu ve ark. (105), Türkmen ve ark. (101) term ve preterm bebekleri kapsayan çalışmalarında neonatal sepsis oranını sırasıyla %8,8 ve %9,6 olarak bulmuşlardır. Çalışmaya aldığımız <32 hafta doğan bebekler arasında neonatal sepsis sıklığı %35,3, kanıtlanmış sepsis oranı ise %17,6 olarak saptandı. Bu oranlar literatürde bildirilen ÇDDA yenidoğanların verileriyle benzerdi. Ülkemizde sadece ileri derecede pretermeleri kapsayan çalışmalar olmadığından ülkemiz verileriyle karşılaştırılmadı.

Neonatal sepsisin kesin tanısı kanda etken mikroorganizmanın üretilmesi esasına dayanmaktadır. Neonatal sepsisi tanımlamada kan kültürünün duyarlılığının en fazla % 50-80 olduğu ve çok ağır sepsisi olan yenidoğanlarda bile ancak % 80 üreme saptanabildiği görülmüştür (133). Sepsis ön tanısı ile alınan kan kültürlerinde, üreme oranı %6-82 arasında değişmektedir (90). Yıldız (90)'ın yaptığı çalışmada bu oranı %65,9, Türkmen ve ark. (101) %51,7, Meral ve ark. (103) %57,1, Bulut ve ark. (7) %66,7 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda neonatal sepsisli 82 olgunun 41'nin (%50) kültüründe üreme olduğunu gördük. Bu oran literatür ile uyumluydu.

Son 75 yılda devam eden sürveyans çalışmalarında neonatal sepsise neden olan etiyolojik ajanlarda değişiklikler saptanmıştır. 1930'larda ve 1940'larda *Grup A Streptococcus* daha fazla görülürken, bunun yerini 1950'lerde *E. coli* almıştır. 1950'lerin sonunda ve 1960'ların başında *S. aureus* sepsisi salgınları görülmüştür. 1960'ların sonunda *E. coli* yeniden ortaya çıkmış, sonra da yeni tanımlanan patojen olarak GBS ortaya çıkmıştır. 1970'lerde GBS'ye bağlı neonatal sepsisler artarak sıklık bakımından *E. coli*'nin yerini almıştır (4,121). Geçtiğimiz son 30 yılda GBS, erken neonatal sepsisin en sık görülen nedeni olmuştur. *E. coli*'nin prevalansı azalmasına rağmen neonatal sepsisin en sık rastlanan ikinci nedeni ve en sık rastlanan Gram negatif organizma olarak önemini korumaktadır. Bu bakteriler genellikle annenin vajinal ve/veya rektal florasından kazanılır. *Grup A, C ve G streptokok, S. viridans, enterokoklar, S. pneumoniae, H. influenzae, L. monocytogenes* daha az görülen etkenlerdir. *S. aureus, klebsiella* ve enterobakter türleri, KONS ENS'nin nadir etkenleri arasında bulunur (4,46,49,121). Zaidi ve ark. (48) yaptıkları çalışmada, gelişmekte olan ülkelerde ENS'de en fazla izole edilen patojenin klebsiella türleri olduğu, bunu *S. aureus* ve *E. coli*'nin izlediğini, ENS'de Gram negatif bakterilerin Gram pozitif bakterilere oranının 2:1 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada çok erken sepsis tanısı almış yenidoğan bebeklerde yine en sık saptanan patojenlerin klebsiella türleri olduğu, bunu *S. aureus, GBS* ve *E. coli*'nin takip ettiği, çok erken sepsiste Gram negatif bakterilerin Gram pozitif bakterilere oranının 1.4:1 bulunduğu bildirilmiştir.

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde neonatal sepsisin en büyük nedeni Gram negatif mikroorganizmalar iken, 1980 ve 1990'larda KONS en büyük grubu oluşturmuştur. KONS'lar cilt ve mukozaların normal florasında bulunur ve preterm yenidoğanlarda hastane kaynaklı sepsisin en büyük nedenidir. DDA'lı yenidoğanların yaklaşık olarak 1/6'sında KONS bakteriyemisi gelişmekte, dirençli klonlar bebekler arasında yayılabilmekte, bu da hastanede kalım süresini, tedavi maliyetini ve ölüm oranını artırmaktadır. Hastanede kalım

süresinin uzaması KONS bakteriyemisi için en büyük risk faktörü olarak bulunmuştur (134). 1990'lı yıllarda yapılan çok merkezli çalışmalarda en sık rastlanan etken olarak KONS saptanmıştır. Bu durum yaygın olan KONS'ların virulanslarındaki değişikliğe değil, gebelik yaşları ve doğum ağırlığı düşük riskli popülasyonun artmasına bağlanmaktadır (4). ÇDDA'lı bebeklerin uzun süre santral venöz kateterlerin kullanılması zorunluluğu, çoğu kez KONS'lara bağlı olan kateter ilişkili bakteriyemi riskini artırmaktadır. Klebsiella türleri, Pseudomonas, Enterobakter türleri gibi Gram negatif bakteriler, GBS'ler, *L. monocytogenes*, kandida, aspergillus geç sepsise neden olabilir (51). Ülkemizde GNS'te en sık izole edilen patojen KONS'lardır. (100). Hayatın ilk haftasında yenidoğanlar çevreden kaynaklanan mikroorganizmalarla kolonize olurlar. Bu periyot sırasında KONS enfeksiyon riski santral venöz kateter kullanımı, mekanik ventilasyon, parenteral beslenme ve diğer invaziv deri veya mukozayı bozan işlemlerle büyük ölçüde artar. Yenidoğanlar doğumda küçük bir oranda vertikal geçiş, büyük bir oranda horizontal geçiş göstermesine rağmen, KONS'lar sıklıkla deri ve mukoza membranlarında bulunur. Sonuç olarak hastaneye kabul edilen yenidoğanlar mikroorganizmalarının büyük bir kısmını hastane ortamından, ebeveynlerinden ve sağlık çalışanlarından edinirler. Hastane çalışanlarının elleri aracılığıyla geçiş geniş periyotta endemik dolaşım zincirine yol açar. Çünkü KONS'lar deride yaygın olarak bulunur. Otoriteler kateterlerin ve derideki kolonizasyonun sepsis için önemli bir kaynak olduğunu varsaymışlardır. Bununla birlikte son çalışmalar göstermiştir ki burun delikleri gibi deri dışı kalan epitelyal dokularda enfeksiyonlar için önemli bir giriş noktası olabilir (121).

Wu ve ark. (122) Taiwan'da 2009 yılında yaptıkları 6 yıllık analiz sonucunda ENS'de GBS'yi %36, *E. coli*'yi %26, GNS'de ise KONS'u %40 (en sık üreyen mikroorganizma) olarak bulmuşlardır. Lim ve ark. (79) Taiwan'da 2012 yılında yaptıkları çalışmada DDA'lı yenidoğanlarda ENS oranını %6,3, GNS oranını %93,7, Gram pozitif mikroorganizma oranını %60,7, Gram negatif mikroorganizma oranını %35,4 olarak bulmuşlardır. En sık görülen mikroorganizma KONS (%52,5), ikinci sıklıkta *K. pneumoniae* (%12), üçüncü sıklıkta *E. coli* (%10) olarak saptamışlardır. Kung ve ark. (92) Taiwan'da 2013 yılında yaptıkları çalışmada kesin sepsiste KONS'u %28,7, *S. aureus*'u %16,5, *K. pneumoniae*'yi %14,6, kandida'yı %6,7 oranında bildirmişlerdir. Kayange ve ark. (129) Tanzania'da 2010 yılında yaptıkları çalışmada ENS oranını %40, GNS oranını %60 olarak bildirmişlerdir. Muller-Pebody ve ark. (135)'nin yaptıkları çalışmada ENS'de GBS'yi %31, KONS'u %22, *E. coli*'yi %9, GNS'de ise KONS'u %45, enterobacteriaceae türlerini %9, *E. coli*'yi %7 ve GBS'yi %7 sıklıkta bulmuşlardır.

Ülkemizde sadece 32 haftanın altını kapsayan çalışma olmadığından term ve preterm bebekleri kapsayan çalışmalar incelendiğinde; Meral ve ark. (103) çalışmalarında ENS oranı %28,5, GNS oranı %71,5, Kavuncuoğlu ve ark. (105) ENS oranını %60, GNS oranını %40, Bulut ve ark. (7) ENS oranını %60,7, GNS oranını %39,3, Türkmen ve ark. (101) ENS oranını %37,8, GNS oranını %62,2 bildirmişlerdir. Çalışmamızda kültürde üreme saptanan 44 atakta 10'u (%22,7) erken, 17'si (%38,6) geç, 17'si (%38,6) çok geç başlangıçlı sepsis olarak tespit edildi. Oranlarımız literatürde bildirilen oranlar ile uyumluydu.

Ülkemizde yapılan çalışmalardaki etkenler incelendiğinde; Yalaz ve ark. (81)'nin çalışmasında KONS %27,1, *S. aureus* %14,6, enterobacter %14,6 olarak saptanmıştır. Kuzucu ve ark. (134) en sık izole edilen etken olarak %40'la KONS, ikinci sıklıkta enterobacteriaceae türlerini (%19) saptamışlardır. Meral ve ark. (103) çalışmasında etkenlerden %46,1'ini KONS, %17,6'sını *E. coli*, %17,6'sını *K. pneumoniae*, %9,8'ini *K.oksitosa* olarak bulmuşlardır. Kavuncuoğlu ve ark. (105) kanda üreyen mikroorganizmaların %41'ini KONS, %18'ini *S. aureus*, %11'ini GBS, %3,3'ünü *E. coli*, %2'sini *K. pneumoniae*, %7,9'unu diğer Gram negatif bakteriler olarak saptamışlardır. Bulut ve ark. (7) ENS'de en çok *K.oxytaca*, GNS'de ise KONS'u en sık üreyen mikroorganizma olarak bulmuşlardır. Türkmen ve ark. (101) ENS'de en çok KONS ve *S. aureus*, GNS'de ise KONS'den sonra kandida'yı en sık üreyen mikroorganizma bildirmişlerdir. Çalışmamızda, ENS'de Gram pozitif mikroorganizmalar (%60, en sık KONS), ÇGNS'de Gram negatif mikroorganizmalar en sık etken olarak saptandı. KONS en sık çok geç sepsis grubunda izole edildi. KONS'a bağlı ölüm bir olguda mevcuttu. Ölüm oranı %5,9 idi. Gelişmiş ülkelerde yapılmış çalışmalarda elde edilen verilerin aksine erken sepsisin en sık etkeni olarak izole edilen GBS'ler hem erken, hem de geç sepsis olgularımızda izole edilmemiştir. Gelişmekte olan ülkelerde erken sepsisin en sık etkeni olarak bulunan Gram negatif bakteriler çalışmamızda geç başlangıçlı sepsisi olan olgularda en sık izole edilen etken olmuştur.

Meral ve ark. (103)'nin yaptıkları çalışmada üreme olan kültürlerin %50'si kan, %41,6'sı idrar, %8,3'ü sürüntü kültürü olarak tespit etmişleridir. Kavuncuoğlu ve ark. (105) kan kültüründe %8,8, beyin omirilik sıvısında %7,3, idrar kültüründe %0,14 oranında üreme saptamışlardır. Çalışmamızda etkenlerin ürediği yer açısından en sık kan kültürü, ikinci sıklıkta ETT kültürü idi.

Fungal enfeksiyonlar, özellikle *Candida* ve *Aspergillus*'a bağlı geç enfeksiyonlarda patojen olarak giderek daha sık görülmektedir. *C. albicans* ve *C. parapsilosis* en sık rastlanan türlerdir. Ancak *C. tropicalis* ve *C. glabrata* gibi diğer candida türleri de enfeksiyon ajanı

olarak ortaya çıkabilmektedir. Aspergillus türleri sepsis benzeri bulguların yanısıra invaziv dermatit gibi fokal enfeksiyonlar da yapabilir. Ortaya çıkış bulguları bakteriyel hastalıktan ayırt edilemediği gibi, bu mantarlar potansiyel patojenler olarak değerlendirilip uygun tanılabilir girişimler yapılmalıdır (4). Wu ve ark. (122) Taiwan'da 2009 yılında yaptıkları 6 yıllık analiz sonucunda GNS'de etken olarak kandida'yı %15 oranında bulmuşlardır. Lim ve ark. (79) Taiwan'da 2012 yılında yaptıkları çalışmada DDA'lı bebeklerde mantarların oranını %3,8 olarak bulmuşlardır. Meral ve ark. (103) ülkemizde yaptıkları çalışmada sepsis etkeni olarak %9,8 oranında *C. albicans* bulmuşlardır. Kavuncuoğlu ve ark. (105) kanda üreyen mikroorganizmaların %1,6'sını *C. albicans*, Yalaz ve ark. (81) ise %18,8 oranında saptamışlardır. Çalışmamızda, hemokültüründe üreme olan 44 olgudan 3 tanesi (%6,9) *C. albicans*'tı. Çoğunluk GNS'de görüldü. Etkenlere göre ölüm değerlendirildiğinde ölüm oranı %33 saptandı. Topikal ve sistemik antifungal profilaksisi pretermelerde kandida enfeksiyonlarını önlediği literatürlerde çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (136,137). Ünitimizde YYBÜ'ne yatıp geniş spektrumlu antibiyotik başlanan tüm yenidoğanlara oral nistatin santral, periferik, göbek kateteri takılan tüm pretermere ise profilaktik flukonazol başlanmaktadır.

Neonatal sepsis olgularının erkenden fark edilip uygun ampirik tedavinin başlanması ile sepsise bağlı ölüm oranlarının azalabileceği bilinmektedir (103). Preterm ve term yenidoğanlarda artmış intrapartum antibiyotik kullanımı endişeleri artırmıştır. Endişeler gebelerde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir. Daha önce antibiyotik tedavisine maruz kalmayanlarda geniş spektrumlu antibiyotik maruziyeti normal maternal mikrobiyolojik florada değişikliğe yol açabilir. Bu potansiyel patojenik ve dirençli bakterilerin yenidoğan mide barsak kanalına ve derisine kolonize olmasına yol açabilir. Herhangi bir gebelik yaşındaki intrapartum antibiyotik maruziyetinin istenmeyen etkisi annedeki perinatal maruziyet ya da yenidoğan dönemindeki antibiyotik direnç paterninin değişiminden ziyade bunun yenidoğanda virülans ve dirençli patojenlerden kaynaklanan sepsise yol açabilmesidir (138). Sepsise neden olan mikroorganizmalarda çoğul antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Yayınlar gelişmekte olan ülkelerde çoğul dirençli bakterilerin neden olduğu neonatal sepsis vakalarının arttığını göstermektedir (139). Metisilin direncinin doğru olarak saptanması, durumu kritik olan yenidoğanlarda uygun antibiyotik seçiminde önemli rol oynar (101). İsrail'de yapılan bir çalışmada yenidoğan ünitesinde GNS en sık KONS bağlı oluştuğunu ve metisilin direncinin %73 olduğunu saptamışlardır (140). Jyothi ve ark. (139) çalışmasında Gram pozitif mikroorganizmalarda %91 linezolid, %68 tetrasiklin,

%64 piperasilin-tazobaktam, %52 siprofloksasin duyarlılığı saptamışlardır. Kayange ve ark. (129) çalışmasında *S. aureus* suşlarının %28'sinde metisilin direnci bulunmuştur. Sharma ve ark. (141) çalışmasında *S. aureus*'u erken ve geç neonatal sepsiste ana patojen olarak saptamışlardır. Antibiyotik duyarlılık testinde %53 metisilin, %50-55 arasında üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç, izole edilenlerin büyük bir kısmında ise piperasilin-tazobaktam ve imipenem duyarlılığı saptanmıştır. Kuzucu ve ark. (134) stafilokoklardaki metisilin direncini %54 olarak bulmuşlardır. Yalaz ve ark. (81) sepsis etkeni olarak saptanan %27 oranındaki KONS suşunun tamamında, *S. aureus* suşlarının ise %72'sinde metisilin direnci %100 glikopeptit duyarlılığı bulmuşlardır. Çalışmalarında 2 kültürde enterococcus üremesi saptamışlar. Beta-laktam ve glikopeptid direnci saptanmamasına rağmen, birinde yüksek düzeyde aminoglikozid direnci görmüşlerdir. Satar ve ark. (130) çalışmasında stafilokok türleri vankomisin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli bulunmuştur. Kavuncuoğlu ve ark. (105) antibiyotik direncini değerlendirirken KONS'larda metisilin direncini %83, *S. aureus*'ta ise %79 oranında bulmuşlardır. Çalışmada KONS ve GBS vankomisine %100 duyarlı bulunmuş, *S. aureus*'a karşı %1 vankomisin direnci saptanmıştır. Türkmen ve ark. (101) çalışmasında KONS suşlarında %96 metisilin direnci saptarken, *S. aureus* suşlarında metisilin direnci, Gram pozitif bakterilerde vankomisin ve teikoplanine direnç saptamamışlardır. Çalışmamızda Gram pozitif mikroorganizmalara bakıldığında KONS suşlarında metisilin direnci %94 oranında saptanırken, 1 tane *S. aureus* vakası metisilin dirençli idi. KONS suşlarının glikopeptitlere duyarlılığı %94, *S. aureus* vakası glikopeptit duyarlı idi. Enterococlarda vankomisin duyarlılığı %75 idi.

Gram negatif bakterilere bakıldığında Türkmen ve ark. (101) çalışmasında Gram negatif bakteri sepsis oranı %32 bulunmuştur. Enterobacteriaceae suşlarında imipeneme ve üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç saptanmamıştır. Yalaz ve ark. (81) çalışmalarında enterobacteriaceae suşlarında meropenem ve piperasilin-tazobaktam % 100, kinolonlar % 86 duyarlılık saptamışlardır. Jyothi ve ark. (139) çalışmasında Gram negatif mikroorganizmalarda %93 imipenem, %52 amikasin, %41 netilmisin duyarlılığı saptanmıştır. Muller-Pebody ve ark. (135) çalışmasında ise ENS'de antibiyotik duyarlılıkları arasında penisilin+gentamisin kombinasyonu %94, amoksisilin+sefotaksim kombinasyonu %100, amoksisilin+penisilin kombinasyonu %98 ve tekli tedavide sefotaksim %96 duyarlılık, GNS'te ise antibiyotik duyarlılığı flukloksasilin+gentamisin kombinasyonu %69, amoksisilin+sefotaksim kombinasyonu %93, amoksisilin+gentamisin kombinasyonu %96 ve tekli tedavide sefotaksim %78 duyarlılık saptanmıştır.

E. coli türleri neonatal sepsisin önemli bir nedenidir (2,53). Yalaz ve ark. (81) çalışmalarında 2 kültürde *E. coli* üremesi saptamışlar. İkisi de aminoglikozid ve üçüncü kuşak sefalosporine duyarlı olup GSBL üretimi saptamamışlardır. Dört kültürde de Klebsiella üremesi saptamışlar, bunlardan 2 tanesinde GSBL üretimi saptamışlardır. Tüm Klebsiella'lar karbapeneme (meropenem) ve kinolonlara duyarlı iken, iki bakteri amikasin iki bakteri piperasilin-tazobaktam duyarlı idi. Türkmen ve ark. (101) çalışmasında *E. coli* ampisilin, aminoglikozid, karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı olup GSBL üretimi saptamamışlardır. Klebsiella suşlarından bir suşta, GSBL üretimi saptayıp, karbapeneme, kinolonlar ve gentamisine duyarlı ve amikasinine %75 dirençli saptamışlardır. Kayange ve ark. (129) yaptıkları çalışmada Klebsiella, *E. coli* ve diğer Gram negatiflere karşı üçüncü kuşak sefalosporinlerin %49'dan fazla dirençli olduğu saptanmıştır. Gram negatif mikroorganizmalara en yüksek duyarlılığı siprofloksasin ve meropenemde saptamışlardır. Kuzucu ve ark. (134)'nin yaptıkları çalışmada Gram negatif bakteri kaynaklı sepsis oranını düşük bulmakla birlikte, etkenlerin genellikle *E. coli* ve Klebsiella türleri olduğunu ve üçüncü kuşak sefalosporinlere büyük oranda dirençli olduklarını görmüşlerdir. Kavuncuoğlu ve ark. (105) Gram negatif bakterilerden Klebsiella ve *E. coli*'ye karşı amikasin duyarlılığını %88 ve %72, ampisiline karşı duyarlılığı %10 ve %18 saptamışlar. Üçüncü kuşak sefalosporinlerde Klebsiella ve *E. coli*'ye karşı sefotaksim direnci sırasıyla %46 ve %11 iken, seftazidime direnç %43 ve %9 saptanmıştır. Direnç oranını Klebsiella ve *E. coli*'ye karşı %1 ve %0 oranında bulmuşlardır. Buna karşılık meropeneme *E. coli* duyarlılığını %100, Klebsiella suşlarına direnç oranını %2 bulmuşlardır. Bizzarro ve ark. (138) Amerika'da yaptıkları çalışmada ÇDDA yenidoğanlarda neonatal sepsis etkeni olan *E. coli*'nin yıllar içerisinde ampisiline olan direncinin arttığını saptamışlardır. ENS'de ampisilin dirençli *E. coli* suşu ile ampisilin duyarlı *E. coli* üreyenleri karşılaştırdıklarında ampisilin dirençli *E. coli* üreyenlerin daha düşük doğum haftası ve doğum ağırlığına sahip oldukları daha büyük oranda intrapartum ampisilin maruziyeti olduğunu bulmuşlardır. İntrapartum antibiyotik maruziyetini antibiyotik direnci açısından bağımsız risk faktörü olarak saptamışlardır (adjusted odds ratio: 17.91). GNS'deki ampisilin duyarlı ve dirençli *E. coli* olgularını karşılaştırdıklarında ampisilin dirençli *E. coli* suşu üreyenlerin daha yüksek oranda intrapartum antibiyotik tedavisi aldıklarını ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır (ampisilin dirençlilerde %62, ampisilin duyarlılarda %47 p=0,215). Ampisilin dirençli *E. coli* olan yenidoğanlarda daha yüksek oranda NEK (ampisilin dirençli %62, ampisilin duyarlı %21 p=0,001) ve sepsis ilişkili ölüm (ampisilin dirençli %34, ampisilin duyarlı %11 p=0,031)

görüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim biri erken, biri geç, biri çok geç sepsis olmak üzere üç olgumuzda *E. coli* saptandı, bunlardan ikisi kan, biri çok geç sepsisli olguda kateterde üreme idi, üçüde ampisilin dirençli idi. Erken sepsis olan olgumuzun annesine doğum öncesi ampisilin tedavisi uygulanmıştı. Diğer iki olguda maternal antibiyotik kullanımı yoktu. GSBL %33 pozitif saptandı. Aminoglikozidlere %100, sefalosporinlere %66, karbepenemlere %33 duyarlı idi. Trimetoprim sülfametoksazol %66, ampisilin %100 dirençli idi. Bizim çalışmamızda Klebsiella çok geç sepsisli bir olguda kan kültüründe üredi, ölüm yoktu. GSBL negatif saptandı. Gentamisin, piperasilin, siprofloksasin ve sefalosporin duyarlı, ampisilin dirençli saptandı.

Acinetobacter cinsi bakteriler genel olarak virulansı düşük patojenlerdir. Konak savunma mekanizmaları normal olan bireylerde enfeksiyon oluşturmaları oldukça güçtür. Genellikle nosokomiyal enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalma, uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kalma, uzun süreli antibiyotik kullanımı, ağır cerrahi girişim, damar içi kateterizasyon, enteral beslenme, idrar sondası, ETT ve trakeostomi varlığı başlıca risk faktörleridir (142).

A. baumannii nozokomiyal patojen olarak saptanan Gram negatif kokobasildir. Çevresel bir mikroorganizma olarak bilinir. Bununla birlikte hastanedeki hastaların sindirim sisteminde ve insan perineum ve derisinde kommensal olarak bulunmuştur (143). Tıbbi aletler, oda nemlendiricileri, musluk suları, lavabolar ve ventilatör parçalarından izole edilebilmektedir (144). Tjoa ve ark. (143)'nın yaptıkları çalışmada *A. baumannii* oranını %17,8 saptamışlar. Çoğu çevreden izole edilmiştir. Bu çalışmada hastaların kendi derilerinden kaynaklanan *A. baumannii*'nin hastane enfeksiyonu gelişiminde önemli rol oynadığı saptanmıştır. İzole edildiği yerleri mekanik ventilatör nemlendiricisi, şırınga pompası, ebelerin ve doktorların kolları olarak bildirmişlerdir. İzole edilen *A. baumannii*'nin büyük bir kısmında çoğul ilaç direnci saptamışlardır. Birkaç çalışma göstermiştir ki geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı çoğul ilaca dirençli *A. baumannii*'i artırmakta ve normal florayı bozmaktadır. Antibiyotik duyarlılığını amikasin %21, gentamisin %16, meropenem %16, imipenem %16, seftriakson %16 saptamışlardır. De ve ark. (145)'nin yaptıkları çalışmada acinetobacter türlerinin neonatal sepsis sıklığını %9,18 bulmuşlardır. Acinetobacter çoğunlukla ENS etkeni olarak bulunmuş ve *A. baumannii* %67,5 en sık üreyen etken olmuştur. Major risk faktörü olarak DDA ve pretermliği, ölüm oranını %20 bulmuşlardır. Ülkemizde Çelik ve ark. (144)'nin *A. baumannii* izole edilen 21 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında 19 olgunun preterm olduğu, 4 olguda ENS, 17 olguda GNS etkeni olarak tespit

edildiği bildirilmiştir. Risk faktörlerini değerlendirdiklerinde 20 hastada mekanik ventilasyon kullanımı, 17 hastada total parenteral beslenme ve lipid solüsyonu kullanımı saptamışlardır. Ölüm oranını %66 olarak bildirmişlerdir. *A. baumannii* ile ilişkili ölüm oranları çeşitli yayınlarda %13,9-83 arasında bildirilmiştir (146,147). Yalaz ve ark. (81) çalışmalarında 48 sepsis atağının 1'inde (%2) acinetobacter etken olup karbapenem ve kinolonlara duyarlı, 3. kuşak sefalosporin ve aminoglikozidlere direçli saptamışlardır. Türkmen ve ark. (101) çalışmasında %8,8 oranında acinetobacter etken olup piperasilin-tazobaktam'a %100 dirençli, kinolon, üçüncü kuşak sefalosporin, aminoglikozid, karbapeneme duyarlı saptanmış. De ve ark. (145)'nin yaptıkları çalışmada acinetobacterlerin çoğul ilaca direncini %53,75 bulmuşlar. Çalışmamızda kültürde üreyen etkenlerden acinetobacterlerin görülme oranı %18,2 (n=8) bulduk. Bunlarda 4 tanesi ETT, 3 tanesi kan, 1 tanesi göbek sürüntü kültüründe üredi. Ülkemizdeki diğer merkezlere göre görülme sıklığı daha fazlaydı. Gram negatif etkenler içinde en sık üreyendi. Geç sepsiste daha sık üreme saptadık. Ölüm oranı %25 (n=2) idi. Antibiyotik duyarlılığına baktığımızda aminoglikozidlerin tümüne, kolistinine %100 duyarlı saptandı. Karbapenemlere %75, sefalosporinlerin tümüne dirençli saptandı. Hastanemizdeki enfeksiyon kontrol komitesi verilerine göre 2007 ve 2012 yılları arasında *A. baumannii* nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında en sık izole edilen etkenlerdendi. Bu enfeksiyonlardan korunmada uygun enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması dışında, özellikle DDA yenidoğanlarda invaziv girişimler ve total parenteral beslenmenin en aza indirilmesi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azaltılması ve enfekte hastaların izolasyonu büyük önem taşımaktadır (144).

Pseudomonas aeruginosa hastane ortamında, kontamine ekipmanlar, dezenfektanlar ve genel olarak nemli yüzeyler gibi sıvı ortamlarda gelişir. *P. aeruginosa* hastane ortamında kolaylıkla kolonize olabilen bir bakteridir. Yapısal özellikleri gereği çok çabuk direnç geliştirebilen bir bakteridir. Yanlış ve uygunsuz antibiyotik kullanımı, direnç gelişimini arttırmakta, hastanelerdeki yoğun antibiyotik kullanımı da bu dirençli suşların gelişmesine yol açmaktadır. Son yıllarda çoğul antibiyotik dirençli *P.aeruginosa* suşlarının artması, bu bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavilerinde sorun yaşanmasına neden olmaktadır. *Pseudomonas* enfeksiyonları yüksek ölüm oranı ile seyretmesi ve tedavi sırasında direnç gelişebilmesi nedeniyle önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (148). Çeşitli çalışmalarda pseudomonasa bağlı ölüm oranları %35-100 arasında bildirilmektedir (79,80,83) Yalaz ve ark. (81) çalışmalarında *Pseudomonas*'ı %2 oranında etken olarak saptamış ve karbapenem, kinolon, seftazidim ve aminoglikozidlerden amikasine duyarlı bulmuşlardır.

Türkmen ve ark. (101) çalışmasında *Pseudomonas* suşlarının tamamını karbapenem, kinolon, aminoglikozid, seftazidime duyarlı saptamışlar. Bizim çalışmamızda görülme oranı %4,5 (n=2, idrar ve ETT) olarak saptandı. *Pseudomonas*'a bağlı ölüm saptanmadı. Antibiyotik duyarlılığına bakıldığında aminoglikozid ve karbapenem tüm olgularda duyarlı saptandı. Bir mikroorganizma seftazidime duyarlı iken, bir mikroorganizma dirençli idi.

Serratia Enterobacteriaceae ailesinden patojenik ve fırsatçı Gram negatif çomaktır. *S. marcescens* bakteriyemisi YYBÜ'de tipik olarak hastane kaynaklı ve epidemik salgın olarak gözlenir. Bu salgınlar çevresel kaynaklarla ilişkilendirilmiştir. YYBÜ'deki *S. marcescens* sepsisinin morbidite ve ölüm riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Daha önceki raporlarda *S. marcescens* bakteriyemisinin meningoensefalit ve beyin absesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. *S. marcescens*'in santral sinir sistemi enfeksiyonu agresif ve uygun tedaviye rağmen ilerleme gösterebilir. Bakteriyemi sonrası ölüm oranının %10-20 arasında olduğu rapor edilmiştir (148). Bizzarro ve ark. (149) çalışmalarında *S. marcescens* bakteriyemisinin %24 oranında ölüm ile ilişkili olduğunu, *S. marcescens* bakteriyemili menenjitli vakalarda sepsis ilişkili ölüm riskinde %50 artış saptamışlardır. *S. marcescens*'i *E. coli* ile karşılaştırdıklarında daha geç başlangıçlı, enkübasyon süresi daha uzun ve santral venöz kateter için daha fazla riskli saptamışlardır. Menenjit görülme oranı *E. coli*'den daha yüksek saptanmıştır. *S. marcescens* için antibiyotik duyarlılık paternleri merkezden merkeze değişiklik gösterir. Bazı merkezler aminoglikozidlere ve üçüncü kuşak sefalosporinlere yüksek oranda direnç bildirmişken, bazı merkezler ise bu ajanlara karşı duyarlılık bildirmişlerdir. *S. marcescens* %87 oranında ampisiline dirençli iken gentamisin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç saptanmamıştır. Çalışmamızda *S. marcescens*'i aminoglikozid ve sefalosporinlere duyarlı saptadık. Bir vakada (kan kültürü) üredi, ölüm saptamadık.

S. maltophilia çoğul ilaç direnci olan, nonfermente, aerobik, Gram negatif bir basil olup fırsatçı bir patojendir. Önemli bir nozokomiyal patojen olarak artan sıklıkta bildirilmektedir. Hastane enfeksiyonu etkeni olup pnömoni, bakteriyemi, endokardit şeklinde klinik verebilir, ayrıca immün süprese ve kritik hastada santral sinir sistemi, oftalmolojik, üriner sistem, kemik, eklem, deri, yumuşak doku, mide bağırsak kanalı enfeksiyonları ve septik şok nedeni olabilmektedir. Uzamış hastanede kalım süresi, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ventilatör tedavisi, santral vasküler kateter varlığı *S. maltophilia* enfeksiyonunun risk faktörlerindedir. En sık solunum sistemi enfeksiyonları görülmektedir. Klinik çalışmaların çoğunda erişkinlerde etken olarak bildirilmiş olup birkaç çalışma yenidoğan ve çocuklarda *S. maltophilia*'nın risk faktörlerini araştırmıştır (150-152). *S.*

maltophilia yenidoğanlarda hayatı tehdit eden önemli bir nozokomiyal enfeksiyon etkenidir. Çünkü neonatal enfeksiyonlarda amiprik olarak kullanılan (sefotaksim, ampisilin, gentamisin gibi) antibiyotiklere dirençlidir (153). Mutlu ve ark. (153)'nin yaptıkları çalışmada invaziv prosedürler (mekanik ventilasyon, entübasyon, idrar sondası), aminoglikozid ve karbapenem kullanımı, total parenteral beslenme, H₂ blokerler, steroidler, kolestaz, hastanede uzun yatış süresini *S. maltophilia* enfeksiyonları ile ilişkili bulmuşlardır. *S. maltophilia* enfeksiyonu olan grupta mekanik ventilasyon, idrar sondası ve total parenteral beslenme süreleri istatistiksel olarak anlamlı uzun bulunmuştur. Ölüm oranı %17 olarak bildirilmiştir. Çok değişkenli analizde invaziv prosedürlerin uygulanması (adjusted odss ratio:18,81 p=0,012) ve hastanede uzun kalış süresi (adjusted odss ratio:1,06 p=0,037) risk faktörü olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada etken olarak kabul edilen örneklerden 2'si (%9) kan kültürü, 2'si (%9) pürülan göz sürüntü kültürü, 19'u trakeal aspirat kültürü olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda etken olan 4 örnekte (%100) ETT'den izole edilmişti. Hiçbir olgu eks olmadı. Çeşitli çalışmalarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması (özellikle karbapenem, ampisilin, vankomisin, metronidazol, piperasilin, sefotaksim, seftazidim, siprofloksasin, tobramisin ve sefepim) *S. maltophilia* kolonizasyonu ve enfeksiyonu için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (154-157). Ünitimizde de kullanılan bu antibiyotikler, ETT de kolonizasyona neden olmuş olabilirler. Literatürde az sayıda olguda erken sepsis etkeni olarak *S. maltophilia* bildirilmiştir (7,158,159). Bizim olgularımızın 2'si geç, 2'si çok geç sepsisti.

Neonatal sepsise bağlı ölüm medikal tedavi sayesinde son 100 yılda belirgin bir şekilde azalmıştır. Antibiyotik öncesi çağda neonatal sepsis ölüm oranı %80'in üzerindeyken 1960'lardan sonra antibiyotikle tanışma ve perinatal bakımın gelişmesi sayesinde ölüm oranı %20'nin altına düşmüştür. NICHD verilerine göre enfeksiyon ile ilişkili ölüm düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda ortalama %10'dur. Fakat patojen ile ilişkili olarak %40'lara kadar ulaşabilir. Pretermelerde gelişen neonatal enfeksiyon uzun dönem ölüm ve morbidite gelişimi açısından yüksek riske sahiptir (121). Gelişmiş ülkelerde ENS'li bebeklerin %10-20 si, GNS'li bebeklerin % 5-10 u, ÇGNS'li bebeklerin % 5 inden azı kaybedilmektedir (4). ÇDDA'lı preterm bebeklerde ENS'nin ölüm oranı %35, GNS'nin ölüm oranı ise % 17-19 dur. Neonatal sepsisin ölüm oranı genel olarak %10-50 arasında değişir (5,6). Lim ve ark. (79) DDA'lı bebeklerde neonatal sepsis ölüm oranını %7 olarak saptamışlardır. Wu ve ark. (122)'nin yaptıkları 6 yıllık analiz sonucunda ENS'de ölüm oranını %10, GNS'de ölüm oranını %7; Martius ve ark. (102) preterm bebeklerde neonatal sepsis ölüm oranını %10,5 olarak saptamışlardır. Ülkemizde sadece 32 hafta altını değerlendiren çalışma

bulunmadığından term ve pretermeleri içeren çalışmalarda neonatal sepsis ilişkili ölüm oranlarını; Yalaz ve ark. (81) nozokomiyal sepsisli olgularda %15,9, Bulut ve ark. (7) %9,4, Meral ve ark. (103) %4,1, Kavuncuoğlu ve ark. (105) %7, Kuzucu ve ark. (134) %9,6, Türkmen ve ark. (101) %13,3 olarak bildirmişlerdir. Kliniğimizde yenidoğan sepsisli 82 olgunun 5 tanesi takip ve tedavi esnasında sepsis nedeniyle öldüğü belirlendi. Ölüm oranımız %6 idi. Ölen 5 olgunun 4 tanesinin kan kültüründe üreme oldu. 1 tanesinde Gram pozitif bakterilerden KONS, 2 tanesinde ise Gram negatif bakterilerden acinetobacter, 1 tanesinde candida üredi. Kan kültüründe Gram pozitif bakteri üreyen olgularda ölüm oranı % 5,9, Gram negatif bakteri üreyen olgularda ise % 25 idi. Gram negatif bakterilerle olan sepsisteki ölüm oranı, literatür verileri ile uyumlu olarak daha yüksek bulundu. Ölen olguların 2 tanesi geç sepsis diğer 2 tanesi çok geç sepsis idi. Ölüm oranları erken sepsiste %2,8, geç sepsiste %6,4, çok geç sepsiste %8,7 olarak saptandı. Literatür ile uyumsuz olarak geç sepsiste daha yüksek ölüm oranı kaydedildi.

Hornik ve ark. (83)'nın yaptıkları çalışmada küçük doğum haftası, erkek cinsiyet, düşük 5. dakika Apgar skoru, antenatal antibiyotik kullanımı, postnatal 1. günde mekanik ventilasyon kullanımı, hastane dışında doğum ENS için, küçük gebelik haftası, antenatal antibiyotik kullanımı GNS için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Woynarowska ve ark. (111) GNS'li bebeklerde BPD'yi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlardır. Yapılan lojistik regresyon analizinde de bunu desteklemiştir. Kung ve ark. (92)'nin yaptıkları çalışmada perkütan yerleşimli santral kateter kullanımının neonatal sepsis riskini 1,28 kat arttırdığı ancak sepsis gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada neonatal sepsis gelişimi için bağımsız risk faktörlerini parenteral beslenme ve IVK olarak saptamışlardır. Çalışmamızda çoklu değişkenli analizlerde düşük doğum ağırlığı, kateter kullanımı ve BPD'yi neonatal sepsis için bağımsız risk faktörleri olarak belirledik. Doğum haftasındaki her bir hafta artış için neonatal sepsis riskinin 0,25 kat azaldığı, kateter kullanımı ile riskin 2,38 kat, BPD gelişimi ile riskin 2,45 kat arttığını saptadık. Bu verilerin yapılmış önceki yapılmış çalışmalarla paralellik gösterdiğini görmekteyiz.

Çalışmamızın sonucunda önceden geç ve çok geç sepsis etkeni olan KONS'un erken sepsiste ön plana geçtiği, çok geç sepsisin en sık ve ölüm oranı yüksek etkeni olarak hastanemizde kolonize olan *A. baumannii* saptandığı, antibiyotik direncinin de endişe verici boyutta olduğu görüldü. Antibiyotik politikası ve enfeksiyon önleme stratejilerine daha fazla uyumun sağlanması gerektiği sonucuna varıldı.

SONUÇLAR

Ocak 2006- Eylül 2012 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı YYBÜ’de takip ve tedavi edilen 2394 hasta arasından 32. gebelik haftasından önce doğumu gerçekleştiren 320 yenidoğan bebeğin dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bu olgulardan 82’sinde neonatal sepsis (Grup 1) saptandı. Neonatal sepsis olguları kendi içinde kültürde üreme olanlar toplam 41 hasta (Grup 1a) ve kültürde üreme olmayanlar toplam 41 hasta (Grup 1b) olarak ikiye ayrıldı. Toplam sepsis atak sayısı 89 idi. Sepsis atağı görülme gününe göre kendi içinde erken (35 atak), geç (31 atak), çok geç (23 atak) sepsis olarak üç gruba ayrıldı. Sepsis bulgusu olmayan 150 bebek 2:1 oranında eşleştirilerek kontrol grubu (Grup 2) olarak tanımlandı. Neonatal sepsis için risk faktörleri, etkenler, antibiyotik duyarlılıkları ve ölüm oranları araştırıldı.

1. 2006-2012 yılları arasında 32.gebelik haftasından önce doğan toplam 320 olgunun 82’sinde (%35,3) neonatal sepsis saptandı. Sepsis ataklarının 44’ü (%49,5) kesin sepsis, 45’i (%50,5) klinik sepsis olarak belirlendi. Kesin sepsis oranı %17,6 idi.
2. Grup 1 ve Grup 2’deki olgular demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum boyu, doğum baş çevresinin düşüklüğünün neonatal sepsis gelişimini istatistiksel olarak artırdığı saptandı.
3. Grup 1 ve Grup 2 olgular prenatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında annesinde koryoamniyonit, CRP pozitifliği ve diyabet olan olgularda istatistiksel olarak neonatal sepsis sıklığının arttığı saptandı.
4. Grup 1 ve Grup 2 olgular postnatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında RDS, sürfaktan uygulaması, mekanik ventilasyon kullanımı, NEK, PDA, BPD, PR, periferik

- venöz, santral ve umbilikal kateter kullanımı ile hastanede kalım süresinin uzamasının neonatal sepsis gelişimini istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı saptandı.
5. Grup 1a ile Grup 1b'deki olgular demografik özellikler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum boyu, doğum baş çevresinin düşük olmasının kültür pozitif neonatal sepsis gelişimini artırdığı saptandı.
 6. Grup 1a ve Grup 1b olgular postnatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında BPD gelişiminin ve hastanede kalım süresinin artmasının kültür pozitif neonatal sepsis gelişimini artırdığı saptandı.
 7. Erken, geç ve çok geç sepsisteki olgular prenatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında Doppler kan akım bozukluğunun ÇGNS'te fazla olduğu görüldü.
 8. Erken, geç ve çok geç sepsisteki olgular klinik bulgular açısından karşılaştırıldığında hipotermiminin ENS'de, hiperterminin ÇGNS'de, hipotansiyonun GNS'de daha fazla olduğu görüldü.
 9. Erken, geç ve çok geç sepsisteki olgular laboratuvar bulgular açısından karşılaştırıldığında CRP pozitifliğinin ÇGNS'de, hipogliseminin ENS'de daha fazla olduğu görüldü.
 10. Erken, geç ve çok geç sepsisteki olgular kültürde üreme oranları açısından karşılaştırıldığında kültürde üreme olan olguların ÇGNS'de, kültürde üreme olmayan olguların ENS'de daha fazla olduğu görüldü.
 11. Kültürde üreme oranlarına bakıldığında en sık Gram pozitif mikroorganizmaların ürediği, bunları Gram negatiflerin izlediği ve en az mantarların ürediği saptandı.
 12. Kültürde üreyen etkenlerin dağılımı incelendiğinde; KONS en sık izole edilen mikroorganizma idi. Geç ve çok geç sepsiste daha yüksek oranda izole edilmişti. Gram negatif mikroorganizmalar içinde *A. baumannii* en sık üreyen etkendi.
 13. Sepsise bağlı ölüm oranı %6 olarak hesaplandı. *C. albicans* ve *A. baumannii*'de en yüksek ölüm oranları saptandı.
 14. Mikroorganizmaların direnç oranları değerlendirildiğinde antibiyotik direncinin oldukça yüksek olduğu görüldü.
 15. Neonatal sepsis için bağımsız risk faktörleri olarak küçük gebelik haftası, kateter kullanımı, BPD gelişimi olarak belirlendi.

ÖZET

Neonatal sepsis özellikle ileri derecede preterm yenidoğanlarda önemli bir ölüm ve morbidite nedenidir. Üniteler arasında risk faktörleri, etken mikroorganizmalar ve duyarlılık paternleri açısından farklılıklar söz konusudur. Bu çalışmanın amacı ünitemizde izlenen ileri derecede preterm bebeklerdeki neonatal sepsise yol açan risk faktörlerinin, etkenlerinin, antibiyotik duyarlılıklarının, ölüm durumunun belirlenerek gerekli önlem ve tedavi stratejilerinin oluşturulmasıdır.

Ocak 2006- Eylül 2012 tarihleri arasında, ünitemizde takip ve tedavi edilen gebelik yaşı < 32 hafta olan tüm yenidoğan bebeklerin (n=320) dosyaları geriye dönük incelendi. Sepsisli olgular Grup 1 (n=82); aynı dönemde üniteye izlenen sepsis bulgusu olmayan olgular (Grup 2- kontrol grubu; n=150). Grup 1'deki olgular kültürde üreme olanlar (Grup 1a- kesin sepsis; n=41), kültürde üreme olmayanlar (Grup 1b -olası sepsis; n= 41) olarak ikiye ayrıldı. Toplam sepsis atak sayısı 89 idi. Sepsis ortaya çıkış zamanına göre erken (<7 gün; 35 atak), geç (7-30 gün; 31 atak), çok geç (>30 gün; 23 atak) sepsis olarak üç gruba ayrıldı. Tekli ve çok değişkenli analizlerle risk faktörleri belirlendi. Etkenler ve direnç durumu saptandı.

İleri derecede preterm bebeklerde kesin sepsis oranı %17,6 olarak saptandı. Grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük gebelik haftası, annelerinde daha fazla CRP pozitifliği, koryoamniyonit ve diyabet varlığı, daha fazla respiratuar distres sendromu gelişimi, sürfaktan uygulaması, mekanik ventilasyon gereksinimi, nekrotizan enterokolit, patent duktus arteriozus, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi gelişimi, periferik venöz, santral ve umbilikal kateter kullanımı, ölüm oranı ve daha uzun hastanede kalım süresi saptandı. Grup 1a olguların, Grup 1b'ye göre hastanede daha fazla kaldığı ve daha fazla

bronkopulmoner displazi geliştiği görüldü. Koagüla negatif stafilokoklar erken (%40) ve geç neonatal sepsiste (%35) en sık izole edilen mikroorganizma idi. Çok geç neonatal sepsiste en sık Gram negatifler (%53) (en sık *A.baumannii*) etkendi. Sepsise bağlı ölüm oranı %6 olarak belirlendi. *C.albicans* ve *A.baumannii*'de sırasıyla ölüm oranları %33 ve %25 ile en yüksek saptandı. Koagüla negatif stafilokoklara bağlı ölüm oranı %5,9 idi. Stafilokoklarda yüksek oranda (%94) metisilin direnci *Acinetobacter*'de %75 karbepenem, %100 sefalosporin direnci mevcuttu. Çok değişkenli analiz sonucunda doğum haftası büyüdükçe (her bir hafta artış için) sepsis riskinin yaklaşık 0,25 kat azaldığı, kateter kullanımı ile riskin 2,38 kat arttığı, bronkopulmoner displazi gelişenlerde riskin 2,45 kat arttığı belirlendi.

Çalışmamızda birçok merkezde olduğu gibi ileri derecede preterm olgulardaki sepsisin en sık etkeni olarak koagüla negatif stafilokoklar belirlenirken, çok geç sepsisin en sık ve ölüm oranı yüksek etkeni olarak hastanemizde kolonize olan *A.baumannii* saptandı. Antibiyotik direncinin de endişe verici boyutta olduğu görüldü. Antibiyotik politikası ve enfeksiyon önleme stratejilerine daha fazla uyumun sağlanması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: İleri derecede preterm, sepsis, risk faktörleri, etken mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılığı

THE RETROSPECTIVE EVALUATION OF NEONATAL SEPSIS IN VERY PRETERM INFANTS

SUMMARY

Neonatal sepsis is an important cause of morbidity and mortality in very preterm infants. There are differences between the units in term of risk factors, microorganisms, and susceptibility patterns. The aim of this study is to assess the results of our unit, while investigating the risk factors, causative microorganisms, antibiotic susceptibilities and mortality rates in order to determine preventive measures and treatment strategies.

Medical records of all infants with gestational age <32 weeks, that were followed and treated in our unit between January 2006 and September 2012, were evaluated retrospectively. Patients with sepsis were formed Group 1 (n=82), while patients that were monitored in our unit at the same period without sepsis signs were formed Group 2 (n=150). The patients in Group 1 were divided into two; patients with proven culture were formed Group 1a (confirmed sepsis; n=41) and patients with negative culture were formed Group 1b (possible sepsis; n=41). Total number of sepsis episodes was 89. According to the time of onset, patients in Group 1 were divided into three; early onset sepsis (<7 days, 35 episodes), late onset sepsis (7-30 days, 31 episodes) and very late onset sepsis (>30 days, 23 episodes). Risk factors were determined by singles and multivariate analysis. Causative microorganisms and resistance condition were analyzed.

Rate of confirmed sepsis in preterm neonates were determinal 17,6%. Increased positivity of maternal CRP, increased number of chorioamnionitis and diabetes, increased

number of respiratory distress syndrome development, surfactant therapy and mechanical ventilation requirement, necrotizing enterocolitis, patent ductus arteriosus, bronchopulmonary dysplasia, development of retinopathy of prematurity, peripheral venous, central and umbilical catheters use, increased mortality rates, longer hospital stay and lower gestational age were statistically significant in Group 1. The patients in Group 1a had longer hospital stay and had more bronchopulmonary dysplasia development rather than in patients in Group 1b. The most causative microorganism in early (40%) and late onset (35%) neonatal sepsis was coagulase negative staphylococcus. The most common causative microorganism for very late onset neonatal sepsis were Gram negative agents (*A. baumannii*). Sepsis-related mortality rate was 6%. The highest sepsis-related mortality rates were in patients with *C. albicans* and *A. baumannii* sepsis with rates of 33% and 25% respectively. Coagulase negative staphylococcus sepsis related mortality rate was 5,9%. There was high methicillin resistance in *Staphylococci* (94%), carbapenem resistance (75%) and cephalosporin resistance (100%) were also noted. Multivariate analysis showed 0,25-fold decrease in sepsis risk with every increase in delivery week, while risk increasing 2,38-fold with catheter use and 2,45-fold in patients with bronchopulmonary dysplasia development.

The most common causative microorganism in sepsis was coagulase negative staphylococcus in our study, as in many centers in very preterm infants. The most common cause of very late onset sepsis was determined as *A.baumannii* which was colonized in hospital. Its mortality rate was high. Also noteworthy amount of antibiotic resistance was is mandatory in order to increase the rate of neonatal sepsis in preterms.

Key words: Very preterm infants, sepsis, risk factors, causitive microorganisms, antibiotic susceptibility

KAYNAKLAR

1. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2011:629-47.
2. Kimberlin DW, Palazzi DL, Whitley RJ. Perinatal ve neonatal enfeksiyonların tedavisi (çeviri: Öncel MY.). Yurdakök M (Ed.). Rudolph pediatri'de. 22. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2013:902-12.
3. Ferrieri P, Linda D. Wallen. Neonatal bacterial sepsis. In: Christine A (Ed.). Avery's Diseases of the Newborn. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012:538-50.
4. Edwards MS, Baker CJ, Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (Eds.). Krugman's infectious diseases of children. 11th ed. St. Louis: Mosby; 2004:545-61.
5. 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(7):635-9.
6. 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(2):218-24.
7. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D, İçağasioğlu D, Gültekin A, Toksoy HB ve ark. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;27(2):63-8.
8. 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.

9. Saez-Liorens X, Mc Cracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ (Eds.). Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. vol.1, Philadelphia: Saunders; 200:929-66.
10. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ 2010;88(1):31-8.
11. Can G, İnce Z. Preterm yenidoğanlar. İntrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik, Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) Pediatri 1'de. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi; 2010:367-85.
12. March of Dimes White Paper on Preterm Birth The Global and Regional Toll March of Dimes Foundation White Plains, New York. Accessed on November 2, 2009.
13. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM. GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. BMC Pregnancy Childbirth 2010 Feb;10 Suppl 1:S2.
14. Duman N. Respiratuvar distres sendromu. Tekinalp G, Can G (bölüm Editörleri). Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (Editörler). Temel Pediatri'de. Ankara: Güneş Kitabevi; 2010:471-73.
15. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD et al. Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine, European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. J Perinat Med 2007;35(3):175-86.
16. Sarıcı Ü. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:60-7.
17. Yiğit Ş. Respiratuvar distres sendromu. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004:439-43.
18. Gürkan B. Patent Duktus Arteriozus. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004:512-6.
19. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID and the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-Month outcome. Pediatrics 2009;123(2):674-81.
20. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: Evidence for and against treatment. Pediatrics 2007;150(3):216-19.
21. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. Pediatr Clin North Am 1996;43:409-32.
22. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. N Engl J Med 2008;358:1700-11.
23. Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. Acta Paediatr Suppl 2005;94(449):100-5.

24. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;115(1):1-4.
25. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33(1):179-201.
26. Stoll BJ, Kliegman RM. The high risk infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2011:477-85.
27. Dağoğlu T. Prematürite. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004:123-29.
28. Çoban A. İntrakranial kanamalar. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004:738-51.
29. Papile LA, Munsick BG. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983;103(2):273-7.
30. Wechsler SB, Wernovsky G. Cardiac Disorders. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (Eds). *Manual of neonatal care*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008:388-435.
31. Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda Solunum Sorunları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediyatri'de*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010:425-50.
32. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1723-9.
33. Tansuğ N. Kronik akciğeri hastalığı. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004:495-99.
34. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME et al. Vascular endothelial growth factor in eye diseases. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(4):331-71.
35. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-99.
36. Alpay F. Sarılık. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004:560-78.
37. Çoban A. Yenidoğanda hematolojik bozukluklar. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediyatri'de*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010:491-504.
38. Acunaş B. Eritrosit Hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004:581-601.
39. Chan SW, Garcia-Prats JA, Wolfsdorf JI, Kim MS. Neonatal hypoglycemia. 2013. <http://www.uptodate.com>.

40. Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. Dağoğlu T (Editör). Neonatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000:657-73.
41. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006;18(2):125-31.
42. Ovalı F. Yenidoğan enfeksiyonları. İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2006:109-54.
43. Arısoy ES. Yenidoğan sepsisi: Tanı ve tedavi yaklaşımları. *ANKEM Derg* 2010;24(Ek 2):168-75.
44. Yurdakök M. Neonatal sepsis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002;45:85-99.
45. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA (Eds.). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 7st ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:222-75.
46. Cengiz AB. Yenidoğan sepsisi. *Çocuk Enf Derg* 2009;3:174-81.
47. Hacımustafaoğlu M. Yenidoğanda sepsis etkenleri ve tedavisi. *ANKEM Derg* 2012;26(Ek 2):357-64.
48. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(1 Suppl):10-8.
49. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (Eds.). *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005:551-77.
50. Çoban A. Yenidoğan enfeksiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediyatri'de*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010:505-21.
51. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004;51(4):939-59.
52. Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir S, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Pediatr* 2006;48(1):13-8.
53. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infection diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(2):367-89.
54. Altuncu E, Bilgen H, Çerikçioğlu N, İlki A, Ülger N, Bakır M ve ark. Neonatal kandida enfeksiyonları ve etkenlerin antifungal duyarlılığı. *Mikrobiyol Bull* 2010;44:593-603.
55. Wright LL, Verter J, Younes N, Stevenson D, Fanaroff AA, Shankaran S et al. Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants. The NICHD Neonatal research Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):269-74.
56. Brazilian neonatal research Network. Antenatal corticosteroid use and clinical evolution of preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio j)* 2004;80(4):277-84.

57. Kılıçturgay K. Yenidoğanda immünite. In: İmmünoloji. Bursa: Guneş & Nobel Tıp Kitabevi; 1997:367-69.
58. Naglie R. Infectious diseases. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE (Eds.). Neonatology. 4th ed. New York: Lange Medical Books/ Mc Graw-Hill; 1999:408-40.
59. Stronati M, Borghesi A. Neonatal bacterial and fungal infections. In: G buonocore (Eds.). Neonatology. 2012:905-10.
60. Klein JO, Marcy SM. Bacterial infections and meeningitis. In: Remington JS, Klein JO (Eds.). Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. Philedelphia: W.B.Saunders Company; 1995:835-90.
61. Edwards MS. Postnatal bacterial infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ (Eds.). Neonatal-Perinatal Medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2002:706-18.
62. Guerina NG. Bacterial and fungal infections. In: Cloherty JP, Stark AR (Eds.). Manuel of neonatal care. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1995:271-300
63. Sadowitz PD, Secreti L, Lapoint J. Neonatal infections. In: Cantor RM, Sadowitz PD (Eds.). Neonatal emergencies. New York: Mc Graw Hill Co; 2010:179-92.
64. St Geme JW Jr, Murray DL, Carter J, Hobel CJ, Leake RD, Anthony BF et al. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. J Pediatr 1984;104(4):608-13.
65. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in newborn clinical studies sepsis score. Eur J Pediatr 1982;138(4):331-7.
66. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. J Pediatr 1988;112(5):761-7.
67. Russell AB, Isaacs D. Infection in the newborn. In: Rennie JM (Ed.). RennieQ Robertson's textbook of Neonatology. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2012:1013-30.
68. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. Curr Opin Infect Dis 2008;21(3):223-7.
69. Turunen R, Andersson S, Nupponen I, Kautiainen H, Siitonen S, Repo H. Increased CD11b-sensity on circulating phagocytes as an early sign of late-onset sepsis in extremely low-birth-weight infants. Pediatr Res 2005;57(2):270-5.
70. Alhan E. Sepsis'te tanı ve klinik. Çocuk Enf Derg 2007;1:66-72.
71. Wearden ME. Nitric oxide synthase inhibitors for septic shock. Sermin Ped Infect Dis 2001;12:54-63
72. American Congress Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2002;77(1):67-75.

73. Accoceberry M, Carbonnier M, Boeuf B, Ughetto S, Sapin V, Vendittelli F et al. Neonatal morbidity after conservative management followed by systematic delivery at thirty-four weeks of gestation in preterm rupture of membranes. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33(9):577-81.
74. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA et al. Validation of the national Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* 2005;116(6):1353-60.
75. Chan SW, Stark AR, Abrams SA, Wolfsdorf JI, Kim MS. Neonatal hyperglycemia. 2013. <http://www.uptodate.com>.
76. Edwards MS, Weisman LE, Kaplan SL, Kim MS. Clinical features and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. 2013. <http://www.uptodate.com>.
77. Grupta S, Sinha KS, Donn SM. Shock and hypotension in the newborn. *eMedicine* [serial online].2009. <http://emedicine.medscape.com/article/979128-overview>.
78. Singh PH, Hurley M, Myers T. Neonatal hypertension: Incidence and risk factors. *J Pediatr* 1992;5(2):51-5.
79. Lim WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC, Fu RH, Chu SM et al. Prevalence and Pathogen Distribution Of Neonatal Sepsis Among Very-Low-Birth-Weight Infants. *Pediatr Neonatol* 2012; 53(4):228-34.
80. Wynn JL, Benjamin DK Jr, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, Smith PB. Very late onset infections in the neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 2012;88(4):217-25.
81. Yalaz M, Arslanoğlu S, Çetin H, Aydemir S, Tünger A, Akisu M ve ark. Üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım merkezinde kanıtlanmış nozokomiyal sepsis etkenlerinin değerlendirilmesi: iki yıllık analiz. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;5(2):5-9.
82. 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; 2001:1371-418.
83. 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.
84. Seo K, McGregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992;79(1):75-80.
85. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(6):1785-8.
86. Procianoy RS, Silveira RC, Mussi-Pinhata MM, Souza Rugolo LM, Leone CR, de Andrade Lopes JM et al. Sepsis and neutropenia in very low birth weight infants delivered of mothers with preeclampsia. *J Pediatr* 2010;157(3):434-8.

87. Canpolat F, Tekinalp G, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M. Preeklampitik anne bebeklerinde beyaz küre sayısı ile bronkopulmoner displazi gelişimi ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010;53(3):198-203.
88. Güran Ö, Uslu S, Bülbül A, Çelik M, Baş E, Arslan S ve ark. Çok düşük doğum ağırlıklı preeklampitik anne bebeklerinin erken dönem sonuçları. *JAREM* 2012;2:64-7.
89. Sharma G, Nesin M, Feuerstein M, Bussel JB. Maternal and neonatal characteristics associated with neonatal neutropenia in hypertensive pregnancies. *Am J Perinatol* 2009;26(9):683-9.
90. Yıldız C. Neonatal Sepsis Erken Tanısında Prokalsitonin Yeri ve Önemi (tez). İstanbul: SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatri Kliniği; 2001.
91. Gezginç K, Selimoğlu R, Yazıcı F. Erken membran rüptürüne güncel yaklaşım. *Selçuk Tıp Derg* 2013;29(1):42-8.
92. 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* 2013 Nov 22. pii: S1684-1182(13)00195-3. doi: 10.1016/j.jmii.2013.10.001.
93. Köksal N. Neonatal sepsis tedavisi. *Güncel Pediatri Derg* 2005;71:112-15.
94. 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 Derg* 2010;2(2): 65-70.
95. Gezer A, Yalçın EP, Güralp O, Yedigöz V, Ilıkkın B, Altınok T ve ark. Preterm erken membran rüptürü olgularında yenidoğan hastalık ve ölüm oranı sonuçları. *Türk Arch Ped* 2011;46(4):296-301.
96. Jeon JH, Namgung R, Park MS, Park KI, Lee C. Positive maternal C-reactive protein predicts neonatal sepsis. *Yonsei Med J* 2014;55(1):113-7.
97. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Reichman B, Geva LL. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(1):38.e1-6.
98. Beazley D. Impact of amnionitis and antepartum antibiotic treatment on neonatal outcome after PPROM. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:S15.
99. Karagöl BS, Karadağ N, Zenciroğlu A, Kundak AA, Okumuş N. Yenidoğan yoğun bakımında yedi yıllık diyabetik anne bebeği deneyimi. *Çocuk Derg* 2012;12(4):169-76.
100. Annagür A, Örs R. Yenidoğan sepsisi. *Selçuk Pediatri* 2013;1(1):1-11.
101. Türkmen M, Telli M, Erişen S, Güzünler M, Eyiğör M. Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;11(3):15-20.

102. 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):151-8.
103. 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(4):329-32.
104. Mitt P, Metsvaht T, Adamson T, Telling K, Naaber P, Lutsar I et al. Five-year prospective surveillance of nosocomial bloodstream infections in an Estonian paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2014;86(2):95-9
105. 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. *JOPP Derg* 2011;3(3):129-38.
106. Ho NK. Neonatal jaundice in Asia. *Bailieres Clin Haematol* 1992;5(1):131-42.
107. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hiperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992;90(5):741-3.
108. Venkatesh MP, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5):CD007137. doi: 10.1002/14651858.CD007137.pub2
109. Kavuncuoğlu S, Aldemir EY, Çelik N, Çetindağ F, Sander S, Payaslı M ve ark. Prematüre Bebeklerde Önemli Bir Morbidite Nedeni; Nekrotizan Enterokolit: Dokuz Yıllık Çalışmanın Sonuçları. *JOPP Derg* 2013;5(1):13-20.
110. 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(5):309-14.
111. Woynarowska M, Rutkowska M, Szamotulska K. Risk factors, frequency and severity of bronchopulmonary dysplasia (BPD) diagnosed according to the new disease definition in preterm neonates. *Med Wieku Rozwoj* 2008;12(4 Pt 1):933-41.
112. Egarter C, Leitich H, Karas H, Wieser F, Husslein P, Kaider A et al. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(2):589-97.
113. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):590-5.
114. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998;101(4 Pt 1):654-7.
115. Brown BA, Thach AB, Song JC, Marx J, Kwun RC, Frambach DA. Retinopathy of prematurity: evaluation of risk factors. *Int Ophthalmol* 1998;22(5):279-83.

116. Gezer A, Sezen F, Şerifoğlu I, Karaçorlu M. Management of retinopathy of prematurity with cryotherapy. *Eur J Ophthalmol* 1999;9(1):49-52.
117. Satar M, Narlı N, Soylu M, Özcan A. Prematüre retinopatisi ve risk faktörleri. *Ç.Ü Tıp Fakültesi Derg* 1998;23:29-34.
118. Krishna RM, Nagendra, Kalpana B. Analysis of risk factors for the development of retinopathy of prematurity in preterm infants at a tertiary referral hospital in South India. *Acta Medica Lituanica* 2006;13(3):147-51.
119. Handemir Y. Prematüre Retinopatisi olgularının değerlendirilmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
120. Belet N, Küçüköyük Ş. Yenidoğan nozokomial enfeksiyonları. *O.M.Ü. Tıp Derg* 2000;17(4):277-83.
121. Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM. Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. *Clin Dev Immunol* 2013;586076. doi: 10.1155/2013/586076
122. 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(3):88-95.
123. Hacımustafaoğlu M, Çelebi S, Köksal N, Kavurt S, Özkan H, Çetinkaya M ve ark. Yenidoğan ve yenidoğan yoğun bakım servisinde hastane enfeksiyonları. *Türk Ped Arş* 2011;46:302-7.
124. Auriti C, Maccallini A, Di Liso G, Di Ciommo V, Ronchetti MP, Orzalesi M. Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive-care unit. *J Hosp Infect* 2003;53(1):25-30.
125. Topuzoğlu S. Yenidoğan sepsisinin tanı ve izleminde C-Reaktif protein ile prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması (tez). İstanbul: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
126. 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):212-20.
127. 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(6):821-7.
128. 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(2):109-14.
129. 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 Jun 4;10:39. doi: 10.1186/1471-2431-10-39.
130. Satar M, Atıcı A, Türkmen M. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nozokomial enfeksiyonlar II. *İst Çocuk Klin Derg* 1997;32:39-45.

131. Guida JD, Kunig A, Leef K, Mckenzie S. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: Is there an organism-specific response?. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1411-5.
132. Berger C, Uehlinger J, Grelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr* 1995;154(2):138-44.
133. Pierce JR, Merenstein GB, Stucker JJ. Immediate postmortem cultures in an intensive care nursery. *Pediatr Infect Dis J* 1984;3(6):510-3.
134. Kuzucu Ç, Gülcan H, Üzüm İ, Durmaz B. Bir yenidoğan ünitesinde hastane kaynaklı sepsislerde etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2004;18:5-8.
135. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 Jan;96(1):F4-8. doi: 10.1136/adc.2009.178483.
136. Ozturk MA, Gunes T, Koklu E, Cetin N, Koc N. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in neonatal intensive care unit. *Mycoses* 2006;49(6):484-92.
137. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001;345(23):1660-6.
138. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2008;121(4):689-96.
139. Jyothi P, Basavaraj MC, Basavaraj PV. Bacteriological profile of neonatal septicemia and antibiotic susceptibility pattern of the isolates. *J Nat Sci Biol Med* 2013;4(2):306–9.
140. Bromiker R, Arad I, Peleg O, Preminger A. Neonatal bacteremia: Patterns of antibiotic resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(12):767-70.
141. Sharma P, Kaur P, Aggarwal A. *Staphylococcus aureus*- the predominant pathogen in the neonatal ICU of a tertiary care hospital in Amritsar, India. *J Clin Diagn Res* 2013;7(1): 66-9.
142. Karagöl Ç. Hastane kökenli *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları ve imipenem dirençli izolatların genotiplenmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
143. Tjoa E, Moehario LH, Rukmana A, Rohsiswatmo R. *Acinetobacter baumannii*: Role in Blood Stream Infection in Neonatal Unit, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. *Int J Microbiol* 2013;180763,doi.org/10.1155/2013/180763.
144. Çelik IH, Demirel G, Tatar Aksoy H, Saygan S, Canpolat FE, Uras N ve ark. *Acinetobacter baumannii*: an important pathogen with multidrug resistance in newborns. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(4):716-22

145. De AS, Rathi MR, Mathur MM. Mortality audit of neonatal sepsis secondary to acinetobacter. *J Glob Infect Dis* 2013;5(1):3-7.
146. Al Jarousha AM, El Jadba AH, Al Afifi AS, El Qouqa IA. Nosocomial multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the neonatal intensive care unit in Gaza City, Palestine. *Int J Infect Dis* 2009;13(5):623-8.
147. Von Dolinger de Brito D, Oliveira EJ, Abdallah VO, da Costa Darini AL, Filho PP. An outbreak of *Acinetobacter baumannii* septicemia in a neonatal intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2005;9(4):301-9.
148. Öztürk CE, Albayrak HT, Altınöz A, Ankaralı H. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere direnç ve beta-laktamaz oranları. *ANKEM Derg* 2010;24(3):117-23.
149. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Case control analysis of endemic *Serratia marcescens* bacteremia in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(2):120-6.
150. Kagen J, Zaoutis TE, McGowan KL, Luan X, Shah SS. Bloodstream infection caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(6):508-12.
151. Ladhani S, Gransden W. Septicaemia due to glucose nonfermenting, gram-negative bacilli other than *Pseudomonas aeruginosa* in children. *Acta Paediatr* 2002;91(3):303-6.
152. Sattler CA, Mason Jr EO, Kaplan SL. Nonrespiratory *Stenotrophomonas maltophilia* infection at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 2000;31(16):1321-30.
153. Mutlu M, Yılmaz G, Aslan Y, Bayramoğlu G. Risk factors and clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* infections in neonates. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44(6):467-72.
154. Elting LS, Khardori N, Bodey GP, Fainstein V. Nosocomial infection caused by *Xanthomonas maltophilia*: a case-control study of predisposing factors. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11(3):134-8.
155. Ansari SR, Hanna H, Hachem R, Jiang Y, Rolston K, Raad I. Risk factors for infections with multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with cancer. *Cancer* 2007;109(12):2615-22.
156. VanCouwenberghe CJ, Farver TB, Cohen SH. Risk factors associated with isolation of *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* in clinical specimens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18(5):316-21.
157. Hanes SD, Demirkan K, Tolley E, Boucher BA, Croce MA, Wood GC et al. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. *Clin Infect Dis* 2002;35(3):228-35.
158. Issaoui S, Maoulainine FM, Elidrissi NS, Sorra N, Chabaa L, Aboussad A. Neonatal infection with *Stenotrophomonas maltophilia* (2 case studies). *Arch Pediatr* 2012;19(4):404-7.

159. Viswanathan R, Singh AK, Ghosh C, Basu S. *Stenotrophomonas maltophilia* causing early onset neonatal sepsis. *Indian Pediatr* 2011;48(5):397-9.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2012/175				
	PROTOKOL ADI	Neonatal Sepsisi Preterm Yenidoğanların Geriye Dönük Değerlendirilmesi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Yrd. Doç. Dr. Nüket ALADAĞ ÇİFTDEMİR				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 19/17					Tarih: 19.09.2012
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Nüket ALADAĞ ÇİFTDEMİR'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Erol ÇETİNKAYA'nın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Balci KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2012/175	
	PROTOKOL ADI	Neonatal Sepsisli Preterm Yenidoğanların Geriye Dönük Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Yrd. Doç. Dr. Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 21/ 11		Tarih: 25.09.2013
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Erol ÇETİNKAYA'nın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın başlığının "Neonatal Sepsisli İleri Derece Preterm Yenidoğanların Geriye Dönük Değerlendirilmesi" şeklinde ki isim değişikliği ile araştırma protokolündeki değişikliğin yapılmasında sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfe VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıklar	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı