

T.C
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğretim Üyesi Sinan TÜFEKÇİ

SEPSİS TANISI ALAN PRETERM VE TERM
YENİDOĞANLARDA MİKRO CRP VE DELTA
NÖTROFİL İNDEKSİNİN TANISAL DEĞERİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Soner GÜNDER

TEKİRDAĞ – 2021

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen sayın tez sorumlu hocam Dr.Öğr.Üyesi Sinan TÜFEKÇİ'ye, üzerimizdeki emeklerinden dolayı Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Nedim SAMANCI, Prof.Dr. Mustafa Metin DONMA, Prof.Dr.Burçin NALBANTOĞLU, Doç.Dr. İsmail YILDIZ, Dr.Öğr.Üyesi Ayşin NALBANTOĞLU, Dr.Öğr.Üyesi Özgür KIZILCA, Dr.Öğr.Üyesi Nurşen CİĞERCİ GÜNAYDIN ve Dr.Öğr.Üyesi Gürkan GÜRBÜZ hocalarıma ve birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim. Bugünlere gelmemi sağlayan gözümün nuru anne ve babama ve hayatıma anlam katan sevgili eşim Dr. Ece KARASU GÜNDER'e teşekkür ederim.

Dr. Soner GÜNDER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	v
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
NEONATAL SEPSİSTE TANIMLAMA VE SINIFLAMALAR.....	3
EPİDEMİYOLOJİ.....	5
RİSK FAKTÖRLERİ.....	6
KLİNİK GÖRÜNÜM.....	9
PATO FİZYOLOJİ.....	11
ETKEN MİKROORGANİZMALAR.....	16
TANI YÖNTEMLERİ.....	19
TANI ALGORİTMALARI.....	23
TEDAVİ.....	26
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	46
SONUÇLAR.....	51
ÖZETLER.....	53
SUMMARY.....	54
KAYNAKLAR.....	55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yenidoğan sepsisinde serum sitokin düzeylerinin genel değişiminin özeti.....	16
Tablo 2: Töllner sepsis skorlama sistemi.....	24
Tablo 3: EMA sepsis skorlama sistemi	25
Tablo 4: Neonatal sepsis hastalarının sosyodemografik ve sepsis ilintili bulgularının dağılımı.....	35
Tablo 5. Neonatal sepsisli hastaların kültür sonuçları.....	37
Tablo 6. Kontrol grubunun sosyodemografik ve sepsis ilintili bulgularının dağılımı.....	38
Tablo 7. Kontrol ve Neonatal sepsis grubu ortalamalarının karşılaştırılması.....	39
Tablo 8. Kontrol ve Neonatal sepsis gruplarının cinsiyet ve doğum şekli açısından karşılaştırılması.....	40
Tablo 9. Kontrol ve Neonatal sepsis gruplarının tetkik sonuçları ortalamaları açısından karşılaştırılması.....	41
Tablo 10. EBNS ve GBNS hastalarının mikro CRP ve DNİ değerlerinin karşılaştırması.....	42
Tablo 11. Neonatal sepsis hastalarının kan kültürü pozitif olup olmama durumlarına Göre Mikro CRP ve DNİ değerlerinin karşılaştırması.....	42
Tablo 12. CRP ve Mikro CRP değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	45

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Yenidoğan enfeksiyonunda inflamatuvar kaskadlar.....15
- Şekil 2:** IL-6, IL-8, CRP, Procalcitonin (PCT) ve nCD64 seviyelerinin neonatal sepsis başlangıcından itibaren zamana göre değişimleri.....23
- Şekil 3.** Neonatal sepsiste kan kültürü sonuçlarının etkenlere göre dağılımı.....37
- Şekil 4.** Neonatal sepsis/kontrol grubuna göre Mikro CRP değerinin ROC eğrisi.....43
- Şekil 5.** Neonatal sepsis/kontrol grubuna göre DNI değerinin ROC eğrisi.....44



SİMGE VE KISALTMALAR

APGAR	: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration.
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CARS	: Kompensatör anti-inflamatuar cevap sendromu
CRP	: C-reaktif protein
ÇGBNS	: Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis
DNA	: Deoksiribonükleik asit
E. Coli	: Escherichia coli
EBNS	: Erken başlangıçlı neonatal sepsis
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EMR	: Erken membran rüptürü
FIRS	: Fetal inflamatuvar cevap sendromu
GBNS	: Geç başlangıçlı neonatal sepsis
GBS	: Grup B streptokok
GİS	: Gastrointestinal sistem
GÜS	: Genitoüriner sistem
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
I/T	: İmmatür ve total nötrofil oranı
KONS	: Koagulaz negatif stafikokok
MARS	: Karışık anti-inflamatuar cevap sendromu
MPV	: Mean platelet volume
MRSA	: Metisilin rezistan staphylococcus aureus
MSS	: Merkezi sinir sistemi

MSSA : Metisilin sensitif staphylococcus aureus

S. Aureus : Staphylococcus aureus

SIRS : Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

TND : Türk neonatoloji derneği

TNF : Tumor necrosis factor

YDYBÜ : Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

WBC : White blood cell



GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan dönemi gebelik haftasından bağımsız olarak bebeğin doğumdan sonraki ilk 28 günlük sürecini kapsamaktadır. Bu dönem genel olarak bebeğin anne karnından sonra dış dünyaya adaptasyon sürecini içermektedir. Hayatın diğer tüm yaş dönemlerinden fizyolojik anlamda oldukça farklı özellikler taşıyor olması, bu dönemin patolojik süreçlerinin yönetilmesindeki zorlukların ana sebebini oluşturur. Yenidoğanın herhangi bir dokusunun enfeksiyon etkeni mikroorganizma tarafından invazyonu, yenidoğan enfeksiyonu olarak tanımlanır. Yenidoğanın konak olarak enfeksiyona inflamatuvar süreçleri içeren mekanizmalar ile cevap oluşturmasıyla ilintili klinik durum yenidoğan sepsisi olarak tanımlanmaktadır (1).

Neonatal sepsisin hayatın diğer dönemlerindeki enfeksiyon veya sepsis durumlarından ayrı değerlendirilmesi zorunludur. Bu durum fizyolojik süreçlerin oldukça farklı olması özelliğinin yanı sıra temel olarak yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmesinden kaynaklanmaktadır. Tüm dünyada her yıl meydana gelen 2.6 milyon yenidoğan ölümünün yaklaşık %15'inin neonatal sepsisten kaynaklandığı, ülkemizde neonatal sepsis sıklığı ortalama %6.4'tür. Neonatal sepsis için yaklaşık %24.39 mortalite oranı hesaplanırken tanı ve tedavide yer alan tüm basamakların fazlaca çalışmaya halen konu olması kaçınılmazdır (2, 3).

Neonatal sepsisin kliniği çok hızlı ilerleme gösterdiğinden ve ciddi mortalitesi olduğundan tanının erken konulması, tedavinin hızlı başlanabilmesi için oldukça önemlidir. Özgül klinik bulgularının olmayışı ve neonatal diğer patolojilerden ayırıcı tanısının zor olması tanı metodlarını ön plana çıkarmaktadır. Ayrıca ayırıcı tanı zorlukları sebebi ile antimikrobiyallerin gereksiz kullanımı ve direnç gelişimi de ortaya çıkmaktadır. Tüm bu

sebepler düşünöldüğünde, neonatal sepsis tanı sürecinin ayırıcı tanılara ve hızlı tanıya olanak sağlayacak yeni tekniklerle geliştirilmesi gerekliliği göze çarpmaktadır.

Neonatal sepsis için günümüzde altın standart tanı yöntemi kan kültürüdür. Fakat kan kültürü de tedavinin geç kalmasına yol açacak kadar uzun sürelerde sonuç vermektedir. Kan kültürüne ek olarak günümüzde tanı sürecinde Töllner ve EMA gibi klinik skorlama sistemleri, diğer vücut sıvısı kültürleri, tam kan sayımı değerlendirmeleri, CRP, proalsetinin gibi akut faz rektanları, IL-6 veya IL-8 gibi kemokin veya sitokinler, CD64 gibi hücre yüzey işaretleyicileri, moleküler biyoişaretleyiciler ve proteomik biyolojik işaretleyiciler kullanılmaktadır (4). Bu tekniklerin kombine kullanımları ve değişik metodolojiler ile teknik süresinin kısaltılabilmesi amacı ile neonatal sepsis tanı süreci hızlandırılmaya çalışılmaktadır.

Neonatal sepsis tanısı ve antibiyoterapi tedavisi cevabında kullanılmakta olan akut faz rektanlarından CRP klinik kullanımda bir pratiğe dahil olmuştur. Fakat laboratuvar metodolojisi olarak Mikro CRP yöntemi rutin klinik kullanımda henüz yer almamaktadır. Mikro CRP'nin immünoflorometrik çalışma tekniği ve hasta başında parmak ucundan bir damla kan alarak çalışılabilmesi gibi avantajlı metodolojik imkanları, immünotürbidimetrik CRP ölçüm yöntemine göre daha hızlı ve daha sensitif sonuç verebileceğini düşöndürmektedir (5).

Neonatal sepsis tanısında yaygın kullanılan diğer bir yöntem de tam kan sayımlarıdır. Güncel kullanımda bu sayımların modifiye bir yöntemi olan, nötrofil farklılaşmasını ve nötrofillerin nükleer lobülarite değişikliklerini temel alan, immatür granülosit oranı olarak da bilinen Delta Nötrofil İndeksi'nin sepsis ilintili inflamasyon sürecinde yeni bir belirteç olabileceği düşönlmektedir (6).

Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitemizde neonatal sepsis tanısı konulan hastalarda Mikro CRP ve Delta Nötrofil İndeksi düzeyleri bakılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırma yapılarak, neonatal sepsiste klinik ve tanısal önemi araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

NEONATAL SEPSİSTE TANIMLAMA VE SINIFLAMALAR

İnsan yaşamının doğumdan sonraki kabaca ilk bir ay için neonatal dönem ibaresi kullanılmaktadır. Neonatal enfeksiyon insan yaşamının neonatal çağında bir dokunun enfeksiyöz mikroorganizmalar tarafından invazyonu olarak tanımlanmaktadır (1). Neonatal sepsis ise dokusu istilaya uğrayan konağın, istilacı patojene karşı oluşturmuş olduğu sistemik inflamatuvar cevap dolayısıyla, karşımıza çıkan klinik sendromun adlandırılmasıdır (1). Neonatoloji alanında tüm dünyada ve ülkemizdeki gelişmelere rağmen neonatal sepsis mortalite ve morbidite açısından, halen belirgin bir sebep olarak karşımıza çıkmaktadır.

Neonatal sepsis için yakın zamanda ülkemizde yayınlanmış tanımlar araştırıldığında Odabaşı ve Bülbül (7) tarafından yazılan 2020 yılı derlemesinde şu ifade karşımıza çıkmaktadır: Bakteriyel, viral veya fungal bir etkenden köken alan, yenidoğanlarda ciddi morbidite ve mortalite sebebi olan, hemodinamik değişimler ve bazı klinik bulgularla birliktelik gösterebilen sistemik bir hadisedir.

Neonatal enfeksiyonların sınıflandırılmasında genel olarak enfeksiyonun bulaştığı zaman, doğum eylemine göre referans noktası olarak alınmaktadır. Bu bağlamda intrauterin (konjenital), intrapartum (genelde ilk 7 günlük süreç) ve postnatal (nozokomiyal) enfeksiyonlar olarak ayırım yapılmaktadır (8). Neonatal sepsiste enfeksiyonlar ile aynı şekilde hatta iç içe geçmiş bir sınıflamaya tabi tutulmaktadır. Çalışmamız süresince temel alınacak ve hastaların neonatal sepsis sınıfları, semptomların başlama zamanına göre şu şekildedir (7):

- **Erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS):** klinik bulguların hayatın ilk 3 gününde ortaya çıktığı, diğer bir deyişle doğumdan sonraki ilk 72 saatte bulguların görüldüğü neonatal sepsis vakalarıdır.

- **Geç başlangıçlı neonatal sepsis (GBNS):** klinik bulguların 4. ve 30. günler arasında başlangıç gösterdiği vakalardır.
- **Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis (ÇGBNS):** yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde tedavisi halen devam etmekte olan vakaların 30. günden sonraki tanı konulanların sınıflamasıdır, diğer bir deyiş ile 30.günden taburcu olunana kadar geçen süreçte sepsis tanısı alan vakalardır. Ayrıca ülkemiz literatüründen farklı olarak Stronati ve Borghesi (1) doğumdan sonraki ilk 60 günlük süreçteki sepsis olgularını bu sınıflamaya dahil etmektedir.

Yukarda yapılan sınıflamalar yaygın kullanımda olan şekillerine göre belirlenmiştir fakat bazı yazarlarca farklı tanımlamalar da söz konusudur. Örneğin; Cengiz (9) 2009 yılı neonatal sepsis derleme makalesinde erken sepsisi hayatın ilk 3-5 hatta 7. gününde başlayan sepsis olarak tanımlarken, geç sepsisi de 8. ve 30. gün aralığında semptom veren vakalar olarak tanımlamaktadır. Ayrıca erken başlangıçlı sepsisi ilk bir haftada başlayan sepsis olarak tanımlayan çalışmalar ve kitap bölümleri de mevcuttur (10, 11). Araştırmamızda Türk Neonatoloji Derneği'nin neonatal enfeksiyonlar için kılavuz olarak 2018 güncellemesi rehber alınmıştır (12). Ek olarak Gümüş ve Kazanasmaz (13) 2018 yılında geç neonatal sepsis olgularında etken organizma ve direnç değerlendirmesi yapmak üzere yayınladığı çalışmalarında bu tanımları farklı bir bakış açısıyla; term bebeklerde EBNS'yi ilk bir haftada başlayanlar, preterm bebeklerde ise EBNS'yi ilk 72 saatte başlayanlar olarak belirtmektedir.

Neonatal sepsis tanımlama ve sınıflamalarının yanında çalışmamızda kullanılacak klinik sepsis terminolojisi de şu şekildedir (7):

- **Sepsis şüphesi:** Bebeğin sepsise dair klinik bulgusunun olup olmamasından bağımsız olarak, bebeğin sepsis açısından takibini gerektirecek bulgularının olması veya sepsis risk faktörlerine sahip olması durumudur.
- **Klinik sepsis:** Etken mikroorganizmanın dökümente edilememiş olmasına rağmen hem klinik bulgularının hem de laboratuvar bulgularının sepsis lehine olması durumudur.
- **Kanıtlanmış sepsis:** Steril bir alandan alınmış kültür örneğinden izole edilen etken mikroorganizmayla beraber sepsise dair klinik ve laboratuvar bulgularının bulunması durumudur.

EPİDEMİYOLOJİ

Neonatal sepsisin literatürde yer alan epidemiyolojik verileri oldukça değişkenlik göstermektedir. Bunun sebebi olarak ilgili tanımlamaların ve tanı durumlarının net bir şekilde belirlenmemiş olması gösterilebilir. Hatta çalışıldığı toplumun özelliklerine ve gelişmişlik düzeyine göre de değişkenlik göstermektedir. Neonatal sepsis insidansının 1000 canlı doğumda 1 ile 5 arasında olduğu genel kanı olarak göze çarpmaktadır (7). Ovalı ve arkadaşları (14) tarafından 2000 yılında yazılan neonatoloji kitabında neonatal sepsis insidansı bilgisi 1000 canlı doğumda 1 ile 8 arasında olarak belirtilmiştir. 2000 yılından günümüze bu insidans verisi gelişmiş ülkeler için belirgin olarak azalmaya devam etmektedir. Fakat gelişmekte olan ülkeler için 2009 yılında neonatal sepsis sıklığı seviyenin çok çok üstünde ve klinik sepsis olguları da dahil edildiğinde 1000 canlı doğumda 170'e kadar yükselmektedir (11).

Fleischmann-Struzek ve ark. (15) tarafından pediatrik ve neonatal sepsisin küresel yükünü hesaplamak üzere 2019 yılında yapılan derlemeye göre 100000 canlı doğumda popülasyon temelli neonatal sepsis tahmini 2202 (%95 güven aralığı, 1099-4360) olarak hesaplanmıştır. Aynı makaleye göre neonatal sepsisin mortalitesi %11 ile %19 arasında bulunurken, küresel çaptaki durum ile birlikte değerlendirildiğinde yenidoğanlar için yıllık insidans 3 milyon vaka olarak tahmin edilmektedir. Bu çalışma ile küresel yük açısından neonatal sepsisin ne denli ölümcül bir klinik durum olduğu ortaya konulmaktadır.

Epidemiyolojik araştırmalarda her yıl ortalama olarak 2.6 milyon yenidoğanın hayatını kaybetmekte olduğu ve bunların %75'inin de hayatlarının ilk bir haftasında öldüğü bilgisi yer almaktadır (2). Neonatal ölümleri aydınlatmak üzere 194 ülke verileriyle 2000-2013 yılları arasında yapılan değerlendirmede, sepsis sebepli mortalitenin %15 olduğu saptanmıştır (7, 16). Bu sonuçlar yukarıda da paylaşılan diğer verilerle uyumaktadır.

Yenidoğan ölüm nedenleri arasında neonatal sepsis, prematürite ve intrapartum ilişkili komplikasyonlardan sonra üçüncü sıklık sırasındadır (17). Neonatal dönemin geç fazı açısından değerlendirme yapıldığında ise neonatal sepsis bu ölümlerin en sık sebebi olarak göze çarpmaktadır (7).

Amerika'da erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS) insidansı 0.77/1000 ile 0.98/1000 canlı doğum arasında bildirilmiştir. Çok düşük doğum ağırlıklı (doğumda <1500 g) yenidoğanlarda EBNS oranı son 10 yılda sabit kalmakta ve yaklaşık olarak %1 civarında seyretmektedir (1). Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda geç başlangıçlı neonatal

sepsis (GBNS) oranı merkezden merkeze değişmekle beraber %14 ila %36 arasında saptanmıştır (18). Doğum ağırlığına göre başka ülke verileri değerlendirildiğinde; 2018 yılında neonatal sepsis tanı ve tedavi rehberi olarak Türk Neonatoloji Derneği tarafından yayınlanan rehberde EBNS 2500 gram üstünde 0.57/1000 canlı doğum, 401-1500 gram arasında 10.96/1000 canlı doğum olarak belirtilmiştir (12). Aynı raporda GBNS insidansı ise 501-750 gram arasında %51.2; <1500 gram bebeklerde %15-25 arasında; >2500 gram olan bebeklerde ise %1.6 olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde ise neonatal sepsis epidemiyolojik verilerinin çok merkezli olarak çalışıldığı çok sayıda yayına ulaşılmaktadır. Türk Neonatoloji Derneği – Nozokomiyal Enfeksiyon Çalışma Grubu'nun 2010 yılında yayınlamış olduğu çalışma sonuçlarına göre 19 değişik merkezden elde edilen veriler ele alındığında infantların sepsis frekansı %2.1 ile %17 arasında belirtilirken, ortalama sepsis frekansı ise %6.4 olarak hesaplanmıştır (3). Aynı makalede verisi bulunan 13 ayrı merkezin mortalite oran dağılımı %0 ila 75 arasında bildirilirken ortalama mortalite oranı her 100 sepsis vakası için 24.39 şeklinde belirtilmiştir. Neonatal sepsis genel epidemiyolojik verileri düşünöldüğünde ölkemiz verileri gelişmekte olan ülke verileri ortalamalarına yakın gözökmektedir. Ek olarak tek merkezli olsa da tarih olarak günümüze daha yakın zamanda yapılmış çalışmalar incelendiğinde; 2019 yılında Aldemir ve ark. (19) tarafından yayınlanan yenidoğan sepsis epidemiyolojisi değerlendirmesi çalışmasında, doğrudan ya da dolaylı olarak sepsise bağlı mortalite verisi EBNS için %19.8 iken GBNS için %4.1 olarak hesaplanmıştır. Yine aynı yayında ölkemizde prematüre bebeklerin, term bebeklere göre bu iki sepsis türü için de mortalitesi daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %12.8 ve %3.4; $p<0.05$).

RİSK FAKTÖRLERİ

Yenidoğanın enfeksiyon ve sepsisi için yatkınlık durumları yaratan risk faktörleri bulunmaktadır. Neonatal sepsis için bu risk faktörleri temel olarak maternal, intrinsik ve ekstrinsik şeklindeki 3 ana başlık altında incelenmektedir (20).

Maternal Risk Faktörleri

- Uzamış erken membran rüptürü: annenin membran rüptürü gerçekleşikten sonraki 18 saat içersinde doğum eyleminin gerçekleşmemiş olması durumudur.
- İntra-amniotik enfeksiyonlar
- Maternal genital traktın GBS ile kolonize olmuş olması
- Maternal enfeksiyonlar: listeriosis gibi

- İnvaziv obstetrik girişimler: intrauterin transfüzyonlar veya amniosentez gibi
- Düşük sosyoekonomik düzey

Ekstrinsik Risk Faktörleri

- Kolonizasyon: endotrakeal tüp veya nazofaringeal tüp gibi biyomedikal cihazların varlığı sebebiyle hastane kaynaklı organizmaların derin mukozal dokularda kolonize olması durumudur. Özellikle gastrointestinal ve respiratuar sistem buna çok yatkındır. Santral venöz kateter veya total parenteral besleme gibi kolonize olmuş organizmaların translokasyonuna sebep olabilecek uygulamalar da bu başlık altında incelenmektedir. Santral venöz kateterlerin kullanımı enfeksiyon riskinde 3.81 ila 7 kat arasında artışa sebep olmaktadır (21). Freeman ve ark. (22) da 1990 yılına ait yayınlarında KONS (Stafilokokkus epidermidis, stafilokokkus hominis, stafilokokkus haemolyticus) ile enfekte olguların %14.9'unun santral venöz kateter kaynaklı olduğunu belirtmektedir.
- İlaçlar: sistemik postnatal steroid kullanımı ile sepsis oluşması arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Stoll ve ark. (23) 1999 yılında yaptıkları çalışmada deksametazon ile tedavi edilen çok düşük doğum ağırlıklı 14 günlük yenidoğanların %22'lik sepsis oranlarının, %14'lük sepsis oranlı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek risk altında bulunduğunu göstermişlerdir. Gastroözefagiyal reflü ve stres gastriti için tedavide kullanılmakta olan histamin reseptör tip 2 antagonistlerinin de sepsis ve nekrotizan enterokolit (NEK) riskinde artış yaptığı gösterilmiştir (24). Ayrıca uzun süreli antibiyotik kullanımının da fungal kaynaklı sepsis riskinde artış yaptığı gösterilmiştir (25).
- Formüle ile beslenme: anne sütünün tüm yenidoğanlar için sepsisten koruyucu olduğu gösterilmiştir (26).
- Hastanede yatış süresinin uzaması
- İyi hijyen kurallarına azalmış uyum

İntrinsik Risk Faktörleri

- Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş: düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyonel yaş sepsis için ciddi bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (1). Neonatal araştırma ağı tarafından tasarlanan Stoll ve ark. (27)'na ait 2002 yılı araştırmasında 401-750 g arasındaki yenidoğanlarda sepsis oranı %43, 751-1000 g arasındakilerin %28, 1001-1250 g arasındakilerin %15, 1251-1500 g arasındakilerin %7 olup doğum

ağırlığı artarken sepsis riskinin belirgin azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada benzer şekilde gestasyonel yaşı <25 hafta olan yenidoğanların sepsis oranı %46, 25-28 haftalıklarda %29, 29-32 haftalıklarda %10, >32 hafta olanlarda %2 sepsis riski olduğu saptanmıştır.

- Altta yatan hastalıklar: perinatal asfiksi, hiperbilirubinemi, galaktozemi, malformasyonlar, patent duktus arteriosus, mekonyum aspirasyon sendromu ve düşük APGAR skoru sepsis riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (1).
- İmün sistem immatüritesi: yenidoğanların hayatın geri kalan tüm dönemlerine göre düşük IgA seviyesi ve serumda düşük kompleman faktör seviyesine sahip oldukları bilinmektedir. Sitotoksitede, fagositozda ve kemotaksiste immatürite olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca anneden bebeğe IgG transferi 3. trimesterin sonlarına doğru olduğundan gestasyonel yaşı <32 hafta olan yenidoğanların IgG seviyelerinin düşük ve hümmoral immün cevaplarının görece az olması beklenmektedir (1, 20).
- Cinsiyet: erkek yenidoğanların kız cinsiyete göre sepsise daha yatkın olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (28). Fakat bu konuda literatürün halen daha fazla veriye ihtiyacı bulunmaktadır.

Yenidoğan sepsisinde risk faktörleri için yukarıda yapılan sınıflandırma haricinde Odabaşı ve Bülbül (7) tarafından 2020 yılında yazılan neonatal sepsis derleminde olduğu gibi risk faktörlerinin maternal kaynaklı ve yenidoğan kaynaklı olması şeklinde sınıflandırılması da mevcuttur. Tüm bunlara ek olarak Türk Neonatoloji Derneği'nin 2014 yılında yayınlamış olduğu yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberine göre risk faktörleri sınıflamalarından bağımsız olarak, erken başlangıçlı neonatal sepsis için alarm veren durumlar şöyle özetlenmektedir (29);

- Korioamnionit: annede tek başına ateş varlığında bile ciddi şüphe ile yaklaşılmalı ve bebek EBNS açısından değerlendirilmelidir.
- Erken doğum
- Erken membran rüptürü
- Annede GBS kolonizasyonu
- Fetal distress: fetal taşikardi veya mekonyum çıkışında problemler gibi
- İkiz gebelik
- Doğum öncesi sık vajinal muayene yapılması

- Düşük APGAR puanı ve doğumda canlandırma uygulanmış olması

KLİNİK GÖRÜNÜM

Neonatal sepsis tanısı klinik yaklaşımda en önemli nokta günümüzde hekimin şüphesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Çünkü neonatal sepsis klinik bulguları genel anlamda spesifik olmayan bulgulardır. Bu sebeple neonatal sepsis ayırıcı tanısının yapılması oldukça büyük önem arz etmektedir.

Sepsis alt kategorilerinin, klinik görünümü ve özellikleri birbirinden oldukça farklıdır. EBNS’de birden fazla organ veya sistem bulgusuna rastlanabilirken, GBNS ve ÇGBNS’de sepsis ilintili göstergeler multisistemik veya fokal olarak karşımıza çıkabilmektedir (7). Fokal durumlara örnek olarak osteomyelit, menenjit, omfalit ya da pnomoni verilebilir. EBNS’de tanım gereği bulgular ilk 72 saatte ortaya çıkmasına rağmen neredeyse olguların tamamında ilk 48 saatte bulgular görülmektedir.

Yenidoğan sepsisi genel olarak aşağıdaki klinik bulgular ile prezente olabilmektedir (7, 12):

- İleme, takipne, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması, retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, apne, siyanoz gibi solunum sistemi bulguları
- Bradikardi veya taşikardi, periferik dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, kapiller geri dolum zamanında belirgin uzama gibi kardiyovasküler sistem bulguları
- Beslenme intoleransı, kusma, ishal, abdominal distansiyon, emmede güçlük, hepatomegali veya splenomegali, sarılık ve nekrotizan enterokolit ve anoreksi gibi sindirim sistemi bulguları
- Sklerem, kutis marmoratus, püstül, apse gibi dermatolojik muayene bulguları
- Peteşi, purpura, sarılık, kanama ve solukluk gibi hematolojik sistem bulguları
- Hipotoni, letarji, uykuya meyil, zayıf veya çok yüksek sesli ağlama, fontanelerde bombeleşme, irritabilite, hipoaktivite, nöbetler, vücut ısısı regülasyonunda çeşitli problemler gibi nörolojik sistem bulguları
- Oligüri gibi üriner sistem bulguları (1)

Neonatal sepsisin klinik prenzantasyonu için en önemli belirleyicilerden biri gestasyonel yaştır. Gestasyonel yaş azaldıkça sepsis klinik bulgularında spesifiklikten uzaklaştığı görülmektedir. Bunun haricinde yenidoğan sepsisinin klinik bulguları etken

mikroorganizmaya, primer enfeksiyonun orijin aldığı bölgeye ve neonatal yaşa da oldukça bağımlılık göstermektedir. Yenidoğan sepsisi için bir diğer zorluk da yukarıda bahsedilen bulguların bir kısmının normal yenidoğanda da görülebilecek olmasıdır. Fakat respiratuar problemler, dissemine intravasküler koagülasyon durumları, dirençli pulmoner hipertansiyon, nekrotizan enterokolit, perfüzyonda bozulma ve septik şok gibi bulgular genelde neonatal sepsis lehine daha güçlü olarak değerlendirilmektedir (1).

Yenidoğan sepsisinde klinik semptomların görülme sıklıkları değerlendirildiğinde; Fanaroff ve ark. (30) tarafından 1999 yılında yayınlanan çalışmaya göre apne %55, gastrointestinal semptomlar %43, dispne %29, letarji veya hipotoni %23, lökosit hücre sayımı bozuklukları %46, metaboik asidoz %11 ve hiperglisemi %10 oranında karşılaşılan bulgulardır. 2005 yılında Bizzarro ve ark. (31) tarafından 75 yıllık retrospektif veriyi içeren çalışmada, GBNS'deki bulgular için 36.5° C'den az olacak şekilde hipotermi %41, 140 mg/dl'den yüksek olacak şekilde hiperglisemi %38, apne %38, bradikardi %30, 38° C'den yüksek olacak şekilde hipertermi %22, 40 mg/dl'den düşük olacak şekilde hipoglisemi %7 oranında olduğu belirtilmiştir.

EBNS klinik özellikleri: ilk 72 saatlik dönemde başlayan enfeksiyonlar için genellikle risk etmenleri mevcuttur. Geçiş yolu olarak çoğunlukla anne genital kanalından bebeğe, yani vertikal yol ile olmaktadır. Bu dönemde başlayan enfeksiyonlar, klinik olarak daha fulminan seyirli ve multiorgan tutulumlu olarak ilerlemektedir. Bu durumun altında yatan sebep, EBNS'in risk faktörleriyle daha çok ilişkili olması ile ilişkilendirilebilir. Mortalitesi genellikle %5 ile %20 arasında değişmektedir. Mortalite için verilen bu seriler Türk Neonatoloji Derneği Rehberi'nde yer alan oranlardır. Stronati ve Borghesi (1) tarafından bu oranlar %15 ile %50 arasında belirtilmektedir. Çalışmanın yapıldığı coğrafi bölgeye, merkezin çeşidine ve ülkenin gelişmişlik düzeyi gibi birçok faktöre bağlı olarak altta yatan etken mikroorganizma değişmektedir, fakat genel kanı Grup B Streptokok (GBS), *E. Coli*, Viridans streptokoklar, enterokoklar, Koagülaz Negatif Stafilokoklar (KONS), *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella* etkenleri ile ilişkisi yaygın saptanmaktadır (12).

GBNS klinik özellikleri: Geç dönemde başlayan enfeksiyonlar erken dönemde başlayanlardan farklı olarak risk etmenlerinden genelde bağımsızdırlar. EBNS'de olduğu gibi vertikal geçiş yolu görülmekle beraber burada postnatal olarak çevreden de bulaş olabilmektedir. Klinik seyri EBNS'ye göre daha sinsi, akut olabilmekte ve fokal enfeksiyonlar ile daha fazla ilişkili olabilmektedir. Özellikle menenjit bu dönemde oldukça

sık karşılaşılan bir enfeksiyondur. Mortalitesi yaklaşık %5 olarak bilinmektedir. Stronati ve Borghesi (1) tarafından oranlar %10 ile %20 arası olarak belirtilmektedir. Etken olarak KONS, *Staphylococcus aureus*, *Candida*, *E. Coli*, Enterokoklar, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, GBS, *L. monocytogenes* karşımıza en yaygın çıkan türlerdir (12).

ÇGBNS klinik özellikleri: risk etmenleri ile ilişkisi erken ve geç sepsisler gibi belirgin değildir. Geçiş yolu neredeyse tamamen çevreden olmaktadır. Klinik seyri sinsidir. Mortalitesi diğer türlere göre oldukça düşüktür. Burdaki etkenler de KONS, *S. aureus*, *Candida*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* olarak belirtilmektedir (12).

PATOFİZYOLOJİ

Neonatal sepsis patofizyolojisinin anlaşılması açısından literatürde birbirinden oldukça farklı anlatımlar kullanılmıştır. Fakat temel olarak yenidoğanın bağışıklık sisteminin diğer yaş dönemlerinden farkı ve bu farklı bağışıklık sisteminin yukarıda anlatılan risk faktörleri ile sistemik inflamatuvar cevaplar arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu bağlamda neonatal sepsis patofizyolojisi neonatal immün sistem ve neonatal sistemik inflamatuvar yanıt şeklinde 2 ana başlık altında incelenmektedir.

Neonatal İmmün Sistem

Neonatal immünite de erişkin çağda olduğu gibi doğal (innate) ve kazanılmış immün sistem olarak ana 2 komponentten oluşmaktadır. Doğal immünite yenidoğanda enfeksiyonlara karşı ilk basamak cevaptır ve temel olarak kompleman kaskadı ile fagositoz tarafından yapılmaktadır. Doğal immünite, vücudun kendine toleransını ve kazanılmış immünitenin komponentleri olan T ve B hücreleri ile olan ilişkiyi düzenlemektedir. Kazanılmış immünite ise daha yavaş fakat daha hedefe yönelik bir cevap olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu cevabı da anneden geçen antikolar ve lenfositlerle sağlamaktadır (32). Yenidoğanlar bağışıklık sisteminin bu iki ana altyapısının ikisinden de bazı eksikliklere sahip olduğu için enfeksiyonlara yatkın hale gelmektedir (33).

1) Doğal bağışıklık sistemi: Nötrofiller doğal immünitenin primer cevap vericisidirler. Antimikrobiyal proteinler üretmekte ve bakterileri direkt olarak fagosite etmektedirler. Monositler de fagositik özellikleri açısından nötrofillere benzeyen makrofajlara diferansiye olmaktadır. Makrofajlar sitokin salıvererek, C-reaktif protein (CRP) gibi antimikrobiyal komponentlerin üretilmesini indükler ve patojenlerin yok edilmesini sağlamak üzere işaretlenmesi açısından antijen sunan hücre (Antigen Presenting Cell – APC) olarak

davranmaktadırlar. Dendritik hücreler de özelleşmiş diğer APC'lerden biridir. Bunlar antikor üretimi ve hafıza hücre cevaplarının oluşması şeklinde, adaptif immün sistemde ikili görev üstlenmektedir. Kompleman sistemi de patojenleri elimine etmek üzere işaretleme görevini üstlenirler. Bu bağlamda enfeksiyon alanında fagositozu tetikleyerek inflamasyon oluşumunu sağlarlar. Böylece hedef hücrenin lizisi kompleman sisteminde sağlanmış olmaktadır (32, 34). Bu sistem yenidoğanlar açısından incelendiğinde önemli farklılıklar göze çarpmakta ve bu farklı özellikler ile neonatal sepsisin patofizyolojisi açıklanabilmektedir. Bu özellikler şunlardır;

- Deri gelişimi ve derinin bariyer özelliği yenidoğanda daha immatürdür ve gestasyonel yaş azaldıkça da immatüritesi artmaktadır (35).
- Yenidoğanda nötrofiller sayıca azalmıştır. Buna ek olarak fagositik ve migratuar yeteneklerinde inhibisyon veya azalma durumu görülmektedir (36, 37).
- Monosit sayısında gestasyonel yaşın düşmesine bağlı olarak artış görülmesine rağmen monositlerin recruitment (yani migrasyonları, diferansiyasyonları ile sitokin üretiminde rol almasındaki fizyolojik süreçlerin tamamı için kullanılan adalandırma, bu tanım Shi ve Pamer (38) tarafından yapılmıştır) ve kemotaksis özelliklerinde bozulma görülmektedir. Böylece artan üretime ve sayıya rağmen inflamatuar cevapta körelme saptanmaktadır (34, 39). Ek olarak neonatal monositler antijen sunma özelliği açısından da baskılanmışlardır ve prematürite ile bu durum daha derinleşmektedir.
- Makrofaj sayısı başlangıçta bozulmuş recruitment dolayısıyla az olmasına rağmen postnatal birkaç gün içerisinde belirgin yükseklik göstermektedir ve bu makrofajlar pro-inflamatuar yetenekler açısından baskılanmışlardır (34, 39).
- Dendritik hücrelerin immatür olmasıyla beraber bunların ürettiği çeşitli kimyasal immün regülatörlerin üretiminde azalma saptanmıştır. Ayrıca dendritik hücrelerin adaptif yanıtın aktivasyonunda yer alan görevlerinde de başarısızlıkları görülmektedir (37).

2) Kazanılmış bağışıklık sistemi: Kazanılmış immün sistemin etkinleşmesi için maruziyet gerekmektedir. Ekstrauterin ortamda yenidoğanın kazanılmış immün sistemi, karşılaşılan patojenlere yönelik oluşturduğu hücrel hafıza ile yanıt oluşturmaya başlamaktadır. Bu hafıza aynı patojen ile gelecekte tekrar karşılaşma durumunda daha kuvvetli ve daha etkin bir yanıtın oluşturulması ile sonuçlanmaktadır. Antikorların yer aldığı

hümmoral sistem ve hücre aracılı mekanizmaların ikisi de kazanılmış bağışıklığın komponentlerindendir (33).

2a) Hücre aracılı immünite: Bu sistem sitokin üretimi yolu ile çeşitli bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu sağlayan efektör (aktive edici) $CD4^+$ T hücreleri ve sitotoksik bir role hizmet eden supresör (baskılayıcı) $CD8^+$ T hücreleri tarafından sağlanmaktadır. $CD4^+$ hücreleri yardımcı T hücreleri veya Th hücreleri olarak bilinmektedir ve sonraları Th1 veya Th2 hücreleri gibi sınıflandırılacaklardır. Th1 hücreleri mikrobiyal patojenlere karşı oluşturulan pro-inflamatuar cevapta önemli bir role sahiptir. Th2 hücreleri ise sitokin salınmasında ve parazitler ile allerjenlere karşı oluşturulan anti-inflamatuar cevapta rol almaktadır (33, 39).

2b) Hümmoral immünite: Bu sistem temel olarak antikor üretimi fonksiyonunu sağlayan, antijen sunucu hücre görevi görerek $CD4^+$ hücrelerinin aktivasyonunda rol alan ve bilinen antijenlerin tekrarlayan maruziyetlerine karşı cevap veren B hücrelerinden oluşmaktadır. B hücreleri tarafından üretilen antikorlar doğal bağışıklık sisteminin hücresel komponentlerini aktive etmekte, kompleman sistemini aktive etmekte ve patojenleri direk olarak inhibe etmekte görev almaktadır. Bu tip immünite yenidoğanda transplasental yolla bebeğe geçen İmmünglobulin G (IgG) ve anne sütü ile sekrete edilerek bebeğe geçen İmmünglobulin A (IgA) sebebiyle başlangıçta kazanılmış olarak etkisini göstermektedir. Maternal yol ile yenidoğana sağlanan bu antikorlar geçici olsalar da yenidoğani kendi antikorlarını üreteceği zamana kadar aktif olarak korumaktadır (32).

Bu sistemde yukarıda doğal bağışıklık sisteminde olduğu gibi yenidoğan dönemi incelendiğinde, diğer yaş gruplarına göre belirgin farklar göze çarpmaktadır. Bu farklar neonatal sepsis patofizyolojisine açıklama oluşturmakta ve aşağıda sıralandığı şekildedir:

- Yenidoğan, uterin alanın sterilitesinden dolayı önceki maruziyetlerden kaynaklanan hafıza cevapların oluşmasından yoksundur. Bu sebeple kazanılmış immünite yenidoğanda belirgin eksiktir.
- Fetüsün intrauterin hayatta maternal antijenlere karşı immün cevaptan kaçınması bu dönemde anti-inflamatuar yolak aktivasyonu, $CD8^+$ hücrelerin azalmış sitotoksik yetenekleri ve yenidoğanda supresör hücrelerin tercihli gelişimini makul kılmaktadır (34, 36). Fakat intrauterin hayatta anti-inflamatuar tüm bu özellikler avantaj iken doğumdan sonra yenidoğanın enfeksiyonlara yatkınlığında belirgin artışa neden olmaktadır.

- Pro-inflamatuar cevapta önem arz eden Th1 hücreleri sayıca az iken parazit ve allerjenlere karşı anti-inflamatuar cevapta önem arz eden Th2 hücreleri oldukça boldur (39). Bu durum özellikle preterm bebekler için çok daha belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır. Çünkü genellikle ikinci trimestirden üçüncü trimestira geçerken supresör T hücrelerinin sayıları azalmaktadır ki bu azalma pretermelerde görülemediğinden supresör T hücreleri sayıca fazla kalmaktadır.
- Tüm yenidoğanlarda düşük IgG seviyesine rastlanmaktadır ve bu azlık prematüre yenidoğanlarda daha belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun da sebebi olarak; IgG'nin transplasental olarak anneden bebeğe geçişinin ikinci trimestirda yavaşça başlaması, gestasyonun son haftalarında ise maksimum hız ve miktara ulaşıyor olması gösterilmektedir. Prematüre bebeklerde bu geçişin tam anlamıyla yeterince sağlanamadığından enfeksiyonlara yatkınlık belirgin artmaktadır (32, 34, 40)

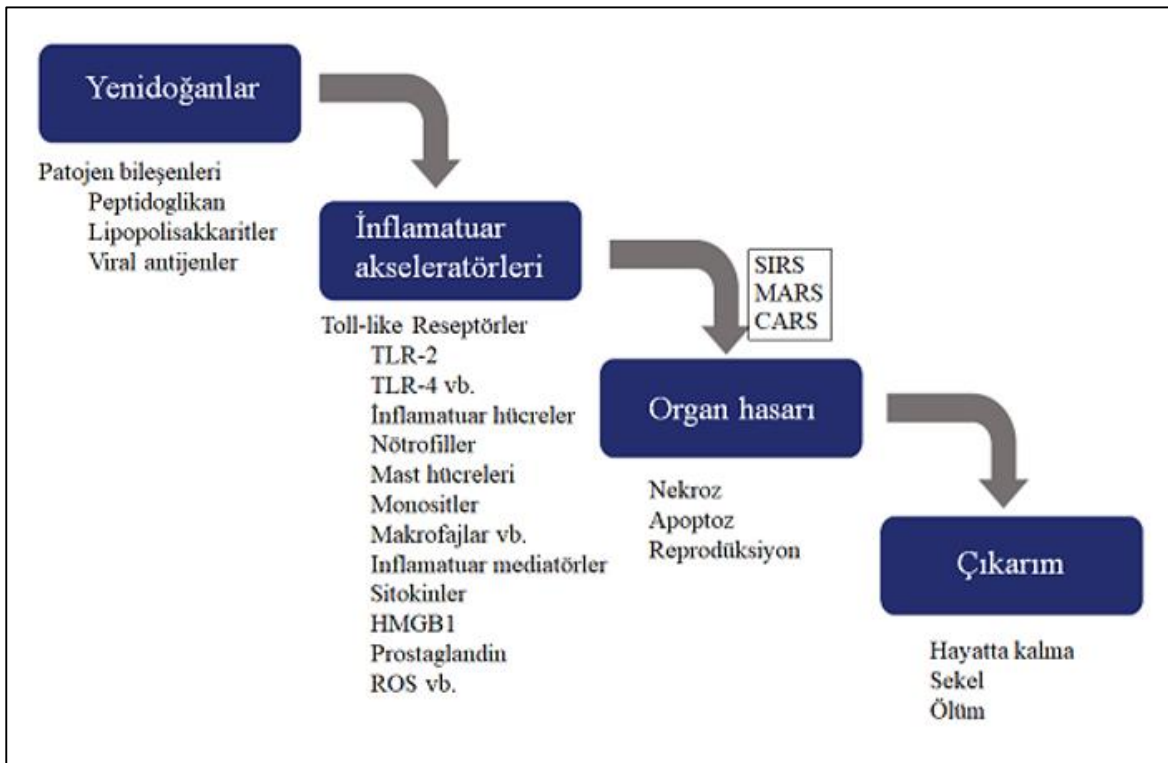
Neonatal Sistemik İnflamatuar Yanıt

Yenidoğanda enfeksiyona seri immünolojik cevaplar görülmektedir. Kavramsal olarak sistemik inflammatuar cevap durumları şu şekilde kategorize edilmektedir (41, 42):

- Fetal inflammatuar cevap sendromu (Fetal Inflammatory Response Syndrome – FIRS)
- Sistemik inflammatuar cevap sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS)
- Karışık anti-inflamatuar cevap sendromu (Mixed Anti-Inflammatory Response Syndrome – MARS)
- Kompansatör anti-inflamatuar cevap sendromu (Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome – CARS)

FIRS ve SIRS mekanizmaları, İnterlökin 6 (IL-6) merkezli şiddetli pro-inflamatuar sitokinemi durumu ile karakterizedir. Sepsiste pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi, ateş, taşikardi, dispne, lökositoz gibi klinik semptomlarının oluşmasının altında yatan ana sebeptir (43). İnflamasyon durumu kontrol altında ilerleme göstermezse pro-inflamatuar sitokin üretimi aşırı hale gelir ve beyaz cevher hasarı, pulmoner inflamasyon veya ölüm gibi geri dönüşü olmayan ciddi klinik durumlara yol açabilir (44). İnflamatuar mediyatörlerin bu aşırı üretimi karşısında kompensatif anti-inflamatuar mekanizmalar devreye girmektedir. MARS, pro ve anti-inflamatuar sitokinlerin yaklaşık eşit miktarlarda üretildiği homeostatik dengenin

ara basamağı olarak nitelendirilmektedir. Bu bağlamda azalmakta olan SIRS ile artmakta olan CARS arasındaki geçiş basamağı gibi düşünülebilir. CARS, pro-inflamatuar sitokinlerin en az olup anti-inflamatuar sitokinlerin en yüksek miktarda olduğu son evre olarak karşımıza çıkmaktadır. Aşırı inflamatuvar sürecin karşı düzenleyici mekanizmalar sayesinde kontrol altına alınıp sınırlanması durumudur. Her şeyden önemlisi burda belirtilen CARS dönemi, septik şok veya çoklu organ yetmezliği gibi neonatal sepsis ile ilgili sonuçların patofizyolojisi açısından erişkinlere nazaran çocuklarda daha önemli bir rol oynamaktadır (41, 44, 45).



Şekil 1. Yenidoğan enfeksiyonunda inflamatuvar kaskadlar [Editörlüğünü Buonocore ve ark.'nın yaptığı Neonatal Hastalıklara Pratik Bir Yaklaşım isimli kitabın Okazaki ve ark. (41)'na ait bölümünden dilimize çevrilerek uyarlanmıştır.]

Sistemik enfeksiyonların en önemlilerinden biri olan neonatal sepsis SIRS ile sonlanabilmektedir. Patojen sebebiyle indüklenen inflamatuvar cevap başlangıçta, doğal immün sistemin cevabından oluşmaktadır. Doğal bağışıklık hücreleri özellikle antijen sunan ve diğer inflamatuvar hücreleri, bu patojenleri farklı Toll benzeri reseptörleri (Toll-Like Receptors – TLR) aracılığı ile farkedir ve alarmin'in de içinde yer aldığı alarm sinyaller üretir. Alarminlerin farkedilmesi inflamatuvar mediyatörlerin aşırı şekilde üretimini başlatır.

Böylece SIRS'ın patifzyolojisinde konak savunma mekanizmalarının önemli yeri olduğu ortaya konmuş olmaktadır (41). Şekil 1'de inflamatuvar mediyatör ve inflamatuvar kaskadların birbirleri ile olan ilişkisinin şematize edildiği görsel yer almaktadır. IL-1 β (Interlökin 1 beta) ve TNF- α (Tümör nekroz faktörü - alfa) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin; IL-10 ve IL-19 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin, IL-1ra, IL-2, IL-12 ve IFN- γ (İnterferon - gama) gibi Th1 sitokinlerinin; IL-6 ve IL-23 gibi Th17 sitokinlerinin; IL-8 gibi kemokinlerin neonatal sepsis tanımlı yenidoğanlarda kontrol grubuna göre ciddi artış gösterdiği saptanmıştır. Bunun yanında IL-17, TGF- β (Transforme edici büyüme faktör – beta) ve RANTES (Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted) gibi bazı sitokinlerin de belirgin azaldığı gösterilmiştir (41). Tablo

1'de neonatal sepsis için serum sitokin seviyelerinin genel değerlendirmesi bulunmaktadır.

Tablo 1. Yenidoğan sepsisinde serum sitokin düzeylerinin genel değişiminin özeti [Editörlüğünü Buonocore ve ark.'nın yaptığı Neonatal Hastalıklara Pratik Bir Yaklaşım isimli kitabın Okazaki ve ark. (41)'na ait bölümünden dilimize çevrilerek hazırlanmıştır.]

	Sitokin tipi	Enfeksiyon		
		Pre-enfeksiyon	Başlangıç	Post-enfeksiyon
Artan parametreler	Proinflamatuvar Antiinflamatuvar Th1 Th2 Th17 Diğerleri	IL-1ra IL-6	IL-1 β ve TNF- α IL-10 IL-2, IL-12, ve IFN- γ IL-4 IL-6, IL-21, IL-23, ve G-CSF IL-8, MCP-1, IP-10, MIG, ICAM-1 ve E-selectin	TNF- α IL-10 IL-2, IL-18 ve IFN- γ IL-4 IL-6
Azalan parametreler	Th17 Diğerleri		IL-17 RANTES	IL-17 ve TGF- β

ETKEN MİKROORGANİZMALAR

Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis (EBNS)

EBNS için en yaygın patojenik etkenler Grup B streptokok (GBS) ve *E.Coli* olarak karşımıza çıkmaktadır ve bu iki etken neredeyse EBNS'nin %70 etiyolojisini kapsamaktadır (40). Fakat literatürde yer alan bu bilgide koagülaz negatif stafilokoklar (KONS)'ın genellikle kontaminasyon olarak değerlendirildiği ve bu veriden dışlandığı göze

çarpmaktadır (7). Bazı merkezler KONS'ları etken olarak değerlendirirken bazı merkezler kontaminasyon olarak ele almaktadırlar. Ülkemizde yayınlanan rehberlerde KONS'lar EBNS etken organizmaları arasında sayılmakta ve yaygınlık olarak dördüncü sırada gösterilmektedir (12). En yaygın bildirilen iki etkenin etiyolojideki ağırlığı incelendiğinde yayınlara göre GBS tek başına neonatal sepsis olgularının %43 ila 58'inde saptanırken *E.Coli* tek başına bu olguların %18 ila 29'unda saptanmaktadır (46). İngiltere'de yapılan bir çalışmadaki GBS'nin %58, *E.Coli*'nin %18 oranında etken organizma olarak saptandığı belirtilmektedir (47). Amerika Birleşik Devletleri için de sırasıyla %43 ve %29 olarak saptandıkları görülmektedir (48). İlk iki sıradaki bu etkenlerin yukarıda bahsedilen sıklık sırası term yenidoğanları içeren çalışmalar için geçerlidir ve preterm bebekler için değerlendirildiğinde sonuç farklılaşmaktadır. Preterm yenidoğanlarda *E.Coli* vakalarının %50'sinden sorumlu iken, GBS vakalarının %20 ila 25'inden sorumludur (49, 50). Genel anlamda düşünüldüğünde EBNS etiyolojisi için GBS en yaygın etken olarak göze çarpsa da EBNS ilişkili morbidite ve mortalite açısından *E.Coli* en ciddi etken konumundadır (36, 40, 51).

En yaygın iki etken dışında *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), Grup A, C ve G streptokoklar, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Streptococcus viridans* (*S. viridans*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella* ve KONS izole edilmekte olan ve görece daha az yüzde ile karşımıza çıkan mikroorganizmalardır (7). Gelişmekte olan ülkeler açısından *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* ve *E. Coli* gibi gram negatif bakterilerin ön planda olduğunu yayımlar da mevcuttur (52). Ek olarak EBNS için polimikrobiyal vakalar oldukça nadirdir (51).

Ülkemiz kaynaklı yayınlarda; Türkmen ve ark. (53)'na ait 2010 yılı çalışmasında EBNS için en yaygın etkenler KONS ve *S. aureus* olarak belirlenmiştir. Aksoy ve ark. (54)'na ait bir çalışmada ise neonatal sepsisin dönem ayrımı olmadan en yaygın etkeni *Klebsiella pneumoniae* olarak saptanmıştır. Bunlara ek olarak 2014 yılında Özkan ve ark. (55)'nin 151 preterm neonatal sepsisli olguyu ele aldığı çalışmada KONS'lar EBNS de dahil olmak üzere tüm gruplarda en yaygın etken olarak saptanmıştır. Bu yayınlarda görüldüğü üzere yukarıda belirtilmiş olan gelişmiş ülkeler ile bizimki gibi gelişmekte olan ülkelerdeki mikroorganizmaların farklılığı dikkat çekicidir.

Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis (GBNS)

GBNS temel olarak bebeğe birincil bakım vericiler tarafından horizontal olarak geçirilmekte, bu geçişten çevresel ya da nozokomiyal kaynaklar sorumlu tutulmaktadır (7). GBNS en yaygın olarak gram pozitif bakterilere atfediliyor olsa da gram negatif bakteriler, mantarlar ve virüsler de bu başlıkta etken mikroorganizma olarak göze çarpmaktadır (56, 57). Bilinen en yaygın GBNS etkenleri sırayla KONS (yaklaşık vakaların %50'si), *S. aureus* (yaklaşık vakaların %7'si) ve GBS (yaklaşık vakaların %1'i) şeklindedir (35, 56, 58). GBNS'nin gram negatif bakteri etkenleri, tüm vakaların yaklaşık olarak %20 ila 42'sini oluşturmaktadır ve gram negatiflerin içinde en yaygını *E. Coli* olmak üzere göze çarpanları *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa*dır. *Pseudomonas aeruginosa* en yaygın olmasa da gram negatif bakteriler arasında en mortal olanı olarak karşımıza çıkmaktadır (32, 35). EBNS'den farklı bir etken olarak karşımıza çıkan fungal enfeksiyonlar, GBNS etyolojisinde merkezden merkeze değişiklik göstermekle birlikte %5 ila 28'i civarında olduğu raporlanmaktadır ve bu enfeksiyonlar çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar için oldukça büyük önem arz etmektedir (35, 56). Fungal enfeksiyonlar arasında en yaygın görülenleri *Candida albicans* ile *Candida parapsilosis* etkenleridir ve santral venöz kateter ile yüksek oranda ilişkilendirilmektedirler (35). Viral etkenler GBNS için etken olarak saptanmada en az oranda karşımıza çıkan mikroorganizmalardır fakat hayatın ilerleyen dönemlerinde görülecek uzun vadeli sorunların da en ciddi etkeni olarak gözükmektedir. Herpes simplex virüs (HSV) en yaygın olarak izole edilen etkidir (32, 56). Ancak Respiratuar sinsityal virüs (RSV) pretermelerde ön plandadır.

GBNS'nin en sık etkeni olan KONS'un çalışma yapılan ülkenin gelişmişlik düzeyine göre etken olarak saptanma yüzdesi fazlasıyla değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde vakaların %53.7 ile %77.9'unu, gelişmekte olan ülkelerde %35.5 ila %47.7'sini oluşturdukları raporlanmaktadır (18, 59-61). Amerika Birleşik Devletleri'nde KONS'tan sonra en yaygın olarak raporlanan etkenler *S. aureus*, *Candida spp.*, *E. Coli*, *Klebsiella spp.* ve *Enterobacter spp.* şeklindedir. Avustralya'da ise sıklık sırasıyla *KONS*, *S. aureus*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Candida spp.*, *E. Coli* ve *Enterobacter spp.* şeklindedir (7).

Ülkemiz kökenli yayımlar değerlendirildiğinde GBNS için Aksoy ve ark. (54)'na ait çalışmada *K. pneumoniae* ve *S. Aureus* en yaygın etkenler olarak saptanmıştır. Türkmen ve ark. (53)'na ait çalışmada ise *S. epidermidis* en yaygın etken ondan sonra ise *Candida spp.* ikinci sıklıkta raporlanmıştır. Yukarda da bahsedilmiş olduğu üzere Özkan ve ark. (55)'na

ait çalışmada GBNS'de dahil olmak üzere preterm yenidoğanlar için tüm gruplarda en yaygın etken *KONS* olarak saptanmıştır.

Bunlara ek olarak Özdemir ve Elgörmüş (62) tarafından 2016 yılında neonatal sepsisi olan 121 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada GBNS için en yaygın etken *S. aureus* olarak belirlenmiştir.

TANI YÖNTEMLERİ

Laboratuvar metodları

Neonatal sepsis tanısında kullanılan çok sayıda laboratuvar yöntemi mevcuttur. Bunlardan en yaygın kullanılanları bu konu başlığında özetlenmiştir. Çalışmamızın ana noktalarını oluşturan laboratuvar yöntemleri ise ilgili kısımlarda paylaşılmak üzere ayrı tutulmuştur. Vücut sıvısı kültürleri halen altın standart tanı yöntemidir. Sepsis tanısını çok daha kısa sürelerde koyduracak tanı yöntemleri halen araştırılmaktadır (12). Aşağıda sayılan yöntemlerin tek başına tanı koydurma durumu çok nadirdir ve çoğu kez birlikte kullanılarak tanı yoluna gidilmeye çalışıldığı bilinmektedir. Aşağıda bazı laboratuvar metodları sıralanmıştır.

- Kan kültürü: neonatal sepsis için altın standart tanı yöntemi steril olması beklenen çeşitli vücut sıvılarından alınan örneklerde patojenik mikroorganizma üremesidir. Yenidoğanlar için minimum gerekli kan miktarı 0.5 ila 1 ml arasındadır. İki farklı alandan iki farklı örneğin gönderilmesi önerilmektedir (7). Üreme %90 ihtimal ile ilk 48 saat içinde olmaktadır (63). Kan kültüründe mikroorganizma üremesi altın standart tanı yöntemi olmasına rağmen üreme olmaması neonatal sepsis tanısını tamamen dışlamamaktadır (64). Üreme olmamasının sebepleri arasında, bakteriyeminin süre olarak çok erken fazında olunması, örneğin yetersiz olması, annenin antibiyotik kullanımı, yenidoğana örnekleme öncesinde antibiyotik uygulanmış olması veya kanda düşük miktarda bakteri olması gibi durumlar sayılabilir (12, 65). Kan kültürünün duyarlılığı %50 ila 80 arasındadır (12).
- Beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü: kültürde üreme gösterilmiş bakteriyel menenjit olguları 1000 canlı doğumda 0.25 oranında görülüyor şeklinde raporlandığından neonatal sepsiste tanı yöntemi olarak kullanımı halen tartışmalıdır (66, 67). Neonatal sepsislerin %20 ila 25'inde menenjit eşlik

ederken, EBNS'lerin %13 kadarında menenjit vakası olarak raporlanmıştır (68, 69). Buna rağmen lomber ponksiyon yapılması konusunda görüş birliği bulunmamaktadır (7). Fakat yine de menenjit açısından klinik şüphe olan durumlarda yapılması önerilmektedir.

- İdrar kültürü: EBNS tanısı ön planda düşünüldüğünde idrar örneği alınması çok anlamlı değildir. Çünkü ilk 72 saatte görülme sıklığı neredeyse sıfıra yakındır (56). GBNS düşünüldüğünde ise örnek alınması önerilmektedir (70). İdrar kültürü örneği kateter kullanılarak alındığında sensitivitesi %95 dolaylarındadır (40).
- Trakeal aspirat kültürü (TAK): respiratuar yetersizlik sebebi ile mekanik ventilatör ihtiyacı doğan neonatal sepsis vakaları için çalışılması önerilmektedir (64).
- Yüzeysel sürüntü kültürü
- Periferik yayma ve diğer tam kan sayımı komponentleri: beyaz küre sayımı ve immatür nötrofil sayısının toplam nötrofil sayısına oranı (İ/T) bu bağlamda kullanılan değerlendirmelerdir. İ/T oranı yenidoğan sepsisi için Türk Neonatoloji Derneği'nin yenidoğan sepsisi tanı ve tedavi rehberi 2018 güncellemesi yayınına göre en duyarlı gösterge olarak belirtilmektedir (12). İ/T oranının 0.2 üzerine çıkması, sola kayma olarak nitelendirilmekte ve neonatal sepsis açısından anlamlı kabul edilmektedir (71). İ/T oranının yüksekliği her zaman sepsis lehine olmasa da düşüklüğü sepsisi çoğu kez ekarte ettirmektedir (12). Yine aynı rehberde göre sanılanın aksine nötrofiliden ziyade nötropeninin neonatal sepsis tanısı için daha değerli olduğu göze çarpmaktadır. Tam kan sayımında neonatal sepsis için önemli bir diğer parametre trombosit sayısıdır. Trombositopeni özgül olmasa da neonatal sepsisin geç belirteçlerinden biridir. Bakteriyel orjinli enfeksiyonu olan yenidoğanın trombosit sayısı %50 ihtimalle $100\ 000/\text{mm}^3$ değerinin altında saptanmıştır (72).
- CRP: neonatal sepsis günümüz güncel tanı metotları arasında en kolay ulaşılabilir ve en çok kullanılan yöntemdir (73). Neonatal dönemde alt limit değeri 1 mg/dl olarak belirlenmiştir (74). Serumda ölçülebilir seviyelere ulaşma süresi 10 ila 12 saat arasında olduğundan EBNS tanısı için başarı oranının düşük olduğu düşünülmektedir (7). Şekil 2'de CRP seviyesinin sepsis başladıktan sonraki zaman dönemlerinde değişim grafiği görülmektedir.

- Procalsitonin: akut faz raktanı olarak kullanılmaktadır. Bakteriyel endotoksin ile karşılaşmadan sonraki 2 ila 4 saat içerisinde hızlıca yükselmekte, 6 ila 8 saat civarlarında pik değere ulaşmakta ve yaklaşık 24 saat yüksek değerlerde seyretmektedir (75). CRP'ye göre bakteriyel enfeksiyonun başlamasından sonra daha kısa sürede artıyor olmasından dolayı daha iyi bir belirteç olduğu düşünülmektedir (7). Fakat sağlıklı yenidoğanlarda da doğumdan sonraki ilk 24 saatte artmakta ve 72 saat civarlarında normale dönüyor olduğundan bu dönemler için tanı avantajı azalmaktadır (76). Şekil 2'de procalsitonin seviyesinin sepsis başladıktan sonraki zaman dönemlerinde değişim grafiği ve diğer belirteçlerle ilişkisi gösterilmiştir.

Moleküler Metodlar

Nükleik asitlerin analizini temel alan tanı metodları, özellikle kültürde yavaş üreyen veya üremesi mümkün olmayan etken organizmaların tanısı için oldukça faydalıdır (7). Gram pozitif ve gram negatif bakterilerin etken olduğu sepsis vakalarında bu yöntemle hızlı tanı alma şansına sahiptir. Bu metodların küçük örnek miktarları ile çalışılabilmesi veya effüzyon müdahalesi gibi tüm vücut sıvısı örneklerinden çalışılabilmesi gibi belirgin avantajları olarak göze çarpmaktadır. Yüksek olasılıkla kontaminasyon sebebiyle yanlış sonuç verebilmesi ve aktif enfeksiyon ile inaktif enfeksiyon ayırımını yapamıyor olması da bilinen dezavantajlarıdır (77).

Aşağıda yaygın kullanımda olan bazı moleküler metodlar sıralanmaktadır.

- Serum Amiloid A (SAA) proteini: yaralanma veya enfeksiyon durumuna cevap olarak salgılanmaktadır. IL-1, IL-6 ve TNF- α tarafından sentezi kontrol edilirken, kendisi nötrofillerden IL-8 salınmasında uyarıcı rol üstlenir (7). Arnon ve ark. (78) tarafından 2004 yılında preterm yenidoğanların sepsis vakalarını içeren çalışmada, SAA seviyesi ile neonatal sepsis mortalitesi arasında anlamlı olarak ters yönlü bir ilişkinin olduğu raporlanmıştır.
- Lipopolisakkarit Bağlanma Proteini (LBP): bu test EBNS için yüksek sensitivite ve yüksek kestirim değerleri sebebiyle tanıda avantaj sağlamaktadır.

Sitokin ve Kemokinler

Neonatal sepsis süreci boyunca sitokin seviyeleri hızlıca değişim göstermektedir. IL-6, IL-1b ve IL-8 gibi bakteriyel enfeksiyona cevap olarak artan sitokinler klinik semptomlar

ortaya çıkmadan önce saptanabilmektedir (7). Ayrıca yenidoğan bebeğin hayatının ilk birkaç saati içindeki sitokin seviyeleri enfeksiyon riskinin değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır (79). Çalışmaları ve kullanımları halen devam etmekte olan en yaygın sitokin ve kemokinler aşağıda sıralanmaktadır.

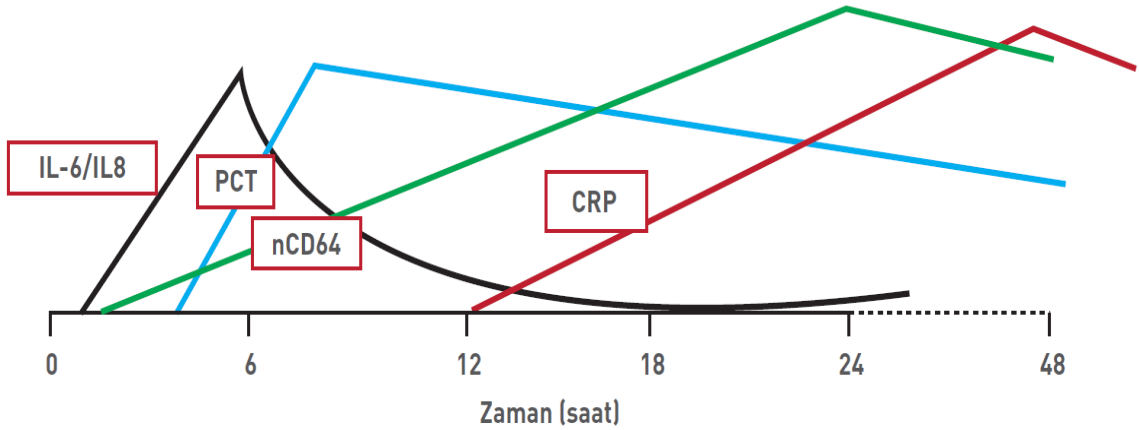
- IL-6: bakteri ile karşılaşıldıktan sonra hızlıca yükselir ve bu yükselme CRP'den önce olur. Tedavi verildikten sonra inflamasyonun baskılanması ile de hızlıca normale geri dönmektedir. Eşik değeri 10-500 pg/ml olarak bildirilmiştir (7). Şekil 2'de IL-6 seviyesinin sepsis başladıktan sonraki zaman dönemlerinde değişim grafiği bulunmaktadır.
- IL-8: monosit, makrofaj, fibroblast ve endotelial hücreler tarafından üretilen pro-inflamatuar bir sitokindir. Neonatal sepsis tanısı ve şiddetinin değerlendirmesi durumlarında %80 ila 91 duyarlı iken, özgüllüğü %76 ila 100 olarak belirtilmektedir (80, 81).
- TNF- α : fagositler tarafından sistemik inflamasyon durumunda üretilen pro-inflamatuar sitokin olarak karşımıza çıkmaktadır. Seviyesinin yenidoğanın gestasyonel yaşından veya postnatal yaşından etkilenmiyor olması oldukça büyük avantajıdır (81). Berner ve ark. (82)'na ait 1998 yılı çalışmasında, sepsis tanılı yenidoğanların TNF- α seviyesi normal yenidoğanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. IL-6 ile kombine edilerek değerlendirme yapıldığından neonatal sepsis tanısı için %60 duyarlılık %100 özgüllük elde edilmektedir (83).
- Monokinler
- RANTES
- Monosit Kemoatraktan Proteini 1 (MCP-1)
- İnterferon gama ile indüklenebilir protein 10 (IP-10) (41, 84)

Hücre Yüzey İşaretleyicileri

Bu işaretleyiciler çoğunlukla akım sitometrisi yöntemi ile ölçülmektedir (4). Son dönemlerde araştırılmakta olan bazı yüzey işaretleyicileri sırasıyla verilmiştir.

- CD11b: neonatal sepsis için %100 duyarlı %100 özgül bir test olarak belirtilmektedir (85).

- CD64: %82 duyarlılık ve %83 özgüllük değeri vardır. Bu yüzey işaretleyicisinin nötrofili kaynaklı olanı özel bir isimlendirme ile nCD64 olarak adlandırılmaktadır ve çoğu enfeksiyonda bu hali ile biyobelirteç olması açısından araştırılmaktadır (86). TND'nin neonatal sepsis tanı ve tedavi rehberinden alınan Şekil 2'deki görsel, diğer belirteçler ile karşılaştırılmalı olarak ve sepsis başladıktan sonraki zaman dönemlerindeki nCD64 seviyeleri göstermektedir (12).



Şekil 2. IL-6, IL-8, CRP, Procalcitonin (PCT) ve nCD64 seviyelerinin neonatal sepsis başlangıcından itibaren zamana göre değişimleri. [Türk Neonatoloji Derneği'nin neonatal sepsis tanısı, tedavisi ve izlemi için yayınlamış olduğu rehberin 2018 güncellemesinden alınarak kullanılmıştır (12).]

TANI ALGORİTMALARI

Neonatal sepsisin spesifik olmayan semptomları ve laboratuvar bulgularının tanı açısından düşük yüzde ile katkı sağlamasından dolayı, erken farkedilmesi ve tedavi edilmesi hayli zorlaşmaktadır. Bu durum da ampirik antibiyotik kullanım oranını artırmaktadır (7). Bu bağlamda literatürde fizik muayene bulgularını, laboratuvar bulgularını ve inflamatuvar belirteçleri çeşitli kombinasyon ile kullanarak, sepsis tanısı konulmak üzere çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en çok bilineni ve çalışmamızda da kullanılanı Töllner sepsis skorlama sistemidir. Töllner (87) 1982 yılında 83 yenidoğanın klinik ve hematolojik bulgularını septisemi açısından retrospektif bir değerlendirmeye tabi tuttukten sonra ilk olarak ortaya atmış olduğu skorlama sistemiyle 39 neonatal sepsis vakası, 183 kontrol

yenidoğanı ve 42 amniotik enfeksiyonlu vakayı değerlendirmiş ve bu skorlamanın erken septisemi tanısı için faydalı olduğu sonucuna varmıştır. Töllner'in skorlama sistemi Tablo 2'de paylaşılmıştır. Bu tablo Töllner'in 1982'deki çalışması baz alınarak Odabaşı ve Bülbül (7) tarafınca 2020 yılında yayınlanmış olan neonatal sepsis derleme makalesinden dilimize evrilere uyarlanmıştır.

Tablo 2. Töllner sepsis skorlama sistemi

Skor	0	1	2	3
Cilt rengi değişimi	Yok		Orta	Belirgin
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok		Etkilenmiş	Belirgin
Hipotoni	Yok	Orta	Belirgin	
Bradikardi	Yok	Mevcut		
Apne	Yok	Mevcut		
Respiratuar distres	Yok	Mevcut		
Hepatomegali	Yok	>4cm		
GIS bulguları	Yok	Mevcut		
Lökosit sayısı	Normal	Lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok		Mevcut	
Metabolik asidoz	Normal	>7.2	<7.2	

Toplam puan 5'ten düşükse, normal; 5-10 arasındaysa şüpheli, 10'un üzerindeyse, kesin sepsis olarak değerlendirilmeli.

Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency – EMA)'nın pediatrik komitesi Töllner'in çalışmasını da baz alarak 2010 yılında neonatal sepsis için EMA skoru ile tanı kriterlerini ortaya koymuştur (88). Bu skorlama sisteminin ayrıntıları da Tablo 3'de paylaşılmıştır. Tüm bu skorlama sistemlerine rağmen neonatal sepsis için kesin tanı koydurucu bir yöntem veya kriter henüz geliştirebilmiş değildir.

Tablo 3. EMA sepsis skorlama sistemi

Klinik bulgular	Laboratuvar bulguları
Vücut sıcaklığı: >38.5 °C or <36 °C ve/veya Vücut sıcaklığı değişiklikleri	Lökosit sayısı: <4.000/mm ³ veya >20.000/mm ³
Kardiyovasküler instabilite: Bradikardi veya taşikardi ve/veya ritm düzensizliği İdrar miktarı <1 ml/kg/saat Hipotansiyon Etkilenmiş periferik perfüzyon	İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0.2
Kutanöz ve subkutanöz lezyonlar: Peteşi Sklerema	Platelet sayısı: <100.000/mm ³
Respiratar instabilite: Apne veya Takipne veya Oksijen ihtiyacının artması veya Ventilasyon desteği ihtiyacının artması	CRP >15mg/L (1.5 mg/dL) veya procalsitonin ≥2 ng/mL
Gastrointestinal: Nutrisyonel intolerans Yetersiz anne sütü alımı Abdominal distansiyon	Kan şekeri monitorizasyonu (En az ikili ölçüm): Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dL veya 2.5 mMol/L)
Nonspesifik: İrritabilite Laterji Hipotoni	Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya Serum laktat >2 mMol/L

Klinik kategorilerin en az ikisinde ve laboratuvar kategorilerinin en az ikisinde pozitiflik bulunması klinik sepsis olarak kabul edilir. Postnatal 44. haftaya kadar kullanılabilir.

TEDAVİ

Neonatal enfeksiyonların antimikrobiyal tedavisi iki bölümde incelenmektedir. Bu iki bölüm bilinen patojene karşı olan kesin (definitive) tedavi ve şüphelenilen patojenlere karşı ampirik (empirical) tedavi şeklindedir. Sepsisin EBNS veya GBNS olması, toplumdan kazanılmış veya nozokomiyal olması gibi özellikler tedavi seçiminde oldukça önemli rol oynamaktadır (7). Çalışmamızda EBNS ve GBNS tedavisi temelinde ayırım yapılmış fakat bu başlıkların altında hem patojene özgü tedavi hem de ampirik tedavi seçenekleri incelenmeye çalışılmıştır.

EBNS Tedavisi

Erken başlangıçlı enfeksiyonlarda ampirik tedavi olarak ampisilin veya penisilin G ve bir aminoglikozit başlanmalıdır (12). Burdaki aminoglikozitin gentamisin olması ilk tercihtir. Yenidoğanlarda gentamisin kullanılması için böbrek fonksiyon testleri ilk olarak değerlendirilmeli ve öyle kullanıma geçilmelidir. Tedavinin bitiminde de gentamisin kan düzeyi ölçümü önerilmektedir (7). Böbrek fonksiyon testleri normal ve gentamisin tedavisi 48 saatte tamamlanıyor ise kan düzeyi kontrolü gerekli görülmemektedir (7, 65). Üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporinler sadece gram negatif bakteri kaynaklı menenjit düşünüldüğü zaman tedavi rejimine eklenmelidir (56). Örneğin üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim menenjit düşünüldüğünde kullanılmalıdır fakat yanına ampisilin eklenmelidir. Bu eklemdeki amaç sefotaksimin serumda ve BOS'taki derişim düzeyinin sinerjistik etkileşim sebebiyle artırılacak olmasıdır (12). Sefotaksime gelişen direncin çok hızlı olması ve sefotaksimin *L. monocytogenes* ile enterokoklara etkili olmaması sebeplerinden dolayı ampirik tedavide üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlerin rutin kullanımı önerilmemektedir (12).

Tedaviye yanıt durumu yenidoğanın klinik görünümü ve labortuar bulguları ile belirlenmektedir. Tedaviye geçildikten 48-72 saat sonraki süreçte CRP, İ/T oranı ve beyaz küre sayısı normale dönüş eğiliminde ise tedaviye yanıt alınıyor demektir. Klinik sepsis tedavisi 7 ila 10 gün sürerken, kanıtlanmış sepsis tedavisi en az 10 güne tamamlanmalıdır (12).

EBNS tedavisinde ve GBNS'de de ortak olan etkenlerin tedavisinde patojene özgü rejimler değerlendirilecek olursa; GBS saptanması durumunda ampisilin veya penisiline ek olarak gentamisin tedavisi önerilmektedir. Dikkat edilecek olursa EBNS ampirik tedavisi ile benzerdir. Çünkü GBS en yaygın sebep olarak bilindiğinden bu etkenleri kapsamı

kesinlikle gerekmektedir. Bu kombinasyonda aminoglikozitlerin kesinlikle eklenmesi konusunda fikir ayrılıkları olsa da çoğu kez yaygın klinik kullanımda, gentamisin kombinasyon tedavisinin 2.gününden sonra durdurulmaktadır (7, 89). *L. monocytogenes* saptanması durumunda ampisilin tek başına yeterli olmaktadır. Fakat yukarıda bahsedilen sinerjizma mekanizması sebebiyle yine gentamisin eklenebilmektedir. Enterokoklar için de penisilin tedavisi kullanılmalıdır. Ampisilin dirençli olan enterokoklar için ise vankomisin tedavisi önerilmektedir. Eğer izole edilen mikroorganizma *S. aureus* ise duyarlılık profili değerlendirilir ve sonuç MRSA (Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*) saptanırsa ampirik başlanan vankomisin tedavisi devam etmelidir. Duyarlılık profilinde MSSA (*Metisilin Duyarlı Staphylococcus aureus*) saptanması durumunda ise endokardit veya menenjit dışındaki enfeksiyonlar için sefazolin yeterli olmaktadır ve bu ajan ile tedavi edilebilir. KONS enfeksiyonları vankomisin ile tedavi edilmelidir. Gram negatif enterik bakteri enfeksiyonlarında duyarlı ise aminoglikozit tedavisi uygulanmaktadır. ESBL (Extended spectrum beta-lactamase) sentezleyen *Enterobacteriaceae spp.*'leri için en iyi seçenek karbapenemlerdir. Sefepim tedavisini öneren klinik tecrübeler de mevcuttur. *Enterobacteriaceae spp.*'lerinden karbapenemaz enzimi üretenler için kolistin de tedavi rejimine eklenmelidir. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olan anaerobik bakterilerde metronidazol tercih edilirken, SSS tutulumu olmayanlarda sülbaktam ve ampisilin kombinasyonu kullanılması önerilmektedir (7).

GBNS Tedavisi

Geç başlangıçlı enfeksiyonların genel olarak ampirik tedavisinde KONS, *S. aureus* ve gram negatif organizmalara karşı etkili vankomisin ve aminoglikozid antibiyotik grupları kullanılmaktadır. Nozokomiyal olmayan GBNS'lerde ampisilin ve gentamisin veya üçüncü kuşak sefalosporin en çok tercih edilen tedavi rejimidir. Hastane kaynaklı olan GBNS'ler için ise Türk Neonatoloji Derneği rehberine göre ilgili merkezin kendi ünitesinde en çok saptanan patojenlere ve antibiyotik duyarlılık çalışmalarından alınan sonuçlara göre hareket edilmesi önerilmektedir (12). Vankomisine ek olarak gentamisin veya üçüncü kuşak sefalosporin en bariz tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. GBNS için rehber göre önerilen tedavi süresi 10 ila 14 gün şeklindedir.

GBNS açısından patojene özgü tedaviler değerlendirilecek olursa; çoğul dirençli (Multi Drug Resistance – MDR) gram negatif etkenler için antibiyogram da dikkate alınarak amikasine ek olarak seftazidim, piperasili-tazobaktam veya karbapenem üçlüsünden birisinin kombinasyonu ile tedavi edilmelidir. Fungal enfeksiyonlar GBNS etiolojisinde

önceki konularda anlatıldığı üzere etken olarak karşımıza çıkabilmektedir ve invaziv kandidiazis için Amfoterisin B deoksikolat birinci seçenek tedavi ajanı olmaktadır (90). Ek olarak flukonazol bu gibi enfeksiyonlar için alternatif tedavi ajanı olarak akılda tutulmalıdır (91). Kullanıma son dönemlerde yaygın olarak girmiş olan lipozomal amfoterisin veya kaspofunginler de hepatik veya splenik kandidiazis olgularında tedavi ajanı olarak akla gelmelidir (92). Tüm bunlara ek olarak son yıllarda ülkemizde de raporlanmakta olan vankomisin dirençli gram pozitif etkenler için linezolid, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ya da *Enterobacter spp.* gibi gram negatif etkenler için ise kolistin kullanımı düşünülmelidir (93).



GEREÇ VE YÖNTEM

ARAŞTIRMANIN MODELİ

Uzmanlık tezi olarak planlanan bu çalışmada nicel araştırma modelleri alt kategorilerinden ilişkisel tarama modeli kullanılmıştır. Bu model değerlendirmesi için Karaşar (94)'ın sınıflaması kullanılmıştır. Araştırma çözümleyici (analitik) bir araştırma olup retrospektif vaka – kontrol çalışması olarak dizayn edilmiştir.

ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Çalışmamıza 01.07.2018 ile 31.05.2020 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde sepsis tanısı ile yatırılan 30 yenidoğan ve aynı merkezde takip edilen ve sepsis olmayan 30 yenidoğana ait veri dahil edilmiştir. Çalışmada yer alan yenidoğanlar term veya preterm olanlardan seçilmiştir. Bu bağlamda verilerde gestasyonel yaşı 42 hafta ve üzeri olan yenidoğan bulunmamaktadır.

Retrospektif olarak değerlendirilen hasta verilerinden sepsis tanısı ile tedavi edilen hastaların çalışmaya dahil edilme kriteri, aşağıda sayılan klinik özelliklerden en az 2 tanesini içermesi gerekmektedir:

- Takipne, apne, desatürasyon veya ventilatör desteği gerektiren solunum sistemi problemleri
- Bradikardi, solgunluk, azalmış perfüzyon veya hipotansiyon gibi kardiyovasküler sistem problemleri
- Hipoglisemi, hiperglisemi veya metabolik asidoz gibi metabolik bozukluklar
- Sıcaklık düzensizlikleri, yani hipotermi veya hipertermi

- Emmede azalma gibi beslenme problemleri, beslenme intoleransı
- Uyuşukluk, hipotoni veya azalmış aktivite gibi nörolojik sistemde gözlenen problemler

Sepsis düşünülerek çalışmaya kabul edilme kriterlerine yukarıda sayılan klinik özelliklere ek olarak aşağıda belirtilen laboratuvar kriterleri de dahil edildi:

- Beyaz kan sayımı: $<5000/\text{mm}^3$ veya $>20000/\text{mm}^3$
- Trombosit sayısı: $<100000/\text{mm}^3$
- CRP >1 mg/dl
- Procalcitonin yüksekliği (Gebelik haftası ve cinsiyete göre belirlenen eğriye göre)

Hastalar gruplara ayrılırken sepsis şüphesine sahip hastalardan genel bilgiler kısmında tariflerini yapmış olduğumuz klinik sepsis ve kanıtlanmış sepsis tanımlamalarına dahil olanları çalışmanın sepsis kolu grubunu oluşturmak üzere ayrılmışlardır. Çalışmanın kontrol grubu ise erken doğum, geçici takipne ve hiperbilirubinemi gibi enfeksiyöz olmayan durumlar nedeniyle Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği, Çocuk Acil Polikliniği, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen ve Yenidoğan Polikliniği'nde değerlendirilen sepsis tanısı olmayan 30 yenidoğan ile oluşturulmuştur.

Araştırmamız örnekleme dahil edilmeme kriterleri şunlardır:

- Doğumsal metabolik hastalık tanısı bulunanlar
- Siyanotik kalp hastalığı tanısı bulunanlar
- Term bebeklerden 28 günü aşmış olanlar
- Multipl konjenital anomalisi olanlar
- Evre 3 ve üzerinde intraventriküler kanaması olduğu tespit edilenler
- Rh ve ABO isoimmunizasyonu olan yenidoğanlar
- İntrauterin gelişme geriliği saptanan olgular

Çalışmanın dizaynı gereği 30 günden sonraki bulgu ve yatış durumları çalışmamıza dahil edilmediğinden ÇGBNS sınıflamasına dahil yenidoğan verisi bulunmamaktadır.

VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Neonatal sepsis tanısı olan 30 hasta ve kontrol grubuna dahil edilen 30 hastanın takiplerinde kullanılmak üzere elde edilen değişkenler ve varsa elde edilme metodolojileri şu şekildedir:

- Yenidoğanın cinsiyeti
- Yenidoğanın gestasyonel yaşı
- Yenidoğanın doğum şekli: normal spontan vajinal yolla doğum (NSVYD) veya sezaryen doğum (C/S) şeklinde belirlenmiştir.
- Yenidoğanın doğum kilosu
- Yenidoğanın kilo olarak dahil olduğu persentili
- Yenidoğanın doğum boyu
- Yenidoğanın boyu olarak dahil olduğu persentili
- Yenidoğanın baş çevresi
- Yenidoğanın baş çevresi olarak dahil olduğu persentili
- Yenidoğan sepsis kategorisi: sepsis grubundakiler EBNS ve GBNS, kontrol grubundakiler için sepsis yok şeklinde belirlenmiştir.
- Yenidoğanın ekokardiyografi tetkikinde patoloji olup olmaması durumu
- Yenidoğanın ventilasyon ihtiyacı olup olmaması durumu

Rutin Laboratuvar Ölçümleri

Sepsis ve kontrol grubundaki tüm hastalardan alınan 2 ml venöz kan örneği K₂EDTA (EtilenDiaminTetraAsetikasit) olarak ticari şekliyle bulunan ve kliniklerde mor kapağı ile kullanılan tüpe alındı. Tam kan sayımı (CBC) istemi ile hemoglobin (HGB), beyaz küre sayımı (WBC), nötrofil, lenfosit, platelet, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve nötrofil sayısının lökosit sayısına oranı (NLR), delta nötrofil indeksi (DNI) verileri Horiba Pentra 120 cihazı ile otomatize sistem olarak çalışılarak verilerimizde kullanılmıştır.

Aynı şekilde tüm örneklerden alınan 2-5 ml venöz kan örneği içersinde serum ayrımını sağlayan seperatör (SST) içeren ve kliniklerde sarı kapaklı tüplere alındı. CRP ölçümü, ROCHE Cobas 8000 adlı cihazla türbidimetrik otomatize yöntemle çalışıldı. Procalstionin ölçümleri de aynı metodoloji ve uygun ticari kitler ile yapılarak veriler elde edilmiştir.

Mikro CRP Ölçümü

Çalışmamızın ana noktalarından biri olan Mikro CRP ölçümü literatürde özellikle de ülkemizde çok fazla incelenmiş bir yöntem değildir. CRP'nin inflamatuvar süreçler için belirteç olarak kullanımı ise çok uzun zamandır gündemde ve neonatal sepsis içinde en önemli laboratuvar ölçümlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Mikro CRP'nin parmak ucundan veya topuktan alınan bir damla kan ile direk hasta başı veya yattığı ünite içinde çalışabiliyor olması ve çok kısa zamanda sonuç alınması ilk etapta göze çarpan avantajlarıdır. Çalışmamız özelinde kullanılan cihaz ve kitlerin ayrı bir avantajı ise CRP ölçümünde duyarlılık alanının oldukça geniş olmasıdır.

Çalışmamızda Mikro CRP ölçümü Bodytech AFIAS – 1 (seri no: A1RNE190133) cihazı ile yapılmıştır. Örneklerin analizi için kullanılan kapiller uçlar ise AFIAS SMFP-2 (Bodytech Med Inc.) modelinin 24'lü kutusudur. Hastalardan alınan kan örneğinin 10 µl kadarı kapiller uca alınıp ek herhangi bir işlem yapılmadan kısa sürede cihazda çalışılmaktadır. Yaklaşık 3 ila 10 dakika içerisinde cihaz ekranında belirtilen sonucun çıktısı hasta dosyasına kayıt edilmiştir. Cihazın tam kan, serum veya plazma örneğinde çalışma yapması olanağı olmasına rağmen tarafımızca tam kan örneği şeklinde kullanılmıştır. Cihazın ticari katalog bilgisinde çalışma referans aralığı 0.5 – 200.0 mg/L olarak belirtilmiştir (95).

Delta Nötrofil İndeksi (DNİ) Analizi

DNİ genel olarak tam kan sayımı yapan laboratuvar ekipmanlarıyla elde edilen immatür granülositlerin oranı olarak bilinmektedir (96). İmmatür granülositler daha ziyade nötrofilleri bunun özelinde de miyelosit, promiyelosit, myeloblast ve metamiyelositleri kapsamaktadır (97). Literatürde DNİ analizi için otomatize cihazların kullanıldığı görülmektedir fakat immatür granülositlerin konvansiyonel sayım metodları ile değerlendirilmelerine rastlanmaktadır. İmmatür granülosit sayısı veya yüzdesini belirlemek için kullanılan konvansiyonel yöntemlerin sonuçları, farklı markalara ait otomatize sistemlerle elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldığında belirgin korelasyon olduğu çalışmalarca raporlanmaktadır (98).

Çalışmamızda DNİ analizi olarak immatür granülosit oranının yüzde şeklindeki ifadesi kullanılmıştır. İmmatür granülosit sayısının analiz verisi ise double diff. matrix metodu ile Horiba Pentra DX 120 cihazı ile otomatize olarak elde edilmiştir. İmmatür granülosit

sayısının tam değeri ve tüm lökosit sayısına yüzdece oranı cihazın otomatik raporunda yer almaktadır.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler, SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket programın kullanılması ile elde edilmiştir. Bulguların yorumlanması ve aktarılması için frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Verilerin normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi “Kolmogorov Smirnov Testi” kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılıma uyduğu tespit edilen veriler için parametrik yöntemler ile analiz yapılmıştır. Bu parametrik yöntemler içinde çalışmamız özelinde iki bağımsız grubun hesaplanan değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t Test (t-tablo değeri)” kullanılması ile sonuçlar elde edilmiştir. Eğer karşılaştırılması gereken veriler kategorik ise birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre “Fisher-Exact”, “süreklilik düzeltmesi” veya “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Normallik değerlendirmesinde normal dağılıma uygun olmadığı tespit edilen veriler için ise parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Bu non parametrik yöntemler içinde iki bağımsız grubun hesaplanan değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U Test (Z-tablo değeri)” kullanılarak sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olduğunda anlamlı kabul edilmiş olup p değeri çok küçük olduğunda da $p < 0,01$ şeklinde ifade edilmiştir.

BULGULAR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde klinik ve laboratuvar bulguları ile neonatal sepsis tanısı konulan EBNS ve GBNS kategorisinde toplam 30 yenidoğan ile yine aynı merkezde takip edilen ve neonatal sepsis tanısı almayan 30 yenidoğana ait veri kullanılarak analizler yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen toplam 60 yenidoğanın genel verileri değerlendirildiğinde gestasyonel yaş ortalaması 36.3 ± 3.2 hafta olarak hesaplanmıştır. Hastalarda en düşük doğum haftası 28, en yüksek 41 haftalıktır. Tüm hastaların 40 (%66.6)'ı erkek cinsiyetinde iken 20 (%33.3) tanesi kız cinsiyetindedir. Hastaların doğum şekli değerlendirildiğinde 9 (%15) bebek normal spontan vajinal yol (NSVYD) ile 51 (%85) bebek sezaryen (C/S) ile doğmuştur. Tüm yenidoğanların ortalama doğum ağırlığı 2788 ± 782.9 g (gram) olarak bulunmuştur. En düşük doğum ağırlıklı yenidoğan 1250 g, en yüksek doğum ağırlıklı yenidoğan 4320 g olup her iki hasta da çalışmanın neonatal sepsis grubunda yer almaktadır. Hastaların doğum boyu ortalamaları 47.7 ± 4.2 cm, baş çevresi ortalaması 33.2 ± 2.7 cm olarak hesaplanmıştır.

Çalışmada yer alan tüm yenidoğanların 26 (%43.3)'sında tedavi sürecinde kateter mevcuttur. 29 (%48.3) yenidoğanda ekokardiyografi bulgusu var iken 31 (%51.7) yenidoğanda ekokardiyografide patoloji saptanmamıştır. Tedavileri süresince solunum desteği ihtiyaçları değerlendirildiğinde 34 (%56.7) hasta ihtiyaç duymuşken 26 (%43.3)'sı ihtiyaç duymamıştır. Solunum desteğine ihtiyacı olan yenidoğanların ortalama ventilasyon süresi ise 4.9 ± 7.9 gün olarak hesaplanmıştır.

Çalışmanın neonatal sepsis kolunda yer alan 30 yenidoğanın sosyodemografik verileri ve sepsis ilişkili bulguları Tablo 4'te paylaşılmıştır. Neonatal sepsis olan hastaların 16 (%53.3)'sı preterm iken 14 (%46.7)'ü term bebektir. Neonatal sepsis grubunda 23 hasta (%76.7) erkek cinsiyetinde idi. Tüm örnekleme görülen sezaryen doğum oranı NSVYD'ye göre daha fazladır, neonatal sepsisli hastalarda bu oran daha da belirginleşerek %93.3 bulunmuştur.

Neonatal sepsisi olan 30 hastadan 20'si EBNS, 10'u GBNS olarak değerlendirildi . Bu hastalardan 11'inde kan kültürü pozitif, 2'sinde idrar kültürü pozitif saptanmıştır. Kateter kültürü pozitifliği saptanan hasta olmamıştır fakat hastaların %63.3 oran ile 19 tanesinde kateter bulunmaktadır. Tabloda yer almayan bir bulgu kan kültürü pozitif saptanan hastaların EBNS ve GBNS'e göre dağılımıdır. EBNS'i olan 20 hastanın 6 (%30)'sında, GBNS'i olan 10 hastanın 5 (%50)'inde kan kültüründe üreme saptanmıştır. Yukarıda paylaşıldığı üzere tüm gruplarda mekanik ventilasyon ihtiyacı oranı %56.7 iken neonatal sepsis hastalarında bu oran %70'tir.

Tablo 4. Neonatal sepsis hastalarının sosyodemografik ve sepsis ilintili bulgularının dağılımı

Değişken (N=30)	n	%
Gestasyonel yaş (hafta)		
[$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 36.10 \pm 3.71$]		
Preterm	16	53.3
Term	14	46.7
Cinsiyet		
Kız	7	23.3
Erkek	23	76.7
Doğum şekli		
NSYVD	2	6.7
C/S	28	93.3
Doğum kilosu (gram)		
[$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 2828.83 \pm 852.94$]		
Doğum boyu (cm)		

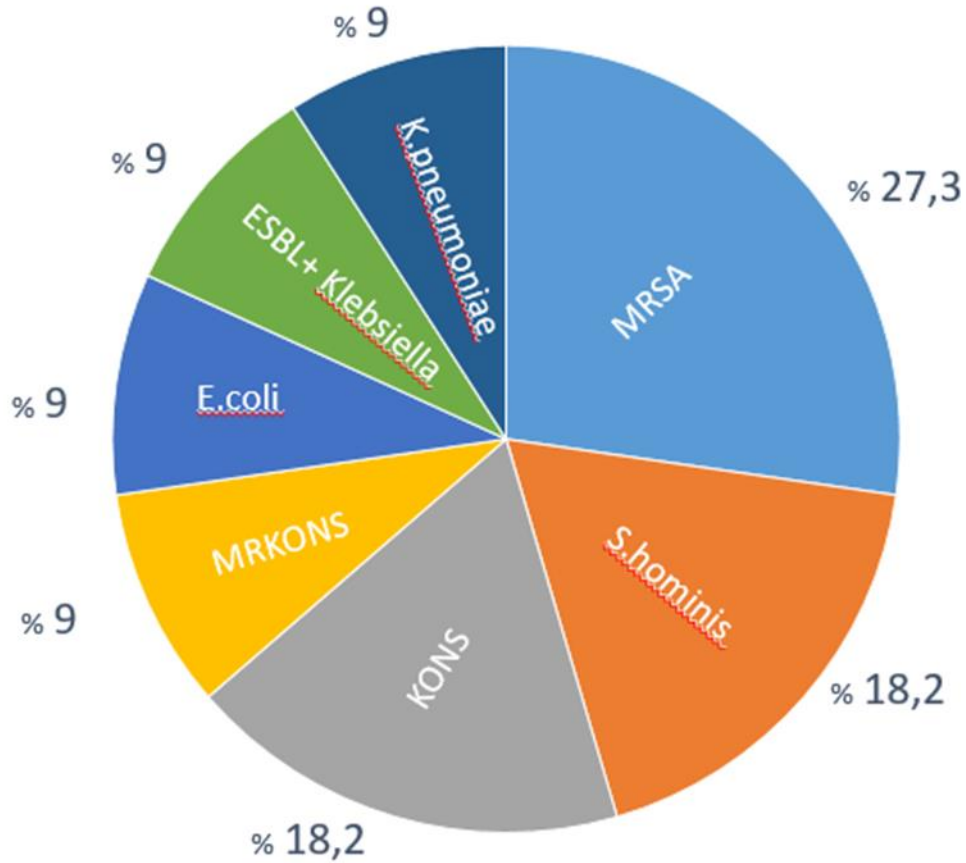
[$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 47.97 \pm 4.45$]		
Doğum baş çevresi (cm)		
[$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 33.13 \pm 3.02$]		
Sepsis kategorisi		
EBNS	20	66.6
GBNS	10	33.3
Kan kültürü		
Pozitif	11	36.7
Negatif	19	63.3
İdrar kültürü		
Pozitif	2	6.7
Negatif	28	93.3
Kateter durumu		
Var	19	63.3
Yok	11	36.7
Ventilasyon ihtiyacı		
Var	21	70.0
Yok	9	30.0

$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow$ gösterimi ile ortalama (X) ve standart sapma (S.S.) verileri kısaltılmıştır.

Çalışmamızda neonatal sepsis olarak değerlendirilen hastaların kültürlerinde üreyen bakteriler ve sayıları Tablo 5'te yer almaktadır. Pozitif bulunan hastaların %27.3'ünün MRSA ile enfekte olduğu belirlenmiştir. İdrar kültüründe üreme saptanan iki hastada etken *Klebsiella oxytoca*'dır. Ayrıca idrar kültüründe üreme olan iki hastanın da aynı zamanda kan kültürü sonucu da pozitif saptandığından neonatal sepsisli hastalardan kültür pozitifliği gösteren sayısı toplam 11 şeklinde değerlendirilmiştir. Kültür sonuçlarında üreme saptanan 11 hasta kendi aralarında karşılaştırıldığında 8 hastada gram pozitif bakterilerin, 3 hastada gram negatif bakteri suçlarının ürediği görülmüştür.

Tablo 5. Neonatal sepsisli hastaların kültür sonuçları

Kan kültürleri (n=11)	Etken	n	%
	MRSA (Metisilin dirençli S. aureus)	3	27.3
	S. hominis	2	18.2
	Koagülaz negatif stafilokok (KONS)	2	18.2
	MR KONS (Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok)	1	9
	E. Coli	1	9
	EBSL(+) Klebsiella	1	9
	K. pneumoniae	1	9
İdrar kültürleri (n=2)	Klebsiella oxytoca	2	100



Şekil 3. Neonatal sepsiste kan kültürü sonuçlarının etkenlere göre dağılımı

Çalışmanın kontrol grubunda yer alan 30 hastanın sosyodemografik bulguları değerlendirildiğinde 16'sı preterm doğum, en düşük gestasyonel yaş 31 hafta, en yüksek gestasyonel yaşın 41 haftalık olduğu belirlenmiştir. Bu gruptaki hastalardan 17 (%56.7)'si erkek cinsiyetinde, 23 (%76.7)'ü sezaryen doğum ile dünyaya gelmiştir. Kontrol grubunun doğum ağırlığı ortalama 2747.1±718.4 gramdır. Doğum boyu ve baş çevresi için de en yüksek yüzdeye sahip dilim sırasıyla %60 ve %40 ile aynı şekilde 50 ila 90 arası yüzdelik dilim olmuştur. Kontrol grubunun %23.3 (7 hasta)'ünde kateter bulunurken %43.3 (13 hasta)'ünde ventilasyon desteği ihtiyacı gelişmiştir. Kontrol grubuna ait tüm bu verilerin genel dağılımı Tablo 6'da paylaşılmıştır. Ek olarak kontrol grubu hastalarının hiçbirinde kan, idrar veya kateter kültüründe üreme saptanmamıştır.

Tablo 6. Kontrol grubunun sosyodemografik ve sepsis ilintili bulgularının dağılımı

Değişken (N=30)	n	%
Gestasyonel yaş (hafta)		
[$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 36.53 \pm 2.56$]		
Preterm	16	53.3
Term	14	46.7
Cinsiyet		
Kız	13	43.3
Erkek	17	56.7
Doğum şekli		
NSYVD	7	23.3
C/S	23	76.7
Doğum kilosu (gram)		
[$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 2747.17 \pm 718.36$]		
Doğum boyu (cm)		
[$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 47.33 \pm 3.88$]		
Doğum baş çevresi (cm)		
[$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 33.27 \pm 2.47$]		

Kateter durumu		
Var	7	23.3
Yok	23	76.7
Ventilasyon ihtiyacı		
Var	13	43.3
Yok	17	56.7

$\bar{X} \pm S.S.$ → gösterimi ile ortalama (X) ve standart sapma (S.S.) verileri kısaltılmıştır.

Çalışmanın ana sonuç noktalarının değerlendirilebilmesi açısından neonatal sepsis ve kontrol grubunun sosyodemografik veya hastalık ilişkili bulguları karşılaştırılarak analiz yapılmıştır. Bu sonuçlara göre kontrol grubu ve neonatal sepsis grubu arasında gestasyon haftası, doğum kilosu, doğum boyu ve baş çevresi parametreleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. İlgili *p* değerleri ve değişkenlerin ortalama ile standart sapma değerleri Tablo 7’de yer almaktadır.

Tablo 7. Kontrol ve Neonatal sepsis grubu ortalamalarının karşılaştırılması

	Kontrol (n=30)	Hasta (n=30)	<i>p</i>*
Gestasyon haftası	36.5±2.6	36.1±3.7	0.600
Doğum kilosu	2747.2±718.4	2828.8±852.9	0.690
Doğum boyu	47.3±3.9	47.9±4.4	0.559
Bas çevresi	33.3±2.5	33.1±3.1	0.852

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) kullanılmıştır.

Literatürde sonuç değerlerimizin farklılığına etki etme olasılığı bildirilen diğer iki parametre olan cinsiyet ve doğum şekli açısından kontrol ve neonatal sepsis arasındaki farklılık değerlendirilmiştir. Bu iki değişken açısından anlamlı fark saptanmamıştır. İlgili *p* değerleri ve sayısal dağılımlar Tablo 8’de bulunmaktadır.

Tablo 8. Kontrol ve Neonatal sepsis gruplarının cinsiyet ve doğum şekli açısından karşılaştırılması

	Kontrol (n=30)	Hasta (n=30)	<i>p</i>*
Erkek	17 (%42.5)	23 (%57.5)	0.170
Kız	13 (%65.0)	7 (%35.0)	
NSVYD	7 (%23.3)	2 (%6.7)	0.145
C/S	23 (%76.7)	28 (%93.3)	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre “Fisher-Exact”, “süreklilik düzeltmesi” veya “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır. Bu tabloda *p* değeri anlamlı gelmeyenler için χ^2 değeri belirtilmemiştir.

Çalışmamızda kontrol ve neonatal sepsis gruplarının laboratuvar sonuçları ve Mikro CRP ile DNI ölçümlerinin karşılaştırması için yapılan analiz sonuçları Tablo 9’da paylaşılmıştır. Tam kan sayımı testi ile değerlendirilen hemoglobin değerleri iki grupta fark göstermemiştir, ortalamaları da oldukça yakın değerlerde saptanmıştır. Analizde değerlendirilen diğer tüm parametreler için anlamlı fark neonatal sepsis grubunda yüksek bulunmuştur.

Tablo 9. Kontrol ve Neonatal sepsis gruplarının tetkik sonuçları ortalamaları açısından karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol (n=30)	Hasta (n=30)	p değeri
Hemoglobin	14.86±3.28	14.89±3.39	0.974
WBC	10.86±3.65	23.26±8.26	<0.01
Nötrofil	3.72±2.19	10.65±6.11	<0.01
Lenfosit	5.25±1.74	8.51±4.58	<0.01
Trombosit	340800.0±98652.0	278166.6±135541.3	0.045
Delta Nötrofil İndeksi (DNİ)	0.90±0.72	4.73±2.36	<0.01
CRP	1.09±1.10	21.57±22.04	<0.01
Mikro CRP	1.03±0.97	26.67±30.35	<0.01
Procalsitonin	2.07±3.34	10.75±19.87	0.025

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t testi kullanılırken normal dağılım sergilemeyen iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmanın neonatal sepsis grubundaki 30 hastadan 10'u GBNS, 20'si de EBNS olarak değerlendirilmiştir (bu bilgi yukarıda verilmişti). Neonatal sepsisin başlangıç zamanına göre Mikro CRP ve DNİ'nin ortalamalarının karşılaştırılması üzere yapılan analizde anlamlı fark tespit edilememiştir. Bulgular Tablo 10'da paylaşılmıştır.

Tablo 10. EBNS ve GBNS hastalarının mikro CRP ve DNİ değerlerinin karşılaştırması

	EBNS (n=20)	GBNS (n=10)	p*
Mikro CRP	31.16±32.95	17.69±23.28	0.094
DNİ	5.29±2.48	3.63±1.71	0.069

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) kullanılmıştır.

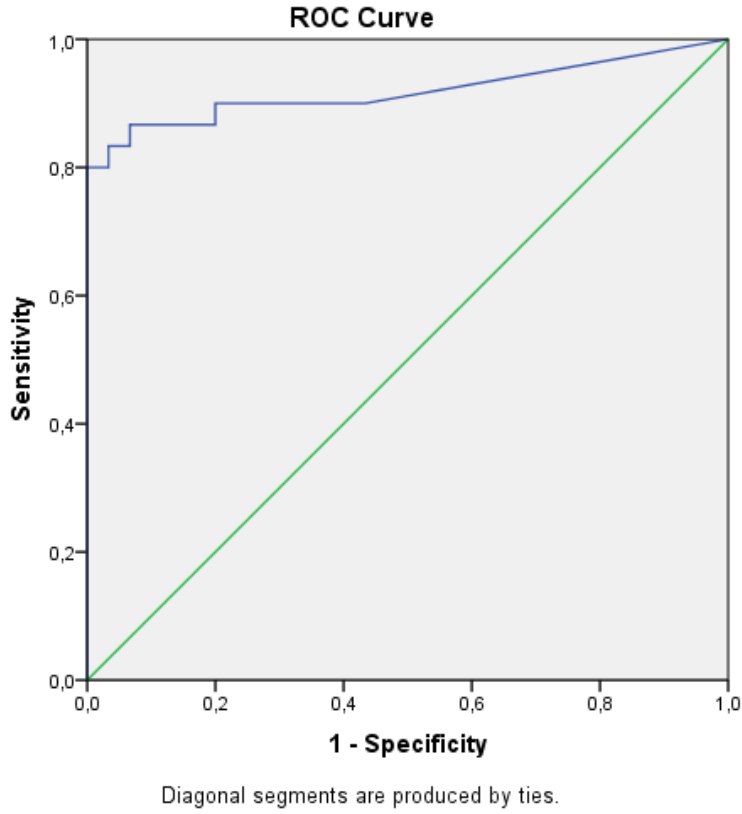
Çalışmada neonatal sepsisi olan hastaların kültür pozitifliği durumuna göre Mikro CRP ve DNİ değerlerinde değişim olup olmadığına dair analiz verileri Tablo 11’de paylaşılmıştır. Mikro CRP ve DNİ verilerinde, kültür pozitif olanların ortalama değeri daha yüksek gözüküyor olsa da istatistiksel fark saptanamamıştır.

Tablo 11. Neonatal sepsis hastalarının kan kültürü pozitif olup olmama durumlarına Göre Mikro CRP ve DNİ değerlerinin karşılaştırması

	Kültür (+) (n=11)	Kültür (-) (n=19)	p*
Mikro CRP	27.34±30.99	26.29±30.83	0.747
DNİ	4.90±3.04	4.64±1.95	0.800

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) kullanılmıştır.

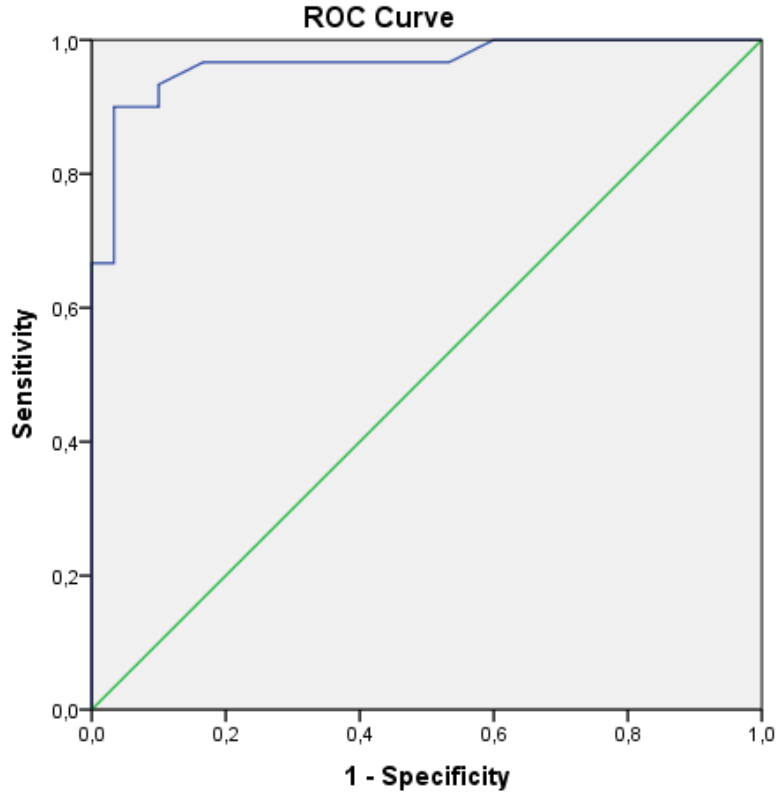
Mikro CRP değeri açısından Neonatal sepsis/kontrol grubunu ayıran değer belirlenmesi için yapılan ROC-eğrisi sonucunda; neonatal sepsis/kontrol grubunun mikro CRP’nin 1.905 değerinde iken anlamlı düzeyde ayrılabilirdiği saptanmıştır ($p<0,05$). Bu kesim değerinde sensitivite %86.7 iken spesifite %83.3 olarak hesaplanmıştır. İlgili ROC eğrisi ve hesaplamalar Şekil 4’te paylaşılmıştır



Şekil 4. Neonatal sepsis/kontrol grubuna göre Mikro CRP değerinin ROC eğrisi

Değişken	Standart			AUC %95 G.A.		Cut-off
	Alan	Hata	Olasılık	Alt	Üst	
Mikro CRP	0,918	0,042	0,000	0,837	1,000	1,905

DNI değeri açısından Neonatal sepsis/kontrol grubunu ayıran değerin belirlenmesi için yapılan ROC-eğrisi sonucunda; neonatal sepsis/kontrol grubunun DNI'nın 1,905 değerinde iken anlamlı düzeyde ayrılabilirdiği saptanmıştır ($p < 0,05$). Bu kesim değerinde hem sensitivite hem de spesifite %90.0 olarak hesaplanmıştır. İlgili ROC eğrisi ve hesaplamalar Şekil 5'te paylaşılmıştır.



Şekil 5. Neonatal sepsis/kontrol grubuna göre DNI değerinin ROC eğrisi

Değişken	Standart			AUC %95 G.A.		Cut-off
	Alan	Hata	Olasılık	Alt	Üst	
DNI	0,966	0,022	0,000	0,922	1,000	1,95

Hastaların elde edilen CRP ve Mikro CRP değerleri arasında bir ilişki olup olmadığını denetlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonuçları Tablo 12’de paylaşılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı şekilde CRP ve Mikro CRP arasında pozitif yönde, çok kuvvetli derecede ilişki saptanmıştır. Hasta için CRP değerleri arttıkça Mikro CRP değerleri artacak, azaldıkça azalacaktır.

Tablo 12. CRP ve Mikro CRP değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Korelasyon* (N=60)		Mikro CRP
CRP	r	0,918
	p	0,000

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde ‘‘Spearman’’ korelasyon katsayısı kullanılmıştır.



TARTIŞMA

Çalışmamızda kanıtlanmış veya klinik sepsis tanısı konulan 30 yenidoğan ile enfeksiyonu olmayan ve diğer tanılarla hastaneye başvuran 30 term veya preterm bebeğin tetkik sonuçlarından yapılan analizlerde Mikro CRP ve DNI'nin neonatal sepsisteki tanısal değeri araştırılmıştır.

Çalışmamızda neonatal sepsis ve kontrol grubunun sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması sonucunda cinsiyet dağılımı, doğum şekli, doğum kilosu, doğum boyu, baş çevresi ve gestasyonel yaş dağılımı parametreleri açısından grupların benzer oldukları saptanmıştır ($p > 0,05$; Tablo 7 ve 8). Bu şekilde fark olmaması parametrelerden etkilenen kan tetkiklerinin sadece odak noktalarımız açısından karşılaştırılabilmesini olanaklı kılmıştır.

Çalışmamızda neonatal sepsis olan 11 hastada kan kültürü pozitifliği saptanmıştır. Bu hastaların kültüründe üreyen mikroorganizmalar değerlendirildiğinde en sık olarak %27.3 ile MRSA'ya rastlanmıştır (Tablo 5 ve Şekil 3). Fakat KONS'ları metisilin dirençli ve duyarlı şeklinde ayırmadığımız durumda koagülaz negatif stafilokokların da MRSA ile aynı sayı ve yüzde de olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu iki etkenden sonra en sık olarak da *S. hominis* izole edilmiştir. 2009 yılında Yıldırım (99) tarafından yayınlanan neonatal sepsis tanı ve prognozunda IL-6, IL-8, TNF- α ve CRP'nin yerinin incelendiği tez çalışmasında 30 hastanın 15'inde pozitif kültür sonucundaki etkenler değerlendirildiğinde %20 *S. epidermidis*, %13.3 *S. hominis* ve %13.3 *S. aureus* göze çarpmaktadır. Etkenlerin ilk 3 sırasında bulunanların 2 tanesi oldukça benzer olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda genel literatürle uyumlu olacak şekilde yüksek yüzdelerde KONS etkeni izole edilmiştir. KONS ve *S. aureus* etkenlerinin ilk 3 sırada olması Türk Neonatoloji Derneği Rehberi (29)'ne göre GBNS etiyojoloji paterni ile uyumaktadır ve bu durum çalışmamızda saptanan kan kültürü

pozitifliklerinin neonatal sepsislerin GBNS olanlarında daha yüksek (GBNS'de %50, EBNS'de %30) yüzde ile saptanmış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubu ve neonatal sepsis grubu için değerlendirmeyi planladığımız parametrelerin dışında septik durumla ilintili biyobelirteç olarak rutinde değerlendirilen parametreleri literatür ile karşılaştırması yapılacak olursa: çalışmamızda literatürle aynı olacak şekilde WBC, NLO, PDW, CRP ve procalsitonin değerlerinde sepsis grubunda yükseklik saptanmıştır ($p<0,05$, Tablo 9) (100). Çalışmamızda hemoglobinin değeri iki grup arasında benzer saptanmıştır ($p>0,05$, Tablo 9). Coşar ve ark. (101)'da hemoglobinin parametresi için benzer sonuçlar yayınlamışlardır. Çalışmamızda sepsis grubunda ortalama trombosit sayısı, kontrol grubundan anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Klinikte sepsis durumunda geliştiği pek çok çalışma ile gösterilmiş olan ve tanıda halihazırda kullanılan trombositopeni ile çalışmamız verisi bu bağlamda uyumaktadır (102).

Enfeksiyon gibi ciddi stres durumlarında, artmış sayıda bant formlarını içeren daha az olgun (immatür) nötrofil formları dolaşıma çıkmaktadır (103). İmmatür granülositlerin toplam granülosit sayısına oranının artması veya nötrofil band sayısının artması şeklinde tanımlanan bu durum sola kayma olarak da ifade edilmektedir (104). İmmatür granülositlerin saptanması veya lökosit alt tiplerinde değişim olması durumlarının manüel (konvansiyonel yöntemler) olarak belirlenmesi yenidoğanlarda sepsis için belirgin bir göstergedir (105). Son zamanlarda gelişen teknolojinin de katkısıyla bu değişimler otomatize sistemler ile değerlendirilebilmeye başlanmıştır. Bu bağlamda çalışmamızda da değerlendirilen DNİ ile ilgili olarak literatürde neonatal sepsiste özellikle mortalite ile olan ilişkisini gösteren az sayıda yayına rastlanmaktadır. Çalışmamızda kontrol grubu için ortalama DNİ değeri 0.90 ± 0.72 iken neonatal sepsis grubu için 4.73 ± 2.36 şeklinde bulunmuştur (Tablo 9). Neonatal sepsis grubunda DNİ yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$, Tablo 9). Lee ve ark. (103)'ün 2012 yılında bizim çalışmamızdakinden farklı bir otomatize sistem ile belirlemiş oldukları DNİ'nin neonatal sepsis tanısındaki yerini inceledikleri çalışmada pozitif kan kültürü ile DNİ arasında korelasyon saptanırken, çalışmamızda neonatal sepsis çalışma grubunda kan kültürü pozitif ve negatif hastaların ortalama DNİ değerleri arasında pozitif olanların lehine yükseklik saptanmış olsa da istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$, Tablo 11). Aynı çalışmada ROC analizi ile neonatal sepsiste mortalite için kesim değeri belirlenmeye çalışılmış ve çalışmadaki otomatize cihaz için neonatal sepsisli hastalarda 72. saatte mortalite için %12 DNİ değeri %81 sensitivite ve %87 spesifite ile kesim değeri olarak belirlenmiştir. Araştırmamızda sepsis olguları mortalite

açısından değerlendirilemediğinden Lee ve ark. (103)'nın belirlemiş oldukları kesim değeri ile karşılaştırma yapılamamaktadır. Çalışmadaki kontrol grubunun tanı anındaki DNİ ortalama değeri olan 1.1 ± 0.7 bizim kontrol grubumuzun ortalamasına oldukça yakın olması ve mortalitesi olmayan sepsis grubunun 3.7 ± 1.8 ortalama değerinin bizim neonatal sepsis grubumuzun ortalama değerine yakın olması literatür ile çalışmamız sonuçlarının örtüşdüğünü göstermektedir.

Çelik ve ark. (106)'nın 2018 yılında neonatal sepsisi olan 141 hastada DNİ'nin tanıda, takipte ve mortalite tahminindeki yerini inceleyen çalışmasında, DNİ için 4.6 değeri %85 sensitivite ve %80 spesifite ile kesim değeri olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise DNİ için 1.95 değeri %90 sensitivite ve %90 spesifite ile kesim değeri olarak belirlenmiştir ($p < 0,05$; Şekil 5). Çelik ve ark. (103)'nın kesim değeri ile çalışmamız ile belirlenen kesim değeri arasındaki farkın sebepleri için önermelerimiz şu şekildedir: Çelik ve ark. (103)'nın çalışmasında, kanıtlanmış sepsis tanısı olanların klinik sepsis tanısı olanlara göre DNİ değeri daha yüksektir ve bizim çalışmamızda neonatal sepsis grubunda kesin sepsis oranı %36.7 iken o çalışmada %78'dir. Bu sebeple örneklemin genel ortalaması bizim çalışmamıza göre daha yüksek çıkmış olabilir. Diğer bir sebep olarak o çalışmada kullanılan otomatize sistem bizim çalışmamızdakinden farklıdır ve farklı ölçüm mekanizması ile DNİ değeri belirlemektedir. Ek olarak çalışmalarında GBNS'de EBNS'ye göre daha yüksek ortalama DNİ değeri saptanmıştır ve bizim çalışmamızın GBNS komponenti (%33.3) yine o çalışmaya göre örneklemin daha az oranını oluşturmaktadır. Bir diğer neden de çalışmamızda tüm örneklem sayısının daha düşük olmasıdır.

DNİ ve immatür granülosit sayısı ile yüzdesi için literatürde tam anlamıyla kabul görmüş bir yöntem ve cihaz henüz bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız ile Çelik ve ark. (106)'na ait çalışmadan farklı bir cihazın kullanıldığı Cimenti ve ark. (97)'na ait başka bir çalışmada, immatür granülosit yüzdesi 21 EBNS tanılı yenidoğan için 1.3 (%) iken kontrol grubu için 0.5 (%) olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmalarında 1.3 değeri %67 sensitivite ve %88 spesifite ile kesim değeri olarak önerilmiştir. Tüm bu çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki DNİ sonuç farklılığı için bir sebep olarak düşünülebilirken cihazların farklılığı, neonatal sepsis kliniğinin saatine göre değerinin, eşlik eden sosyodemografik ve hastalık ilintili bulguların da henüz net bir değerlendirmenin oluşmamasında katkısının olabileceği tarafımızca düşünülmektedir.

DNİ'nin rutin olarak tam kan sayımı değerlendirmelerinde yapılan lökosit farklanması analizinin, bir zaman ve finansal harcama gereksiz elde edilebilir olması, klinik

uygulamada oldukça avantaj sağlamaktadır. Bizim çalışmamız otomatize ölçüm yapmakta olan sadece bir cihazın analizini içeriyor olması ile bir kısıtlılık sağlasa da, literatüre kazandırılmış ve kazandırılacak olan diğer cihazların, örneklemelerin değerlendirmeleriyle DNI parametresinin ölçümü evrensel kılınabilir. Görece küçük bir örneklem barındıran çalışmamız verisinin, daha büyük örneklem ve ek yaklaşımlarla desteklenerek DNI'nin sepsisteki tanılabilirliğinin artırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca tüm cihazlarda rutin DNI'nin bakılabilirliği sepsiste tanılabilirliği değerlendirmede faydalı olacaktır.

CRP başta enfeksiyon gibi durumlar olmak üzere inflamatuvar süreçlerin aktivasyonu ile artan bir parametredir. Uzun yıllardır sepsis gibi klinik tanılarda halihazırda rutin kullanımda kuvvetli bir yere sahiptir. Çalışmamızda kullanılan Mikro (kapiller) CRP yöntemi immünofluorometrik yöntem ile değerlendirme yaparken rutin CRP immünotürbidimetrik yöntemle analiz yapmaktadır (5). Literatür değerlendirildiğinde kullanmış olduğumuz Mikro CRP cihazı firmasının başka bir versiyonu ile ilgili ölçümlere rastlanırken bizim cihazımızla ilgili yenidoğan verisine ulaşamadık. Çalışmamızda kontrol grubu için Mikro CRP ortalama değeri 1.03 ± 0.97 , neonatal sepsis grubu için ortalama değer 26.67 ± 30.35 bulunmuştur. İstatistiksel analiz yapıldığında anlamlı olarak sepsis grubunda daha yüksektir ($p < 0,01$, Tablo 9). Aynı gruplar için sırasıyla çalışmamızda bulunan CRP değerleri ise 1.09 ± 1.10 ve 21.57 ± 22.04 şeklinde hesaplanmıştır. CRP ve Mikro CRP parametreleri arasında korelasyon analizi değerlendirmesinde ise pozitif yönde çok kuvvetli ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$ ve $r = 0,918$, Tablo 12). Bu kuvvetli ilişki, süre ve kullanım kolaylıkları gibi Mikro CRP'ye ait avantajlar düşünüldüğünde, klinik kullanımda rutin değerlendirmeye alınması için oldukça büyük bir önerme yaratmaktadır. Çelik ve ark. (74) tarafından 2010 yılında neonatal sepsiste IL-6 ve CRP için kesim değerini içeren çalışmalarında CRP için önerilen sınır değerinin sahip olduğu duyarlılık ve özgüllük, çalışmamız verileri ile uyumlu saptanmıştır.

Çalışmamızda Mikro CRP ile yapılan ROC analizi sonucunda 1.905 mg/dL değeri %86.7 sensitivite ve %83.3 spesifite ile kesim değeri olarak hesaplanmıştır ($p < 0,05$; Şekil 4). Sensitivite ve spesifitenin iyi olması, hasta başında veya serviste bakım veren ekip tarafından hızlıca kullanılabilir olması, parmak ucu veya topuktan kapiller yöntemle bakılabilirliği ve hızlı sonuç verme şeklindeki avantajları düşünüldüğünde neonatal sepsis tanısı veya takibinde taramada kullanılabilecek bir parametre olarak önerilmesi tarafımızca uygun bulunmuştur. Diğer taraftan sepsisin erken tanısında yarı ömrü uzun olduğundan dolayı geç yükselmesi en önemli dezavantajdır. Ek olarak çalışmamızda değerlendirilmiş

bir diğer parametre olan DNI gibi sepsis ilintili başka belirteçler ile kombine edildiğinde çok yüksek oranlarda tanısal belirleme sağlanabileceği düşünölmektedir.

Mikro CRP değerleriyle yapılan analizlerde neonatal sepsis grubunda EBNS için ortalama değer 31.16±32.95, GBNS için 17.69±23.28 olarak hesaplanmıştır (Tablo 10). Çalışmamızda GBNS olan 10 hasta sayısı küçük bir örneklem olduğundan istatistiksel analizde anlamlı fark saptanamasa da uygun büyüklükte hasta içeren bir çalışma ile EBNS'de daha yüksek saptanan bir belirteç olarak bildirilme şansı tarafımızca yüksek düşünölmüştür.



SONUÇLAR

Çalışmamızda neonatal sepsis tanısı alan 30 yenidoğan ile kontrol grubu olarak dahil edilen 30 yenidoğan, neonatal sepsis tanısı ve tedavi süreci için rutin olarak değerlendirilen tetkikler ve çalışmamız için değerlendirilen Mikro CRP ile DNİ tetkikleri açısından incelenmiştir. Neonatal sepsis tanısı için daha hızlı ve kolay ulaşılabilir değerlendirmelerle sürece katkıda bulunmak ve klinik süreç için bu tetkiklerin önemini belirlemek amaçlanmıştır.

1. Neonatal sepsis grubunda yer alan 30 hastanın 20 tanesi EBNS 10 tanesi ise GBNS olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4).
2. Neonatal sepsis klinik tanısı konulan tüm hasta grubunun 11 (%36,7) tanesinde kan kültürü pozitifliği saptanmıştır (Tablo 4). Kan kültürü pozitif saptanan hastaların kültürlerinde en fazla üreyen iki etken 3'er adet (%27,3) olacak şekilde metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) ve koagülaz negatif stafilokok (KONS) olarak belirlenmiştir (Tablo 5).
3. Literatürle uyumlu şekilde neonatal sepsis tanılı hastalarda WBC, NLO, PDW, CRP ve prokalsitonin değerlerinde kontrol grubuna göre yükseklik ($p<0,05$, Tablo 9), ortalama trombosit sayısında düşüklük ($p<0,05$, Tablo 9) ve hemoglobin değerinde benzerlik ($p>0,05$, Tablo 9) bulunmuştur.
4. Çalışmamızda kontrol grubu için ortalama DNİ değeri 0.90 ± 0.72 iken neonatal sepsis grubu için 4.73 ± 2.36 belirlenmiştir (Tablo 9). Neonatal sepsis grubunda DNİ değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksektir ($p<0,05$, Tablo 9).
5. Neonatal sepsis tanısı için DNİ değerinin 1,95 değeri çalışmamızda kesim değeri olarak belirlenmiş olup sensitivite ve spesifisitesi %90 olarak hesaplanmıştır.

Oldukça yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahip bu tetkikin neonatal sepsis açısından rutin kullanımda yer alabileceği tarafımızca düşünülmektedir.

6. Çalışmamızda kontrol grubu için ortalama Mikro CRP değeri 1.03 ± 0.97 iken neonatal sepsis grubu için 26.67 ± 30.35 belirlenmiştir (Tablo 9). Neonatal sepsis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksektir ($p < 0,05$, Tablo 9).
7. Neonatal sepsis grubunda değerlendirilen Mikro CRP sonuçları ile CRP sonuçlarının ilişkisel analizinde pozitif yönlü çok güçlü ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$ ve $r = 0,918$, Tablo 12). Bu ilişki CRP tetkik sonucu gelene kadar hızlı karar verme sürecinde neonatal sepsis için kullanılabilir bir parametre olduğunu ortaya koymaktadır.
8. Neonatal sepsis tanısı için Mikro CRP değerinin $1,905$ mg/dL değeri çalışmamızda kesim değeri olarak belirlenmiş olup sensitivitesi % 86,7 iken spesifisitesi %83,3 olarak hesaplanmıştır.
9. Çalışmamızda değerlendirilen Mikro CRP ve DNİ parametrelerinin kombine olarak kullanımını da değerlendiren daha büyük örneklemlerle çalışmalar ile neonatal sepsis tanısında önemli yeri olabilecek belirteçler olabilecekleri kanısını taşımaktayız.
10. Neonatal sepsisli yenidoğanların EBNS ve GBNS olarak ayırımına göre karşılaştırılan Mikro CRP ve DNİ ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$, Tablo 10). Fakat çalışmamız verisinde bu iki parametre için EBNS'de görülen ortalama yüksekliği daha büyük örneklem içeren çalışmalarla desteklenerek ortaya konabilecek bir durum olarak tarafımızca önerilmektedir.
11. Neonatal sepsis tanılı hastalarda kan kültürü pozitifliği ile giden ve klinik neonatal sepsis olarak değerlendirilen yenidoğanların Mikro CRP ve DNİ değerleri arasında fark bulunamamıştır ($p > 0,05$, Tablo 11).

ÖZET

Yenidoğan dönemi hayatın ilk 28 günlük sürecini kapsamaktadır. Enfeksiyon etkeni bir mikroorganizma tarafından yenidoğanın herhangi bir dokusunun invazyonuna karşı, yenidoğanın inflamatuvar süreçleri içeren mekanizmalar ile oluşturduğu cevabın klinik hali neonatal sepsis olarak tanımlanmaktadır. Neonatal sepsisin ciddi mortalitesi, kliniğinin hızlı kötüleşmesi ve antimikrobiyellerin gereksiz kullanım olasılığı sebepleri ile tanı sürecinde hız ve özgüllük oldukça önem arz etmektedir. Neonatal sepsis için altın standart tanı yöntemi halen kan kültürüdür. CRP ve hemogram gibi kan tetkikleri de tanı sürecinde büyük önem taşımaktadır. Tanıda önemli kan sayımı parametrelerinin modifiye bir hali olan, nötrofil farklılaşması ile nükleer lobülarite değişikliklerini temel alan ve immatür granülosit sayısı olarak ifade edilen delta nötrofil indeksi neonatal sepsisin tanı süreci için büyük önem arz etmektedir. Bu çalışma ile neonatal sepsisin tanısında delta nötrofil indeksi ve Mikro CRP değerlerinin biyobelirteç olarak değeri araştırılmıştır. Klinik veya kanıtlanmış neonatal sepsis tanısı alan 30 yenidoğan ile 30 kontrol yenidoğan çalışmanın örneklemini oluşturmaktadır. İlgili parametreler tüm örneklemden alınan venöz kan örnekleri ile değerlendirilmiştir. Mikro CRP ile rutin CRP sonuçları pozitif yönlü güçlü ilişkili saptanmıştır ($p<0,001$; $r=0,918$). Neonatal sepsis grubunda Mikro CRP ortalama değeri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ($p<0,01$). Neonatal sepsis tanısı için 1,905 mg/dL değeri %86,7 sensitivite ve %83,3 spesifite ile kesim değeri olarak belirlenmiştir. Neonatal sepsis grubunda delta nötrofil indeksi ortalama değeri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ($p<0,01$). Neonatal sepsis tanısı için 1,95 değeri %90,0 sensitivite ve spesifite ile kesim değeri olarak belirlenmiştir. Neonatal sepsis tanısında Mikro CRP ve delta nötrofil indeksi rutin kullanıma geçmeye aday belirteçler olarak düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, Sepsis, Mikro CRP, Delta nötrofil indeksi, Tanı belirteci

THE DIAGNOSTIC VALUE OF MICRO CRP AND DELTA NEUTROPHIL INDEX IN TERM AND PRETERM NEWBORNS WITH NEONATAL SEPSIS DIAGNOSIS

SUMMARY

The neonatal period is defined as the first 28 days of life. Neonatal sepsis is the clinical form of the response of the newborn by mechanisms including inflammatory processes against the invasion of any tissue of the newborn by an infectious microorganism. Due to the serious mortality of neonatal sepsis, the rapid deterioration of the clinic and the possibility of unnecessary use of antimicrobials, speed and specificity are very important in the diagnosis process. Blood culture is still the gold standard diagnostic method for neonatal sepsis. Blood tests such as CRP and complete blood count are also of great importance in the diagnosis process. The delta neutrophil index, which is a modified form of important blood count parameters in diagnosis, based on neutrophil differentiation and nuclear lobularity changes, and expressed as the number of immature granulocytes, is of great importance for the diagnostic process of neonatal sepsis. In this study, the value of delta neutrophil index and Micro CRP results as biomarkers in the diagnosis of neonatal sepsis was investigated. The sample of the study consisted of 30 newborns with a clinical or proven diagnosis of neonatal sepsis and 30 control newborns. Relevant parameters were evaluated with venous blood samples taken from the whole sample. Micro CRP and routine CRP results were found to be positively strongly correlated ($p < 0.001$; $r = 0.918$). The mean value of Micro CRP in the neonatal sepsis group was found to be higher than the control group ($p < 0.01$). For the diagnosis of neonatal sepsis, the value of 1.905 mg / dL was determined as the cut-off value with 86.7% sensitivity and 83.3% specificity. The mean value of delta neutrophil index in the neonatal sepsis group was higher than in the control group ($p < 0.01$). The value of 1.95 for the diagnosis of neonatal sepsis was determined as the cut-off value with 90.0% sensitivity and specificity. Micro CRP and delta neutrophil index are considered as candidate markers for routine use in the diagnosis of neonatal sepsis.

Key words: Newborn, Sepsis, Micro CRP, Delta neutrophil index, Diagnostic marker

KAYNAKLAR

1. Stronati M, Borghesi A. Neonatal Bacterial and Fungal Infections. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, editors. Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1727-71.
2. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet. 2005;365(9462):891-900.
3. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. Turk J Pediatr. 2010;52(1):50-7.
4. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. Curr Opin Infect Dis. 2008;21(3):223-7.
5. Üstündağ Y, Huysal K, Karaca AU, Çınar T, Sancar S, Akdoğan M. CRP Ölçümünde İmmüno florometrik ve İmmünotürbidimetrik Yöntemlerin Karşılaştırılması. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2010;8:009-14.
6. Park BH, Kang YA, Park MS, Jung WJ, Lee SH, Lee SK, et al. Delta neutrophil index as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis. BMC Infectious Diseases. 2011;11(1):299.
7. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2020;54(2):142-58.
8. Hanley J. Neonatal infections: group B streptococcus. BMJ Clin Evid. 2008;2008:0323.
9. Cengiz AB. Yenidoğan Sepsisi. Çocuk Enf Der. 2009;3:174-81.
10. Nizet V, Klein J. Bacterial Sepsis and Meningitis. 2011. p. 222-75.
11. Zaidi AKM, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens Associated With Sepsis in Newborns and Young Infants in Developing Countries. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2009;28(1):S10-S8.
12. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi, 2018 Güncellemesi. Türk Neonatoloji Derneği; 2018.
13. Gümüş H, Kazanasmaz H. Kültür Kanıtlı Geç Neonatal Sepsis Olgularında Sıklık, İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direncinin Araştırılması. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2018.
14. Ovalı F. Bakteriyel enfeksiyonlar. In: Türkan D, Fahri O, Nedim S, editors. Neonatoloji. 1.baskı ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000. p. 679-707.
15. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. Lancet Respir Med. 2018;6(3):223-30.
16. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. Bull World Health Organ. 2015;93(1):19-28.

17. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
18. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr*. 2013;162(6):1120-4, 4.e1.
19. Aldemir E, Kavuncuoğlu S, Türel Ö. Yenidoğan Sepsis Epidemiyolojisi: Etken Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Journal of Pediatric Infection*. 2019;13:199-205.
20. Mussi-Pinhata MM, Rego MA. [Immunological peculiarities of extremely preterm infants: a challenge for the prevention of nosocomial sepsis]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Suppl):S59-68.
21. Lachassinne E, Letamendia-Richard E, Gaudelus J. [Epidemiology of nosocomial infections in neonates]. *Arch Pediatr*. 2004;11(3):229-33.
22. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med*. 1990;323(5):301-8.
23. Stoll BJ, Temprosa M, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Bauer CR, et al. Dexamethasone therapy increases infection in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(5):e63.
24. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(2):e137-42.
25. Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(1):F72-F4.
26. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1998;102(3):E38.
27. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in Pathogens Causing Early-Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(4):240-7.
28. Breeze AC. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th edn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(2):F156-F.
29. Satar M, Arısoy AE. Yenidoğan Enfeksiyonları Tedavi ve İzlem Rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği*; 2014.
30. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(7):593-8.
31. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116(3):595-602.
32. Jnah AJ, Trembath AN. Fetal and neonatal physiology for the advanced practice nurse. 2019.

33. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care*. 2021;21(1):49-60.
34. Cuenca AG, Wynn JL, Moldawer LL, Levy O. Role of innate immunity in neonatal infection. *Am J Perinatol*. 2013;30(2):105-12.
35. Afonso EDP, Blot S. Effect of gestational age on the epidemiology of late-onset sepsis in neonatal intensive care units - a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(10):917-24.
36. Zhang X, Zhivaki D, Lo-Man R. Unique aspects of the perinatal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(8):495-507.
37. Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(9):1171-84.
38. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(11):762-74.
39. Korir ML, Manning SD, Davies HD. Intrinsic Maturational Neonatal Immune Deficiencies and Susceptibility to Group B Streptococcus Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(4):973-89.
40. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21-47.
41. Okazaki K, Nishida A, Kimura H. Inflammatory Mediators in Neonatal Asphyxia and Infection. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, editors. *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1619-39.
42. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):194-202.
43. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
44. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(3):260-8.
45. Osuchowski MF, Craciun F, Weixelbaumer KM, Duffy ER, Remick DG. Sepsis chronically in MARS: systemic cytokine responses are always mixed regardless of the outcome, magnitude, or phase of sepsis. *J Immunol*. 2012;189(9):4648-56.
46. Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(4):F350-4.
47. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F9-f14.
48. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26.

49. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at $\leq 34\frac{6}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6).
50. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics*. 2019;144(2).
51. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016;138(6).
52. Bhat YR, Lewis LE, K EV. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from a center in India. *Ital J Pediatr*. 2011;37:32.
53. Türkmen, M. K., Telli, M., Karaca, S. E., Şen, M. G., Eyigör, M. (2010). Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(3), 15-20.
54. Aksoy H, Orbay E, Akın Y, Vitrinel A. A Retrospective Study of Cases with Neonatal Sepsis. *Türk Aile Hek Derg* 2002;6:18–23.
55. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Celebi S, Hacimustafaoglu M. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen. *Pediatr Int*. 2014;56(1):60-6.
56. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80.
57. Stockmann C, Spigarelli MG, Campbell SC, Constance JE, Courter JD, Thorell EA, et al. Considerations in the pharmacologic treatment and prevention of neonatal sepsis. *Paediatr Drugs*. 2014;16(1):67-81.
58. Berlak N, Shany E, Ben-Shimol S, Chertok IA, Goldinger G, Greenberg D, et al. Late onset sepsis: comparison between coagulase-negative staphylococci and other bacteria in the neonatal intensive care unit. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(10):764-70.
59. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F257-63.
60. Shim GH, Kim SD, Kim HS, Kim ES, Lee HJ, Lee JA, et al. Trends in epidemiology of neonatal sepsis in a tertiary center in Korea: a 26-year longitudinal analysis, 1980-2005. *J Korean Med Sci*. 2011;26(2):284-9.
61. Hammoud MS, Al-Taiar A, Thalib L, Al-Sweih N, Pathan S, Isaacs D. Incidence, aetiology and resistance of late-onset neonatal sepsis: a five-year prospective study. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(7):604-9.
62. Özdemir AA, Elgörmüş Y. Retrospective evaluation of the cases with neonatal sepsis and antibiotic resistance of the causing microorganisms. *SETB*. 2016;50(4):319-24.
63. Satar M, Ozlü F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *Turk J Pediatr*. 2012;54(5):449-57.
64. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):939-59, viii-ix.

65. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editors. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 545–61.
66. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics*. 1995;95(6):803-6.
67. Holt DE, Halket S, de Louvois J, Harvey D. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(2):F85-F9.
68. Hamada S, Vearncombe M, McGeer A, Shah PS. Neonatal group B streptococcal disease: incidence, presentation, and mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(1):53-7.
69. Neto MT. Group B streptococcal disease in Portuguese infants younger than 90 days. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2):F90-3.
70. Mohseny AB, van Velze V, Steggerda SJ, Smits-Wintjens V, Bekker V, Lopriore E. Late-onset sepsis due to urinary tract infection in very preterm neonates is not uncommon. *Eur J Pediatr*. 2018;177(1):33-8.
71. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol*. 2008;28(4):275-81.
72. Manzoni P. Hematologic Aspects of Early and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Clin Perinatol*. 2015;42(3):587-95.
73. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis--a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(3):117-24.
74. Celik IH, Demirel FG, Uras N, Oguz SS, Erdeve O, Biyikli Z, et al. What are the cut-off levels for IL-6 and CRP in neonatal sepsis? *J Clin Lab Anal*. 2010;24(6):407-12.
75. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1605-8.
76. Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology*. 2010;97(2):165-74.
77. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):421-38.
78. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, Lis M, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfin T. The prognostic virtue of inflammatory markers during late-onset sepsis in preterm infants. *J Perinat Med*. 2004;32(2):176-80.
79. Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(9):879-87.
80. Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(3):F208-12.

81. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18(2):125-31.
82. Berner R, Niemeyer CM, Leititis JU, Funke A, Schwab C, Rau U, et al. Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis. *Pediatr Res.* 1998;44(4):469-77.
83. de Bont ES, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, et al. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis. *Acta Paediatr.* 1994;83(7):696-9.
84. Ng PC, Li K, Chui KM, Leung TF, Wong RP, Chu WC, et al. IP-10 is an early diagnostic marker for identification of late-onset bacterial infection in preterm infants. *Pediatr Res.* 2007;61(1):93-8.
85. Wang K, Bhandari V, Chepustanova S, Huber G, O'Hara S, O'Hern CS, et al. Which biomarkers reveal neonatal sepsis? *PLoS One.* 2013;8(12):e82700-e.
86. Xu N, Chen J, Chang X, Zhang J, Liu Q, Li A, et al. nCD64 index as a prognostic biomarker for mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Saudi Med.* 2016;36(1):37-41.
87. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *European Journal of Pediatrics.* 1982;138(4):331-7.
88. Tuzun F, Ozkan H, Cetinkaya M, Yucesoy E, Kurum O, Cebeci B, et al. Is European Medicines Agency (EMA) sepsis criteria accurate for neonatal sepsis diagnosis or do we need new criteria? *PLoS One.* 2019;14(6):e0218002-e.
89. Ferrieri P, Wallen LD. Newborn Sepsis and Meningitis. In: Gleason CA, Juul SE, editors. *Avery's Diseases of the Newborn.* 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018: p. 553–65.
90. American Academy of Pediatrics. Candidiasis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 263.
91. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50.
92. Nelson JD. 2019 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy, 25th Edition. Bradley JS, Barnett ED, Cantey JB, editors 2018. 329 p.
93. Tzialla C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. *Clin Chim Acta.* 2015;451(Pt A):71-7.
94. Karasar, N. (2005). Bilimsel araştırma yöntemi. (14. Baskı) Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
95. Inc. BM. Bodytech AFIAS Micro CRP rehberi 2021 [Available from: <http://www.boditech.co.kr/file/brochure.pdf>].

96. Ahn C, Kim W, Lim TH, Cho Y, Choi K-S, Jang B-H. The delta neutrophil index (DNI) as a prognostic marker for mortality in adults with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):6621.
97. Cimenti C, Erwa W, Herkner KR, Kasper DC, Müller W, Resch B. The predictive value of immature granulocyte count and immature myeloid information in the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(8):1429-32.
98. Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci*. 2008;38(3):241-6.
99. Yıldırım R. Yenidoğan Sepsisinde IL-6, IL-8, TNF- α ve CRP'nin Tanı ve Prognozdeki Yeri [Tez çalışması]: Dicle Üniversitesi; 2008.
100. Seringec N, Seğmen B, Yurttutan S, Acıpayam C, Dinçer Z, Öksüz G. Yenidoğan sepsisinde tam kan sayımı parametrelerinin tanısal değeri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2019;46:149-58.
101. H C, Yılmaz O, Temur M, P O, Bulut Y, M K. Relationship between Early-Onset Neonatal Sepsis and Red Blood Cell Distribution Width (RDW). *Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases*. 2017;05.
102. Arif SH, Ahmad I, Ali SM, Khan HM. Thrombocytopenia and bacterial sepsis in neonates. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012;28(3):147-51.
103. Lee SM, Eun HS, Namgung R, Park MS, Park KI, Lee C. Usefulness of the delta neutrophil index for assessing neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 2013;102(1):e13-6.
104. Cornbleet PJ. Clinical utility of the band count. *Clin Lab Med*. 2002;22(1):101-36.
105. Nigro KG, O'Riordan M, Molloy EJ, Walsh MC, Sandhaus LM. Performance of an automated immature granulocyte count as a predictor of neonatal sepsis. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(4):618-24.
106. Celik IH, Arifoglu I, Arslan Z, Aksu G, Bas AY, Demirel N. The value of delta neutrophil index in neonatal sepsis diagnosis, follow-up and mortality prediction. *Early Hum Dev*. 2019;131:6-9.