

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

**YENİDOĞAN SEPSİSLİ BEBEKLERDE ERKEN TANIDA
SERUM CRP, PROKALSİTONİN VE CD64 DÜZEYLERİNİN
ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma UZUN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Erdal TAŞKIN**

**ELAZIĞ
2015**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Erdal TAŞKIN _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında emeği geçen, bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, her konuda desteklerini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Erdal TAŞKIN'a, uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarından dolayı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a ve bölüm hocalarıma sonsuz teşekkür ederim ve saygılarımı sunarım. Örneklerin çalışmasındaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prf. Dr. Handan Akbulut'a ve tez istatistiklerinin yapılmasında yardımlarından dolayı Doç. Dr. Mete ÖZCAN, Doç.Dr. Selçuk İLHAN ve İnönü Üniversitesi öğretim üyesi Prf. Dr. Saim Yoloğlu'na tez hastalarımın takiplerinde yardımları olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personelimize tüm yaşamım boyunca bana her türlü destek olan, fedakarlıkta bulunan sevgili annem, babam ve kardeşlerim başta olmak üzere ÖZTÜRK ve UZUN ailesinin tüm bireyelerine, Zorlu eğitim sürecinde her zaman yanımda olan, beni hiç yalnız bırakmayan, onlara da yaşatmak zorunda kaldığım sıkıntılardan dolayı gösterdikleri sabır için hayatımın anlamı olan eşim Cihan UZUN, Oğlum Hasan Cemil ve kızım Elif Kevser'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Sepsis yenidoğan bebekler için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir, bu nedenle tanı ve tedavisi acildir. Kesin tanısı kan kültüründe bakteri üremesinin gösterilmesi ile konulur. Fakat sepsise özgü belirti ve bulguların olmaması, kan kültürlerinin sonuçlanmasının zaman alması, yanlış negatif sonuçlanabilmesi tanıyı güçleştirmektedir. Daha hızlı ve kesin tanı koyabilmek için çeşitli laboratuvar yöntemleri geliştirme çabaları devam etmektedir. Bu çalışmada serum C-reaktif protein (CRP), Prokalsitonin (PCT), ve flowsitometrik yöntemle nötrofiller üzerinde Cluster of differentiation 64 (CD64 (g, m), Cluster of differentiation 11B (CD11B (g, m)) düzeyleri ile tam kan sayımı parametreleri, Immatur/total (I/T) oranı, absolü nötrofil sayısı (ANS), absolü band sayısı (ABS), beyaz küre sayısı (WBC) ve platelet düzeylerinin yenidoğan sepsisindeki tanısal etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Bu çalışma Fırat Üniveristesi Hastanesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Mayıs 2013 ile Ocak 2014 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma grubu kanıtlanmış sepsis (n=40), klinik sepsis (n=48) ve kontrol grubundan (n=40) oluşuyordu. Örnekler antibiyoterapi başlamadan önce alındı. Sepsis tanısı konulduğu andaki 0.saat ve antibiyoterapi başladıktan sonraki 24.saat değerleri karşılaştırıldı.

Sepsis tanısı için en uygun kesim noktası değerleri CRP için 3, 19 mg/dL (duyarlılık %70, özgüllük %100), PK için 0.17 ng/ml (duyarlılık %88, özgüllük %87, 5), CD64_g için 64,9 (%) (duyarlılık %60, özgüllük %90), CD64_m için 71, 6 (%) (duyarlılık %75, özgüllük %57), CD11B_g için 99.3 (%) (duyarlılık %69, özgüllük %60), CD11B_m için 94.2 (%) (duyarlılık %44, özgüllük %77), CD64_g-CD11B_g için 63, 7 (%) (duyarlılık %60, özgüllük %90), CD64_m-CD11B_m için %72, 7 (duyarlılık %50, özgüllük %90) I/T için 0, 18 (duyarlılık %97, 5, özgüllük %90), ABS için 686 (duyarlılık %97, özgüllük %97) bulundu.

Yenidoğan sepsisi tanısı için I/T, ABS, PCT'nin duyarlılıklarının, CRP, PCT, CD64_g, CD64_g-CD11B_g, CD64_m-CD11B_m, I/T, ABS değişkenlerinin özgüllüklerinin yüksek olduğu belirlendi. CD64_g, CD64_g-CD11B_g, CD64_m-CD11B_m'nin yenidoğan sepsisi tanısındaki tahmin güçleri CRP, PK, I/T ve ABS 'den daha düşük olmakla birlikte tanıda orta güvenilirlikte yararlı olabilecekleri, CD11B_g ve CD11B_m'nin

zayıf güvenilirlikte yararlı olarak kullanılabilir bir parametre olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan sepsisi, C-reaktif protein, Prokalsitonin, CD64, CD11B.

ABSTRACT

THE IMPORTANCE OF LEVELS OF SERUM CRP, PCT AND CD64 IN EARLY DIAGNOSIS OF NEONATAL SEPSIS

Sepsis is a reason of morbidity and mortality for newborn babies. Therefore diagnosis and treatment is urgent. Diagnosis of septicemia is classically made by the demonstration of bacteria in the blood, usually by blood culture. It is difficult to diagnose sepsis because sepsis often has no specific symptoms. The lack of specific symptoms and signs of sepsis, results of the blood cultures take a time and sometimes results can be false negative. Researchers are working towards developing fast and accurate laboratory diagnostic tests. In this study we targeted to compare the diagnostic efficacies between serum C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), flow cytometric measurement of neutrophil (Cluster of differentiation 64 (CD64 (g, m), Cluster of differentiation 11B (CD11B (g,m)) and the complete blood count (immature mature neutrophil ratio (I/T), absolute band count (ABC), white blood cell count and platelet count in neonatal sepsis.

This study was made between 2013 May and 2014 January in Department of Pediatrics, University of Fırat University Neonatal Intensive Care Unit.

The patient group was composed of septic newborns (n=40), clinical septic newborns (n=48) and the control group (n=40). Samples were taken at the time of diagnosis of sepsis before antibiotic treatment. The parameters were compared before starting antibiotic treatment and 24 hours after starting antibiotic treatment

The following optimal cutoffs for the diagnosis of sepsis were found: CRP: 3, 19 mg/dL (sen.: 70%, spec.: 90%), 0.17 ng/ml (sen.: 88%, spec.: 87, 5%), CD64_g:64, 9 (sen.: 60%, spec.: 90%), CD64_m:71, 6 (%) (sen.: 75%, spec.: 57%), CD11B_g: 99.3 (sen.: 69%, spec.: 60%), CD11B_m: 94.2 (sen.: 44%, spec.: 77%), CD64_g-CD11B_g:63, 7 (sen.: 60%, spec.: 90%), CD64_m-CD11B_m:72, 7 (sen.: 50%, spec.: 90%), I/T: 0, 18 (sen.: 97, 5%, spec.: 90%), ABC: 686 (sen.: 97%, spec.: 97%).

The sensitivity of I/T, ABC, procalcitonin and the specificity of CRP, PCT, CD64_g, CD64_g-CD11B_g, CD64_m-CD11B_m, I/T, ABC was significantly higher in early diagnosis of neonatal sepsis. CD64_g, CD64_g-CD11B_g, CD64_m-CD11B_m could

be a medium reliable tool for early prediction of early-onset sepsis (less than CRP, procalcitonin, I/T and ABC). We found CD11B_g and CD11B_m had lower reliability.

Keywords: Neonatal sepsis, C-reactive protein, Procalcitonin, CD64, CD11B.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR	xiv
1.GİRİŞ	1
1.1. Tanımlar	1
1.2. Sınıflandırma	3
1.2.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis (ENS)	3
1.2.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis (GNS)	4
1.2.3. Çok Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis	4
1.3. Risk Faktörleri	5
1.3.1. Anneye ait risk faktörleri	5
1.3.2. Bebeğe ait risk faktörleri	7
1.3.3. Çevreye ait risk faktörleri:	8
1.4. Epidemiyoloji	9
1.5. Etyoloji	9
1.6. Patogenez	12
1.6.1. Transplasental Yol	13
1.6.2. Asendan Yol	13
1.6.3. Doğum sırasında enfeksiyon kazanma	13
1.6.4. Doğum sonrası enfeksiyon kazanma	14
1.7. Klinik Özellikler	15
1.7.1. Sepsisin erken bulgular:	15
1.7.1.1. İyi görünme (going off)	15
1.7.1.2. Isı değişiklikleri	15
1.7.2. Sepsisin geç bulguları	18

1.7.2.1. Solunum sistemi	18
1.7.2.2. Abdominal	19
1.7.2.3. Santral sinir sistemi	19
1.7.2.4. Hemorajik diatez	19
1.7.2.5. Sklerem	19
1.7.2.6. Psödoparalizi	19
1.8. Tanı	19
1.8.1. Spesifik Tanısal Laboratuar Testler	21
1.8.1.1. Kan kültürü	21
1.8.1.2. BOS (Beyin omurilik sıvısı) incelenmesi ve kültürü	22
1.8.1.3. İdrar kültürü	23
1.8.1.4. Trakeal aspirasyon kültürü	23
1.8.1.5. Diğer kültürler	23
1.8.1.6. Bakteriyel antijenlerin tayini	24
1.8.2. Nonspesifik yardımcı testler	24
1.8.2.1. Hematolojik parametreler	24
1.8.2.1.1. Lökosit sayısı	24
1.8.2.1.2. Trombosit sayısı	26
1.8.2.2. Akut faz reaktanları	26
1.8.2.2.1. C-reaktif protein (CRP)	27
1.8.2.2.2. Prokalsitonin (PCT)	28
1.8.2.2.3. Haptoglobulin	29
1.8.2.2.4. Orosomukoid	29
1.8.2.2.5. Eritrosit sedimentasyon hızı	29
1.8.2.2.6. Fibronektin	30
1.8.2.2.7. Serum amiloid A (SAA)	30
1.8.2.3. Sitokinler	30
1.8.2.3.1. Tümör nekrosis faktor-alfa (TNF- α)	31
1.8.2.3.2. İnterlökin-6 (IL-6)	32
1.8.2.3.3. İnterlökin-8 (IL-8)	32
1.8.2.3.4. Hücre Yüzey Antijenleri	32
1.8.2.3.5. Moleküler genetik	33

1.8.2.3.6–Radyoloji	33
1.9. Ayrıcı Tanı	33
1.10. Tedavi	34
1.11. Destek Tedavi	37
1.12. Korunma	38
2. GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.1.Hasta Grubu	39
2.2. Kontrol Grubu	40
2.3.Örneklerin Toplanması Ve Analizi	43
2.4. Labaratuar İncelemeleri	43
2.4.1. Kan Kültürü	43
2.4.2. Hemogram	44
2.4.3. Periferik Yayma	44
2.4.4. CRP Düzeyi	44
2.4.5. Prokalsitonin	44
2.5. İstatiksel Değerlendirme	45
3. BULGULAR	46
4. TARTIŞMA	75
5. KAYNAKLAR	86
6. ÖZGEÇMİŞ	97

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Yenidoğan sepsisinde anneye ait risk faktörleri	6
Tablo 2.	Yenidoğan enfeksiyonları için bebeğe ait risk faktörleri	8
Tablo 3.	Yenidoğanda sepsise yol açan mikroorganizmalar	12
Tablo 4.	EMR'li bebeklerde skorlama	20
Tablo 5.	Töller skorlama sistemi	21
Tablo 6.	Rodwell sepsis skorlama sistemi	26
Tablo 7.	Neonatal sepsiste destek tedavisi	38
Tablo 8.	Olguların demografik özellikleri	47
Tablo 9.	Olguların demografik özellikleri II	50
Tablo 10.	SIRS tanı kriterleri	51
Tablo 11.	Klinik sepsis grubunun klinik özellikleri	52
Tablo 12.	Kanıtlanmış sepsis grubunun klinik özellikleri	54
Tablo 13.	Doğum haftası, töllner skoru ve laboratuvar verilerinin minimum ve maximum değerleri	55
Tablo 14.	Kan kültüründe bakteri üreme sonuçları	55
Tablo 15.	Bebeğe ait risk faktörleri	56
Tablo 16.	Beslenme bozukluğu açısından risk faktörleri	57
Tablo 17.	Anneye ait risk faktörleri	57
Tablo 18.	Intrapartum komplikasyonlar	58
Tablo 19.	Obstetrik komplikasyonlar	58
Tablo 20.	Klinik sepsis grubunun CRP, Prokalsitonin, CD64 _g , CD64 _m , CD11b _g , CD11b _m , CD64 _g -CD11b _g , CD64 _m -CD11b _m düzeylerinin 0 ve 24. saat karşılaştırılması	59
Tablo 21.	Kanıtlanmış sepsis grubunun CRP, Prokalsitonin, CD64 _g , CD64 _m , CD11b _g , CD11b _m , CD64 _g -CD11b _g , CD64 _m -CD11b _m düzeylerinin 0 ve 24. saat karşılaştırılması	60
Tablo 22.	Genel sepsis grubunun CRP, Prokalsitonin, CD64 _g , CD64 _m , CD11b _g , CD11b _m , CD64 _g -CD11b _g , CD64 _m -CD11b _m düzeylerinin 0 ve 24. saat karşılaştırılması	61
Tablo 23.	0.saatte klinik sepsis, kanıtlanmış sepsis ve kontrol grubundaki CRP, prokalsitonin, CD64 _g , CD64 _m , CD11b _g , CD11b _m , CD64 _g -CD11b _g ,	

	CD64 _m -CD11b _m , platelet, WBC, I/T, ANS, ABC düzeylerinin karşılaştırılması	62
Tablo 24.	24.saatte klinik sepsis, kanıtlanmış sepsis ve kontrol grubundaki CRP, prokalsitonin, CD64 _g , CD64 _m , CD11b _g , CD11b _m , CD64 _g -CD11b _g , CD64 _m -CD11b _m , düzeylerinin karşılaştırılması	63
Tablo 25.	Klinik sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında CRP, prokalsitonin, CD64 _g , CD64 _m , CD11b _g , CD11b _m , CD64 _g -CD11b _g , CD64 _m -CD11b _m , platelet, WBC, I/T, ABS, ANS düzeylerinin ROC analizi ile area, p değeri, minimum ve maksimum düzeyleri, cuttoff, sensitivite, spesifite, Pozitif prediktif index (PPI) ve negatif prediktif index (NPI)) değerleri 0 ve 24.saat verileri	66
Tablo 26.	Kanıtlanmış sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında CRP, prokalsitonin, CD64 _g , CD64 _m , CD11b _g , CD11b _m , CD64 _g -CD11b _g , CD64 _m -CD11b _m , platelet, WBC, I/T, ABS, ANS düzeylerinin ROC analizi ile area, p değeri, minimum ve maksimum düzeyleri, cuttoff, sensitivite, spesifite, Pozitif prediktif index (PPI) ve negatif prediktif index (NPI)) değerleri 0 ve 24.saat verileri	69
Tablo 27.	Genel sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında CRP, prokalsitonin, CD64 _g , CD64 _m , CD11b _g , CD11b _m , CD64 _g -CD11b _g , CD64 _m -CD11b _m , platelet, WBC, I/T, ABS, ANS düzeylerinin ROC analizi ile area, p değeri, minimum ve maksimum düzeyleri, cuttoff, sensitivite, spesifite, Pozitif prediktif index (PPI) ve negatif prediktif index (NPI)) değerleri 0 ve 24.saat verileri	73

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Klinik sepsis grubunda 0.saat CRP, PCT, CD64_g, CD11B_g, CD64_g-CD11B_g düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi 66
- Şekil 2.** Klinik sepsis grubunda 24.saat CRP, PCT, CD64_g, CD11B_g, CD64_g-CD11B_g düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi 67
- Şekil 3.** Kanıtlanmış sepsis grubunda 0.saat CRP, PCT, CD64_g, CD11B_g, CD64_g-CD11B_g düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi 70
- Şekil 4.** Kanıtlanmış sepsis grubunda 24.saat CRP, PCT, CD64_g, CD11B_g, CD64_g-CD11B_g düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi 70
- Şekil 5.** Genel sepsis grubunda 0.saat CRP, PCT, CD64_g, CD11B_g, CD64_g-CD11B_g düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi 73
- Şekil 6.** Genel sepsis grubunda 24.saat CRP, PCT, CD64_g, CD11B_g, CD64_g-CD11B_g düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi 74

KISALTMALAR

ABS	: Absolü bant sayısı
AGA	: Gestasyon yaşına göre normal doğum ağırlıklı
ANS	: Absolü nötrofil sayısı
ARDS	: Akut respiratuar distress sendromu
Area	: Eğri altında kalan alan
ASA	: Atrial septal anevrizma
ASD	: Atrial septal defekt
BP	: Bronkopnömoni
BPDP	: Bronko pulmoner dispilazi
C/S	: Sezeryan doğum
CD11b_g	: Cluster of differentiation 11B granulosit
CD11B_m	: Cluster of differentiation 11B Monosit
CD64_g	: Cluster of differentiation 64 granulosit
CD64_m	: Cluster of differentiation 64 Monosit
CD64_g-CD11b_g	: Cluster of differentiation 64 granulosit –Cluster of differentiation 11B granulosit
CD64_m-CD11b_m	: Cluster of differentiation 64 monosit –Cluster of differentiation 11B monosit
CRP	: C-Reaktif protein
Cutoff	: Kesim noktaları
D11b	: Monosit (CD11b _m)
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
E.Coli	: Escherichia coli
EMR	: Erken membran rüptürü
ENS	: Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis
GBS	: B grubu streptokok
G-CSF	: Granülosit koloni stimülan faktör
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör
GNS	: Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis
HIE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati

I/T	: İmmatur/total oranı
IUGG	: İnter uterin gelişme geriliği
IUGR	: İnteruterin gelişme geriliği
IVIG	: İnteravenöz immunglobulin
KNS	: Koagulaz (-) stafilokoklardır
KTA	: Kalp tepe atımı
LBW	: Düşük doğum ağırlığı
LGA	: Gestasyon yaşına göre büyük doğum ağırlıklı
LP	: Lomber ponksiyon
MAS	: Mekonyum aspirasyon sendromu
MODS	: Çoklu organ yetersizliği sendromu
NEC	: Nekrotizan Enterokolit
NKE	: Nozokomiyal (Hastane kaynaklı ve hastanede kazanılmış)
NPI	: Negatif tahmin değeri, (Negatif prediktif index)
NSVY	: Normal spontan vajinal doğum
PCT	: Prokalsitonin
PDA	: Patent ductus arteriosuz
PFO	: Patent foramen ovale
PPI	: Pozitif tahmin değeri, Pozitif prediktif index
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
ROP	: Retinopathy of prematurity
SAA	: Serum Amiloid A
SAT	: Son adet tarihine göre
SGA	: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlıklı
SIRS	: Sistemik enflamatuar cevap sendromu
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
VLBW	: Çok düşük doğum ağırlıklı
VLBW	: Çok düşük doğum tartılı
VSD	: Ventriküler septal defekt
VUR	: Vezikoureteral reflü
WBC	: Lökosit sayısı

YB	: Yoğun bakım
YDGT	: Yenidoğanın geçici takipnesi
YDS	: Yenidoğan sarılığı

1. GİRİŞ

Yenidoğan Sepsisi: Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk 28 gününde, enfeksiyon etkenlerine verilen enflamatuvar yanıtın neden olduğu sistemik bulgulardan oluşan bir klinik sendromdur. Sepsis, yenidoğan bebekler için önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olduğu için zamanında tanı konulması ve tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. Tüm yenidoğan ölümlerinin yaklaşık üçte birinin nedeni şiddetli enfeksiyonlardır. Ancak klinik bulguları ile sepsis olduğu düşünülen yenidoğanların çoğunun kan kültürlerinde herhangi bir mikroorganizma izole edilememektedir (1–4).

Yenidoğan sepsisi klasik olarak belirti ve bulguların başlama zamanına göre erken başlangıçlı sepsis, geç başlangıçlı sepsis ve çok geç başlangıçlı sepsis olarak adlandırılırken, mikrobiyolojik etkenin izole edilip edilememesine göre kanıtlanmış (kan kültüründe bakteri üremesi var) ve klinik sepsis (kan kültüründe bakteri üremesi yok) olarak 2 grup halinde sınıflandırılmaktadır. Erken başlangıçlı sepsiste belirti ve bulgular yaşamın ilk 7 günü içinde, geç başlangıçlı sepsiste ise yaşamın 7. Gününden sonra (7–30. günler arasında), çok geç başlangıçlı sepsiste 30 günden sonra başlar (1, 2).

1.1. Tanımlar

Enfeksiyon: Mikroorganizmalarla ya da bu mikroorganizmaların normalde steril olan konak dokusuna invazyonuna karşı vücudun geliştirdiği enflamatuvar cevapla karakterize mikrobiyal bir olaydır.

Bakteriyemi: Kanda canlı bakterilerin bulunmasıdır.

Septisemi: Kanda mikroorganizmaların bulunması ve bu mikroorganizmaların toksinleri ile kanı enfekte etmesidir. Günümüzde bu terim, kanı enfekte eden mikroorganizmaların hepsini kapsamayacağı için kullanılmamaktadır.

Sistemik enflamatuvar cevap sendromu (SIRS): çeşitli klinik durumlara karşı vücudun sistemik olarak enflamatuvar cevap geliştirmesidir. SIRS gelişiminde ana rolü endotel oynamaktadır. Tetiği çeken ana neden enfeksiyon olmakla birlikte yaralanma, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), kanserler, yanık, pankreatit, hemorajik şok, immunolojik nedenli organ hasarları sonucu ve bir çok patolojik

durum da SIRS gelişimine sebep olabilmektedir. Klinik olarak SIRS denebilmesi için aşağıdaki durumlardan en az ikisinin bulunması gereklidir:

- 1) Vücut ısısının 38 °C'den fazla veya 36 °C'den az olması,
- 2) Kalp tepe atımının yaşa göre olması gereken değer 2SD üstünde, yenidoğanda <90 veya >180/dk olması,
- 3) Solunum hızı yaşa göre olması gereken değer 2SD üstünde, yenidoğanda apne veya >60/dk olması,
- 4) Beyaz küre sayısının 12.000/mm³'den fazla veya 4.000/mm³'den az olması veya band formunun %10'dan fazla olması. Yenidoğanda lökosit sayısı >20.000/mm³ (yaşamın ilk üç günü 30.000/mm³) üzerinde veya <5.000/mm³ olması.

Sepsis; Vücudun enfeksiyona karşı sistemik enflamatuvar cevap geliştirmesidir. Klinik olarak SIRS'a enfeksiyon durumunun neden olmasıdır

Ağır sepsis: Sepsis tablosuyla birlikte organ fonksiyon veya kanlanma bozuklukları (laktik asidoz, oliguri, akut mental değişiklikler) veya sepsisin neden olduğu hipotansiyonun bulunması durumudur.

Septik Şok: Kanlanma veya dolaşım bozukluğu ile birlikte yeterli sıvı tedavisine cevap vermeyen sepsisin neden olduğu hipotansiyon (akut dolaşım yetmezliği) durumudur. Bu klinik tabloda olan hastaların inotrop ya da vazopressor ajanlara ihtiyaçları vardır.

Çoklu organ yetersizliği sendromu (MODS): Akut hastada müdahale edilmeksizin düzeltilemeyen organ fonksiyonlarındaki değişiklikleri tanımlayan klinik tablodur.

Çoklu organ yetersizliği sendromu, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer MODS'da hasar akut olarak erken dönemde organın kendisinde meydana gelir. Primer MODS'da, SIRS'daki anormal ve aşırı enflamatuvar cevap, sekonder MODS'daki kadar belirgin değildir. Sekonder MODS, organın kendisine direkt yapılan hasar yüzünden değil, anormal ve aşırı enflamatuvar cevaba bağlı meydana gelir. SIRS tablosu içinde tanımlanan sekonder MODS'tur.

Bu bilgilerin ışığında neonatal sepsis, yaşamın ilk ayında enfeksiyona karşı sistemik enflamatuvar yanıt olarak tanımlanabilir

Kanıtlanmış sepsis: Sepsis veya lokalize enfeksiyonun pozitif kan veya organ kültürü ile kanıtlanmasıdır (menenjit, akciğer absesi vb.).

Septik şok: Sıvı tedavisine rağmen düzelmeyen sepsise bağlı hipotansiyon ile birlikte perfüzyon anomalileri bulunmasıdır. Perfüzyon anomalileri arasında laktik asidoz, oligüri veya mental durumda ani bozulmalar sayılabilir.

Sepsise bağlı hipotansiyon: Sistolik kan basıncının, yaşa uygun normalin 2 SD altında olmasıdır.

1.2. Sınıflandırma

Yenidoğan sepsisi ortaya çıkış zamanına göre “erken başlangıçlı sepsis” ve “geç başlangıçlı sepsis” olarak ikiye ayrılmaktadır. Fakat son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yoğun bakım ünitelerinde kalış sürelerinin uzamasına bağlı olarak “çok geç başlangıçlı sepsis” terimi de kullanılmaktadır (5). Erken başlangıçlı sepsis yaşamın 7.gününden önce, geç başlangıçlı sepsis yaşamın 7–30 günleri arasında ortaya çıkan sepsistir (1, 6). Bazı kaynaklarda ise erken başlangıçlı sepsis 3.4.5. gününde ortaya çıkan sepsis olarak tanımlanmaktadır.

1.2.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis (ENS)

Hayatın ilk <7 günü içerisinde ortaya çıkar. Fulminan seyreder, multisistem tutulumu görülür. Sıklıkla intrapartum komplikasyon vardır. Anneden bebeğe vertikal geçiş söz konusudur. Geç başlangıçlı sepsise göre daha yüksek mortaliteye sahiptir. Mortalite oranı %5–20’dir (5, 7). Erken yenidoğan sepsisine en sık, annenin vajina ve rektum florasından edinilen B grubu streptokok (GBS) ve Escherichia coli (E.Coli) sebep olur. Diğer Gram negatif çomaklarla enterokok ve Listeria monocytogenes de ender görülebilir (8). Ciddi vakalarda yenidoğan uterin dönemde (fetal taşikardi, zayıf veya değişken kalp atımı) semptomatik olabilir. Klinik olarak, yenidoğanda genellikle Respiratuar Distres Sendromu (RDS) ve pnömoni olarak mevcuttur. Aşağıdaki risk faktörlerinin varlığı ile ilişkili olarak ENS’in riski artar (9):

- ✓ Düşük doğum ağırlığı (2500 gr altında) veya preterm bebek
- ✓ Doğumdan önceki iki haftada annede ateşli hastalık olması
- ✓ Kötü kokulu ve/veya mekonyumlu amniyon sıvısı
- ✓ Uzamış membran rüptürü (> 24 saat)
- ✓ Doğum sırasında 3’den fazla vajinal muayeneler
- ✓ Alet kullanarak yapılan uzamış ve zor doğumlar

- ✓ Perinatal asfiksi (1dk. Apgar skoru <4) veya zor resüsitasyon

Kötü kokulu amniyon sıvısı veya yukarıda belirtilen risk faktörlerinden üçünün varlığında, ENS düşünülmeli ve antibiyotik ile tedavi edilmelidir. İki veya ikiden fazla risk faktörünün varlığı, sepsis açısından taranmalı ve buna göre tedavi edilmelidir (9).

1.2.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis (GNS)

Erken neonatal sepsise göre doğum ve doğum sonrası komplikasyonlar ile ilişkisi daha azdır. Etken sıklıkla insanlarla (anne, sağlık personeli vs.) ve kontamine aletlerle alınır. GNS riskini arttıran faktörler bebekleri yaşatmak için hastanede yapılan işlemlerdir. Multisistemik veya fokal tutulum görülebilir (1).

Enfeksiyonun kaynağı ya nozokomiyal (NKE: hastane kaynaklı ve hastanede kazanılmış) ya da toplumdaki kazanılmıştır ve yenidoğanlarda genellikle septisemi, pnömoni veya menenjit mevcuttur. GNS gelişmesine neden olan risk faktörleri; kötü hijyen, düşük doğum ağırlığı (LBW), yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatma, kötü göbek bakımı, prematürite, biberonla beslenme, invaziv girişimler, cilt enfeksiyonları (pyoderma, umbilikal sepsis), ventilasyon ve besin aspirasyonu oluşur (9). Geç yenidoğan sepsisinin en sık görülen etkeni koagülaz negatif stafilocoklardır. S.aureus, enterokoklar, GBS, Gram negatif bakteriler ve L.monocytogenes de geç sepsisin diğer etkenlerindedir. Yurdumuzda da geç sepsis etkeni olarak en sık koagülaz negatif stafilocokların görüldüğü bildirilmiştir (1, 8, 10–12). Fungal enfeksiyonlara ve özellikle Candida spp'e bağlı geç sepsis sıklığının artışı bildirilmektedir. Geç başlangıç sepsiste mortalite hızı % 5–10'dur. Nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi için el yıkama, invaziv girişimlerin ve ventilasyon sürelerinin mümkün olduğu kadar azaltılması gerekir (1, 13).

1.2.3. Çok Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Çok geç başlangıçlı enfeksiyonlar özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW)'lı bebeklerde bildirilmiştir. Bu bebekler uzun süre hastanede izlenen bebeklerdir ve asıl kaynak hastane ortamıdır. Çok geç başlangıçlı sepsiste mortalite hızı %5'in altındadır. Genellikle etkenler, koagülaz negatif stafilocoklar ve kandidadır (1, 11, 14).

1.3. Risk Faktörleri

Yenidoğan sepsisini kolaylaştıran faktörler, anneye, bebeğe veya çevreye ait olabilir.

1.3.1. Anneye ait risk faktörleri

Gebelik öncesi annenin sağlık durumu, prenatal bakım ve olaylar ile antepartum ve intrapartum olaylar değişik risk faktörleri içerebilir. Annenin sosyoekonomik durumu, ırk ve etnik özellikleri sepsis gelişiminde rol oynar. Düşük sosyoekonomik düzey, prematürelğe yol açtığı gibi, sepsis içinde risk faktörüdür. Anne yaşının 20'den az ya da 30'dan fazla oluşu, annenin nullipar veya multipar oluşu ve prenatal bakımın yapılmaması, sepsis riskini artırır. Obstetrik komplikasyonlar genellikle erken sepsis için risk oluştururken, madde kullanımı ve diğer çevresel etkiler, anatomik defekt gelişme riskini artırdığı için, geç yenidoğan sepsisi için risk oluşturur.

Annenin sularının doğumda 18–24 saat önce gelmesi, önemli bir risk faktörüdür. Erken membran rüptürü bulunan annelerin bebeklerinde sepsis 10 kat daha fazla, %1 oranında görülür. Eğer annede koryoamnionit de varsa, bu risk %3–8'e kadar yükselir. Prematür bebeklerde erken membran rüptürü gelişirse, sepsis riski %4–6 civarındadır. 5. Dakika APGAR skorunun <6 olması durumunda da sepsis riski yüksektir. Annenin grup B streptokok (GBS) ile kolonize olması durumunda yenidoğan sepsisi riski %0.5–1 arasındadır. Erken membran rüptürü, ateş veya prematürite gibi klinik komplikasyonlar varsa bu risk %4–7'ye, koryoamnionit varsa %20'ye çıkar. GBS 'ikiz eşi olması durumunda da risk artar. GBS'li bir bebek doğurduktan sonraki bebekte de riskin arttığına dair bilgiler vardır (15).

Doğum eylemi sırasında sık yapılan vaginal muayeneler ve girişimli doğumlar (forceps gibi), sepsis riskini artırır. Antenatal steroid kullanımının sepsis riski üzerindeki riski tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda, enfeksiyon riskini artırmadığı gösterilmesine rağmen, bazı çalışmalarda ise, özellikle geç enfeksiyon oranlarını artırdığı gösterilmiştir (16). 34. gebelik haftasından sonra steroid kullanımının etkileri azaldığından, yalnızca akciğer immatüritesinin kanıtlandığı olgularda kullanılması, enfeksiyon açısından koruyucu olabilir (17). Doğum tartısı ve

gestasyon yaşı geç sepsis için risk oluşturur. Anneye ait risk faktörleri Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1.Yenidoğan sepsisinde anneye ait risk faktörleri

Annenin önceden var olan hastalıklar

- ✓ Kronik hastalıklar
- ✓ Diyabet
- ✓ Ağır hipotiroidi
- ✓ Tedavi edilmemiş tirotoksikoz
- ✓ Böbrek hastalığı
- ✓ Nöbet geçirme
- ✓ Sistemik lupus eritematosus
- ✓ Kalp hastalığı
- ✓ Astım
- ✓ Kistik fibroz
- ✓ Aşırı zayıflık
- ✓ Üreme sistemi anomalileri
- ✓ <18 yaş ve >40 yaş
- ✓ İçerde kalmış RİA

Gebelik sırasında annenin sağlığı

- ✓ Beslenme bozukluğu
- ✓ Sigara
- ✓ Alkol
- ✓ Madde kullanımı
- ✓ Pastörize edilmemiş gıdaların yenilmesi (Listeriosis)
- ✓ Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
- ✓ Prenatal bakım eksikliği
- ✓ Ağız bakımının kötü olması, periodontal hastalık bulunması

Obstetrik komplikasyonlar

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

İntrapartum komplikasyonlar

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

1.3.2. Bebeğe ait risk faktörleri

Bebeğe ait risk faktörleri, doğum eylemi, doğum, resusitasyon ihtiyacı, erken stabilizasyon döneminde gereken girişimler ve bebeğin ilk dönemdeki klinik durumu gibi faktörlerle yakından ilişkilidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmak da tek başına önemli bir risk faktörüdür. Erken ve geç sepsisin en önemli risk faktörü prematüriteliktir. 1500 g altındaki bebeklerde term bebeklere kıyasla, erken sepsis 25 kat daha fazla görülür ve mortalitesi 4 kat daha fazladır. Nozokomial sepsislerin %93'ü 1500 g altındaki bebeklerde görülür. Prematüre bebeklerin immun sistemlerinin yetersiz oluşu, daha hasta oluşları, hastanede daha uzun süre kalmaları, venöz ve arteryel kateterlerin bu bebeklerde fazla kullanılması özellikle geç enfeksiyonlara zemin hazırlar.

Erkek bebekler ve ikiz yenidoğanlar sepsise daha eğilimlidir. İkizlerin her ikisinde de risk fazla olmasına rağmen, birinci doğan bebeğin assendan bir enfeksiyonla karşılaşma riski daha fazladır.

Bebeğin kullandığı bazı ilaçlar ile sepsis arasında ilişki olabilir. Steroidlerin ve IM demir preparatlarının kullanımı E.coli ve menenjit riskini artırır. Galaktozemili hastaların E.coli sepsisine eğilimli olduğu bilinir. Meningomyelose gibi konjenital malformasyonlarda da deri bütünlüğü ortadan kalktığı için sepsis ve menenjit riski artar. Gerek hücresel gerek humoral immun sistemin yeteri kadar gelişmemiş olması önemli bir risk faktörüdür.

Enteral beslenmenin erken başlanması, özellikle nozokomial sepsisten koruyucu bir faktördür. Erken beslenme NEC insidansını artırmaz (18, 19). Bebeğe ait risk faktörleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.Yenidoğan enfeksiyonları için bebeğe ait risk faktörleri

İmmün sistemin immatüritesi

- ✓ İmmatür retiküloendotelyal sistem
- ✓ Humoral immün yanıtın yetersizliği
- ✓ İmmunglobulin düzey ve fonksiyonlarının düşüklüğü
- ✓ Hücrel ve fagositik aktivite azlığı
- ✓ Prematürite (immün sistemin imatüritesini dahada arttırır.)

Anatomik defektler (3.–5.günden sonraki sepsislerde)

- ✓ Gastroşizis
- ✓ Myelodisplazi
- ✓ Obstruktif üropati

Yoğun bakım–çevreye ait faktörler (3–5.günden sonraki sepsislerde)

- ✓ İnvazif girişimlerin sık yapılması
- ✓ Deri bütünlüğünün yetersiz oluşu
- ✓ Tekrarlayan antibiyotik verilmesi
- ✓ Vasküler kateterle
- ✓ Uzun süreli mekanik ventilasyon
- ✓ Uzun süreli glukokortikoid tedavisi
- ✓ Yenidoğan yoğun bakım salgınları
- ✓ Yenidoğan yoğun bakımında personel yetersizliği
- ✓ El yıkamanın az yapılması

Beslenme bozukluğu

- ✓ Enteral beslenmenin geç başlanması
- ✓ Tam enteral beslenmeye geç başlanması
- ✓ Doğum ağırlığına ulaşmasının gecikmesi

Prematüriteye ait komplikasyonlar

- ✓ Patent ductus arteriosus
 - ✓ Bronkopulmoner displazi
 - ✓ Nekrotizan enterokolit
-

1.3.3. Çevreye ait risk faktörleri

Yenidoğanın mikroorganizmalarla karşılaşması, ilk kez, doğum kanalındaki flora ile olur. Daha sonra ise hastanenin, bakıcıların ve ortamın florasıyla karşılaşır. Gastrointestinal sistem ilk bir hafta içinde kolonize olur. Anne sütü alan bebeklerin dışkılarında laktobasiller ile E.coli bulunurken, mamayla beslenen bebeklerin dışkılarında yalnızca E.coli bulunur. Antibiyotiklerin yaygın olarak kullanıldığı yoğun bakım ünitesinde bulunan yenidoğanın, antibiyotiklere dirençli bakteriler ile kolonize olması kolaylaşır (19).

1.4. Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde kanıtlanmış yenidoğan sepsisi sıklığı 1000 canlı doğumda 1–8'dir. Gelişmekte olan ülkelerde ise yenidoğan sepsisi sıklığı 1000 canlı doğumda 5.5–170 olup sepsis sıklığı gelişmiş ülkelerden daha fazladır. Yenidoğan sepsisinde mortalite oranının genel olarak %5–15 olduğu bildirilmiştir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık dört milyon yenidoğan bebek ölmektedir. Bu ölümlerin üçte ikisinin (%8–80) nedeni enfeksiyonlardır. Dünyadaki yenidoğan ölümlerinin %99'u gelişmekte olan ülkelerde gerçekleştiğinden enfeksiyona bağlı bebek ölümleri gelişmekte olan ülkeler için daha ciddi bir sorundur (1–4, 20, 21).

Prematüre bebeklerde sepsis riski daha fazladır. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (<1000 gr) bebeklerde sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 26'ya çıkmaktadır, doğum ağırlığı 1000–2000 gr arasında olan bebeklerde sepsis sıklığı ise 1000 canlı doğumda 8–9'dur. Geç prematüre bebeklerde erken ve geç sepsis sıklığı yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan her 1000 bebekte sırasıyla 4 ve 6'dır. Grup B streptokok sepsisi sıklığının doğum ağırlığı 1500 gr'dan daha düşük olan bebeklerde, doğum ağırlığı 2500 gr'ın üzerinde olan bebeklerden yedi kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Zamanında doğan bebeklerde sepsis sıklığı prematüre bebeklerden daha az olup, 1000 canlı doğumda 1–2'dir. Zamanında doğan (gebelik haftası 37 hafta veya üzerinde) veya geç prematüre (gebelik haftası 34–36 hafta arasında) bebeklerde, küçük prematüre (gebelik haftası 34 haftadan küçük) bebeklerden daha az sıklıkta görülür (1–4, 20, 21).

1.5. Etyoloji

Çok sayıda ajan intrauterin, doğum sırasında ya da doğum sonrasında yenidoğanı enfekte edebilir. Sepsise en çok neden olan bakterilerin görülme sıklığı ülkeden ülkeye, coğrafi bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye farklılık gösterebilmekte ve zaman içinde aynı hastane içinde bile değişebilmektedir (6, 8, 22).

Erken neonatal sepsise en sık neden olan patojenler GBS ve E. coli'dir. Grup A, C ve G streptokoklar, Streptococcus viridans, enterokoklar, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes daha az görülen etkenlerdir. Staphylococcus aureus, enterokok türleri, klebsiella, enterobakter türleri

ve koagülaz negatif stafilokoklar erken sepsisin nadir etkenleri arasında bulunurlar (6, 10, 23, 24).

Grup B streptokoklar veya *Streptococcus Agelacticae* ABD'de 1960'dan beri yenidoğan sepsisinin önemli bir etkeni olarak bilinmektedir. Önleme stratejileri yenidoğanda hastalık insidansında önemli bir azalma sağlandıysa da GBS yenidoğanlarda, gebelerde ve bağışıklığı bozulmuş gebe olmayan erişkinlerde hala önemli bir patojendir. Gelişmiş ülkelerde GBS enfeksiyonları için profilaktik antibiyotik kullanımı sonrası özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken sepsis insidansı azalmıştır (8, 25).

B grubu streptokok (*Streptococcus agalactica*) deri, boğaz, dışkı, idrar, serviks, vagina gibi vücudun değişik bölgelerinden izole edilebilirler. Koyun eritrositli ortamda dar bir beta hemoliz yapan, kapsüllü, gram pozitif fakültatif diplokoklardır. Başka klinik komplikasyonlar olmadan sadece annenin GBS ile kolonizasyonu %1-5 oranında yenidoğanda sepsis riskine neden olur (25, 26). Kolonize olan annelerin %1-2'sinin bebeğinde erken neonatal enfeksiyon görülür (27). B grubu streptokokların hepsi kadınlarda kolonize olup yenidoğan bebekte menenjit ya da pnömoniyle birlikte ya da yalnızca sepsis tablosuna neden olabilir. Ancak tip III B streptokokun menenjit gelişmesinde virulans özelliği fazladır ve erken başlangıçlı menenjitlerin %85'den fazlasından ve geç başlangıçlı grup B streptokok enfeksiyonlarının da çoğundan sorumludur (28).

Escherichia coli dış ortamda yaygın olarak bulunan, normal bağırsak florasının en önemli elemanlarından olup yenidoğanda bakteriyemi ve sepsisin en önemli nedenlerindedir. *E.coli* basilleri enterobacteriaceae ailesinden gram negatif fakültatif anaerob mikroorganizmalardır (29). Gram (-), düzgün çomak şeklinde enterik basiller arasında yer alan *E.coli*, son 60 yılın en sık rastlanan etkeni olarak tespit edilmiştir (30). *E.coli* sepsislerinde en sık görülen, en şiddetli sepsislere neden olan ve *E.coli* neonatal menenjitlerinin % 75'inden fazlasına neden olan serotip K1 serotipidir (28).

Listeria monocytogenes doğada yaygın olarak bulunur. 2. ve 3. trimesterlerdeki klinik olarak grip benzeri bir hastalık ve uterusu yayılmaya yol açabilecek bakteriyemidir. Bu dönemde tanıma ve tedavi gebeliğin normal sonlanmasını sağlar. Yenidoğan listeriyozisinde iki klinik prezantasyon mevcuttur.

Ağırlıklı olarak septisemi görülen erken (<5 gün) başlangıç ve ağırlıklı olarak menenjit görülen geç (>5 gün) başlangıçtır (8).

Diğer bir etken deri ve mukoza florasında bulunan stafilokoklardır. Gram (+) üzüm salkımı şeklinde kümeler oluşturan koklardır. Hareketsizdir ve spor oluşturmazlar. Katalaz enzimi üretirler. S.aureus koagülaz (+) iken diğerleri Koagülaz (-) stafilokoklardır (KNS). Intravasküler kateteri olan, geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanıldığı aynı zamanda uzun süre yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kalan prematür bebeklerde KNS ve Candida (özellikle Candida Albicans) giderek artan oranlarda sepsis etyolojisinde rol oynamaktadır (%8–10) (31).

Koagülaz negatif stafilokoklar geç neonatal sepsisin en sık görülen etkenidir (6, 32). Bunun nedeni gebelik yaşları ve doğum ağırlıkları düşük riskli popülasyonun ve bunları yaşatmak için uygulanan invaziv işlemlerin artmasıdır (24, 32, 33). Ülkemizdeki çalışmalar ise geç sepsiste en sık izole edilen patojenin stafilokoklar olduğunu göstermektedirler (34, 35). Geç başlangıçlı sepsise neden olan diğer mikroorganizmalar genellikle S. aureus, koagülaz negatif stafilokoklar, Streptococcus viridans ve kandida gibi ciltte bulunan mikroorganizmalardır. Bu türlerle oluşan infeksiyonlar için önemli risk faktörleri intravasküler kateterler cerrahi yara, konjenital malformasyonlar ve invaziv yaşam destekleyici aletlerin kullanımındır (10, 23, 28).

Gram–negatif basillerin önemi, hem erken hem geç sepsise neden olmaları sebebiyle özellikle gelişmekte olan ülkelerde gittikçe artmaktadır. Sepsise neden olan türlerin çoğu normal bağırsak florasında bulunmaktadır ve bağırsak dışı organlarda çoğalarak enfeksiyona neden olurlar. Bu türler arasında Klebsiella, pseudomonas, serratia, proteus, citrobacter ve enterobacter türleri sayılabilir. Gram negatif basillerle meydana gelen sepsis fulminan seyirlidir ve özellikle pretemlerde mortalitesi ve morbiditesi yüksektir (36, 37) yenidoğan sepsisine yol açan mikroorganizmalar Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3.Yenidoğanda sepsise yol açan mikroorganizmalar

Gram pozitif aerob bakteriler

- ✓ S.aureus
- ✓ Koagülaz negatif stafilokoklar
- ✓ B grubu streptokoklar
- ✓ C, A, G, D grubu streptokoklar
- ✓ Streptococcus viridans
- ✓ Streptococcus pneumoniae
- ✓ Neisseria meningitis

Gram negatif aerob bakteriler

- ✓ E. Coli
- ✓ Klebsiella türleri
- ✓ Pseudomonas aeruginosa
- ✓ Hemophilus influenza
- ✓ Salmonella türleri
- ✓ Sitrobakter türleri
- ✓ Gardnerella vaginalis

Anaerob bakteriler

- ✓ Bacterioides fragilis
- ✓ Clostridium perfringes
- ✓ Clostridium septicum
- ✓ Clostridium sordelli

Diğer

- ✓ Borrelia burgdorferi
 - ✓ Mantarlar
 - ✓ Virüsler
-

1.6. Patogenez

Konakçının enfeksiyonlara karşı sistemik inflamatuvar yanıtı olan sepsis, endojen mediatörlerin neden olduğu bir dizi klinik, hematolojik, enflamatuvar ve metabolik kaskattan meydana gelir. Bu yanıt sonucunda sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişen klinik tablo ortaya çıkar (38).

Fetüs gebelik boyunca, annede transplasental yolla bulaşabilecek bir sistemik enfeksiyon hastalığı veya asendan yolla bulaşabilecek bir genitoüriner sistem enfeksiyonu gelişmediği takdirde, membran rüptürü gelişene kadar steril bir ortamda bulunur ve yenidoğanın mikroorganizmalar ile karşılaşması genellikle membran rüptüründen sonra olur (6–8). Doğum kanalında çok sayıda farklı mikroorganizma (aerob ve anaerob bakteri, mikoplazma, klamidya, üreoplazma, maya, fungus ve virüs) bulunmasına rağmen erken yenidoğan sepsisinin ana etkeni aerob bakterilerdir (8, 22, 23).

Yenidoğan sepsisin patogenezi multifaktöriyel olup, intrauterin çevre, konağa ait faktörler, çevresel faktörler ve patojene ait özellikler patogeneizde rol oynar. Yenidoğanların hümmoral, fagositik ve hüccresel immunitesindeki immatürasyon sepsise yatkınlık sağlar. Ayrıca hipoksi, asidoz ve metabolik dengesizlikler neonatal konakçı savunmasını bozar. İmmun sistemin zayıf olması, yenidoğan sepsisini kolaylaştırıcı faktörlerin başında gelir. Fagositoz fonksiyonu her safhada azalmıştır, kemotaksis yeteneği zayıf olup, adhezyon, fagositoz, bakterisidal aktivite azalmıştır (8).

Normalde fetüs antenatal dönemde annenin genitoüriner sistem florasındaki mikroorganizmalardan sağlam zarlar aracılığı ile çok iyi korunmuştur. Ayrıca amniyotik sıvı içindeki lizozim, transferrin ve immunglobulinlerin özellikle E.coli gibi patojen bakteriler için bakteriyostatik özellikte olduğu gösterilmiştir (22, 39, 40). Fakat çeşitli savunma mekanizmalarına rağmen fetüs ve yenidoğana patojen mikroorganizmalar dört farklı yolla ulaşarak enfeksiyona neden olurlar.

1.6.1. Transplasental Yol

Maternal enfeksiyona yol açan enfeksiyon ajanları hematojen transplasental geçişle fetüsü gebeliğin herhangi bir döneminde enfekte edebilir. *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis* fetüse anne kan dolaşımından geçerek enfeksiyona yol açabilir. İnterauterin enfeksiyonlar düşük, ölü doğum, doğumsal malformasyonlar, intra uterin gelişme geriliği (IUGG), preterm doğum, nörolojik sekeller ve yenidoğan döneminde akut hastalık kliniği ile ortaya çıkan asemptomatik süregen enfeksiyonlarına neden olabilir (8, 27, 41).

1.6.2. Asendan Yol

Annenin genital traktusunda kolonize olan mikroorganizmalar, rüptüre membranlar yoluyla asendan olarak amniyona ve fetüse ulaşarak enfeksiyona yol açabilirler. Enfekte amniyotik sıvının aspirasyonu ya da yutulmasıyla fetüs enfekte olabilir (8, 42, 43).

1.6.3. Doğum sırasında enfeksiyon kazanma

Yenidoğan bebek, aerobik ve anaerobik organizmalarla kolonize olmuş doğum kanalında doğum sırasında karşılaşılarak kolonize olabilir. Ayrıca vajinal

sekresyonların aspirasyonu veya yutulması ile bir iki günlük aradan sonra bakteriyemi veya pnömoni gibi enfeksiyon bulguları ortaya çıkabilir. Doğumda canlandırma, özellikle de endotrekeal entübasyon, göbek kateteri yerleştirilmesi ya da her ikisini birden içermişse, bakteriyel enfeksiyon riskinde artışa neden olabilir. Bu durum, doğum sırasında enfeksiyonun varlığı veya resüsitasyonu ile ilişkili invaziv işlemler sırasında enfeksiyonun kazanılması ile açıklanmaktadır (8, 43–45).

1.6.4. Doğum sonrası enfeksiyon kazanma

Geç sepsis ve nozokomiyal sepsiste önem kazanan bu bulaş yolunda kaynak anne, aile üyeleri, hastane personeli veya kontamine malzemeler olabilir. Hospitalize yenidoğanlardaki postnatal enfeksiyonun en önemli kaynağı sağlık personelinin elleriyle olan kontaminasyondur (8, 43). Deri ve mukozalar mikroorganizmalar için doğal bir bariyerdir. Doğumdan sonra hastane veya ev koşullarında göbek, deri ve mukozalardan sistemik dolaşıma geçen bakteriler septisemi oluşturabilir (8, 46). Steril olmayan bir ortamda doğan yenidoğanlarda enfeksiyon gelişmesinde immun sistemdeki hem kalitatif hem de kantitatif eksiklik önemli rol oynar (8, 47).

Deri ve mukoza mikroorganizmalar için doğal bir bariyerdir. Enfeksiyona karşı ilk savunma ajanı olan deri bariyeri, yenidoğanda, özellikle prematürelde, elle temas, flaster, alkol ve betadin uygulamasıyla kolaylıkla zarar görebilen ince stratum corneum (doğumdaki gestasyon yaşına bağlı olarak 3–16 katmanlar) sebebiyle enfeksiyonlara yatkındır. Enfeksiyon nedenli yenidoğan ölümlerinin yaklaşık yarısı epidermal bariyer fonksiyonunun bozuk olduğu ilk haftada görülür (48, 49).

Prematüre bebeklerde kordon IgG seviyesi gebelik yaşı ile direk olarak orantılıdır. Anneden kazanılmış IgG seviyeleri doğumdan sonra hızla düşer. Diğer Ig türleri plasentadan geçmemesine rağmen, fetüs intrauterin enfeksiyona karşı IgA ve IgM üretebilir fakat yeterli düzeyde değildir. Pasif olarak geçen IgG antikorlarının yeterli konsantrasyonunda olması yenidoğanda koruma sağlar. Enterik gram (–) bakterilere karşı bakterisidal ve opsonik baskın IgM sınıfındadır. Genellikle yenidoğan bebekler E. Coli ve diğer entero bakterilere karşı antikor bağımlı korumaya sahip değildirler (8, 50). Anneden transplasental kompleman geçişi olmaz (8).

Yenidoğan bebeklerde nötrofil yetişkinlerin %20–30’u kadardır. Term ve preterm bebeklerde enfeksiyona karşı nötrofillerin kemotaksisi adhezyon, agregasyon ve deforme olma özellikleri azdır. Yenidoğanda natürel killer (NK) hücrelerinin sitotoksik aktivitesi yetişkinlere kıyasla azalmıştır (8, 50).

1.7. Klinik Özellikler

Yenidoğan sepsisinde semptom ve bulgular genellikle nonspesifiktir. Sepsis bulguları çok değişken olabilir. Genel durumu iyi olan bir yenidoğanda saptanan anormal bir bulgu sepsis belirtisi olabilir. Sepsis; kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, hematolojik, metabolik, nörolojik ve respiratuar hastalıklarla sıklıkla karışır (6, 10). Yenidoğanın aktivitesinin azalması, genel durum bozukluğu ve iyi emme ilk fark edilen bulgulardandır. En sık görülen bulgular ise letarji, vücut ısısı dengesizliği, abdominal distansiyon olup, apne, konvülziyon, hipotansiyon ve şoktur (50).

Nadiren bulgular bir sisteme özgü iken, sıklıkla multisistemik olarak karşımıza çıkmaktadır. Neonatal sepsis tuttuğu sisteme göre klinik bulgu verir (6, 10, 22, 51).

Erken ve geç sepsis bulguları olarak 2’ ye ayrılır.

1.7.1. Sepsisin erken bulgular:

1.7.1.1. İyi görünme (going off)

Öncelikle vital bulguların değerlendirilmesi gerekir. Bebeğin’’ iyi görünmesi’’ (going off) genellikle ilk belirtidir. Bebeğin hafif hipotonik oluşu, beslenmeyi reddetmesi ve rezidü kalması, irritabl veya tam tersine uyarılara yanıtız kalması, renginin soluk veya cutis marmoratus şeklinde olması, öncü belirtiler olarak ele alınabilir. Bu durum erken dönemde gelişen periferik vazokonstriksiyona bağlıdır.

1.7.1.2. Isı değişiklikleri

Yenidoğan döneminde ateş, infeksiyon için nonspesifik bir bulgudur. Yaşamın ilk 1–2 saati içinde oluşan ateş genellikle anneden kaynaklı ateştir (52). Bebeğin vücut ısısı 37.8°C’nin üzerinde olabileceği gibi, 36°C’nin altında da

bulunabilir veya tamamen normal olabilir. Yenidoğanlarda ateş ve enfeksiyon ilişkisi şu şekilde özetlenebilir. Term yenidoğanlarda ateşin yükselmesi çok nadirdir. Ateşin bir kez yüksek bulunması, enfeksiyon göstergesi olarak kabul edilmez. Ateşin 1 saat boyunca yüksek kalmasının enfeksiyona bağlı olma olasılığı yüksektir. Enfeksiyona ait diğer bulgular olmaksızın yalnızca ateşin yüksek olması, nadir bir bulgudur. Vücut ısısı ne kadar yüksekse ve ne kadar düşükse, klinik önemi o kadar fazladır.

Hipotansiyon gelişmeden önce septik şoku tanımlayabilmek için üç bulguya dikkat etmek gerekir. Bunlar şunlardır:

1–Isı değişiklikleri

2–Mental durum değişiklikleri (letarji ve yanıtızsızlık ile irritabilite veya durdurulamayan ağlamalar).

3–Periferik vazodilatasyon (sıcak şok) veya vazokonstriksiyon (soğuk şok). Sıcak şokta deri kızarıklık haldedir. Soğuk şokta isederi beneklenmiştir (mottling) veya mavimtraktr.

Bebeğin postürüne ve hangi pozisyonda rahat ettiğine dikkat edilmelidir. Prematüre bebeklerin normalde de, term bebeklere kıyasla ekstremiteleri daha flak ve ekstansiyon halindedir. Opistotonus nadir görülür ve eğer varsa menenjitini düşündürür.

Solunum sıkıntısı erken gelişen bulgulardandır. Bunun için bebek istirahat halinde iken gözlenmeli ve solunum hızı, ritmi, solunum eforu belirlenmelidir. Normalde solunumun rahat, fazla efor sarfetmeden, pasif şekilde olması gerekir. Bebekte siyanoz, takipne, inleme, burun kanadı solunumu, intercostal çekilmeler veya apne görülebilir. Yenidoğan bebeklerde apneik solunumun erken sepsisin en belirgin özelliklerinden biridir. Takipne Solunum hızının $>60-70/dk$ üzerinde olması sepsisin ilk non spesifik bulgusudur. Taşikardi kalp hızının $160/dk$ üzerinde olması, non spesifik olmasına karşın erken sepsisin sık belirtilerindendir.

Kapiller dolum zamanının 1–2 saniyeden uzun olması da sepsisi düşündürür. RDS klinik ve radyolojik olarak pnömoniden ayırd edilemez.

Yenidoğan döneminde ani gelişen sarılıklarda, başka bir bulgu olmasa bile enfeksiyon düşünmek yerinde olur. İlk 24 saat içinde gelişen sarılık anormal bir bulgudur ve sepsisli bebekleri üçte birinde bulunur. Sarılığın nedeni, bakteriyel endotoksinlerin karaciğere olan etkileri ve ve hemolizin artmasıdır (53, 54).

Hepatomegali, genellikle in utero başlayan sepsislerde bulunur. Ayrıca kalp yetersizliği, galaktozemi ve glikojen depo hastalığı gibi metabolik bozukluklarda da hepatomegali görülebilir. Yenidoğan sepsisinin belirlenmesinde splenomegali ve lenfadenopatinin yeri yoktur.

Gastrointestinal sistem enfeksiyonu bulunmasa bile, sepsisli yenidoğanlarda batın distansiyonu, kusma, regürjitasyon, hafif ishal ve ileus bulunabilir. Göbek ve çevresinde kızarıklık, şişme, akıntı veya kötü koku araştırılmalıdır. Karnın alt bölgesinde mesane distansiyonu gözlenebilir. Bu arada, bebeğin idrar ve dışkı yapım yapmadığı kontrol edilmeli, mümkünse idrar yapması gözlenmelidir.

Nörolojik olarak bebekler letarjik veya irritabl olabilirler. Sepsisli bebeklerde menenjit olmasa bile, jitters, hipotoni ve konvülziyonlar gözlenebilir. Fontanel gerginliği ve ense sertliği yenidoğanlarda çok nadirdir.

Peteşiler, sepsisin erken belirtisi olarak kabul edilirken, purpura, trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma geç dönemde ortaya çıkar. Kan alınma yerlerinden sızıntı tarzı kanama veya yaygın ekimozlar ve morluklar, dissemine intravasküler koagülasyona işaret edebilir.

Deri doğal ışık altında incelenmeli ve rengi, bütünlüğü ile döküntüleri değerlendirilmelidir. Sarılık sepsise işaret edebildiği gibi, solukluk da septik şokun belirtisi olabilir. Kül rengi deri, sepsiste ortaya çıkan metabolik asidozda görülebilir. Deri üzerinde abse, selülit, omfalit veya granülom gibi lezyonlar bulunabilir. Herpes simplex enfeksiyonlarında veziküller göze çarpar.

Artrit veya osteomyelit gelişen bebeklerde ilk bulgu ekstremitelerini hareket ettirememesi veya hareket sırasında ağlamasıdır. Şişme ve kızarıklık gibi bulgular daha sonra ortaya çıkar.

Menenjitin erken dönem bulguları sepsistekilerle aynıdır. Ancak irritabilitenin artması, bilinç değişiklikleri, tiz sesle ağlama, hipotermi ve tremorlar menenjitin öncü bulguları olabilir. Konvülziyon, menenjit olgularının %40–75’inde bulunur. Hemiparezi, gözlerde horizontal kayma ve sırasıyla yedinci, üçüncü ve altıncı kafa çiftlerine ait belirtiler görülebilir. Beyin abseleri erken dönemde pek belirti vermezler ancak geç dönemde kusma, fontanel gerginliği, baş çevresinde büyüme, kafatası suturlarında açılma gibi intrakranial basınç artışına bağlı bulgular ile hemiparazi ve fokal konvülziyon gibi fokal beyin bulguları gösterirler. Ense

sertliği yenidoğan döneminde görülebilen bir bulgu değildir ancak görülürse, çok anlamlıdır.

Kalp oskltaysonu sırasında kalp hızı, ritmi, varsa üfürümlerin özellikleri ve kalp tepesinin yeri saptanmalıdır. Konjenital kalp hastalığı yoksa kardiyak bulgular şiddetle sepsisi düşündürür.

Sepsise bağlı asidoz ve hipoksemi, pulmoner arter basıncını artırarak patent duktus arteriosusun (PDA) kapanmasını geciktirir. Ayrıca sepsis sırasında ortama salınan prostoglandinlerde duktusun açık kalmasını veya yeni kapanmış bir duktusun açılmasını sağlayabilir. PDA üfürümü en iyi sol üst sternal kenarda duyulur.

Akciğerlerin oskültasyonunda, ince raller, ronküsler veya wheezing duyulabilir. İnspirasyon sonunda duyulan ince raller veya solunum seslerinin duyulamaması, pnömoniye düşündürür.

Batın oskültasyonunda her dört kadranda dinlenmelidir. Yenidoğanlarda, dakikada 10–30 bağırsak sesi duyulması normaldir. Bağırsak seslerinin azalması sepsise bağlı paralitik ileusta görülebilen. Bağırsak seslerinin duyulamaması, NEK' e bağlı perforasyon ve peritonitte bulunabilir.

Femoral nabızlar mutlaka palpe edilmelidir. Femoral nabızlar yoğunluğu ve zamanlaması açısından brakial nabızlarla aynı düzeyde olmalıdır. Kapiller doluş zamanı, alt ekstremitede, renk soluncaya kadar bastırılması ile bakılır. Sıcak şokta kapiller doluş zamanı hızlı iken, 2 saniyeden daha uzun kapiller doluş zamanı, perfüzyon bozukluğunu gösterir. Perfüzyon bozukluğunda, deri soğuktur; bu soğukluğun başladığı bölgenin saptanması önemlidir. Kateter varsa, bunların çevresinde herhangi bir kızarıklık, şişlik, akıntı veya ağrı olup olmadığı saptanmalıdır.

1.7.2. Sepsisin geç bulguları

1.7.2.1. Solunum sistemi

Siyanoz, hırıltılı solunum, dispne yenidoğan akciğer hastalıklarının bulgusudur. Yaşamın ilk 4–6 saatinde görülüyorsa pnömoni olma ihtimali yüksektir.

1.7.2.2. Abdominal

Karın distansiyonunun artması, safralı veya fekaloid kusmalar, karın duvarında renk değişiklikleri ve sertleşmeler ile göbek çevresinin kızarması, ilerlemiş sepsis bulgusu olarak ele alınmalıdır.

1.7.2.3. Santral sinir sistemi

Tiz sesle ağlama, başın geriye atılması, fontanelin gerginleşmesi ve konvülsiyonların artması, menenjitin geç bulguları olarak kabul edilir. Bunlar bazen cerebitis ya da tromboembolitik olaylara doğru ilerleyebilir.

1.7.2.4. Hemorajik diatez

Peteşilerin artması ve kan alınan yerlerden kanamaların başlaması veya gastrointestinal sistem ve renal kanamaların bazen de pulmoner kanamaların ortaya çıkışı sepsisin geç bulgularındandır.

1.7.2.5. Sklerem

Sklerem, nonspesifik bir bulgu olmasına karşın sepsisin geç dönemlerinde ortaya çıkan ve prognozu kötü olan bir deri belirtisidir.

1.7.2.6. Psödoparalizi

Genellikle dudak çevresinde bozukluk oluşur, bazende kombine olarak bebek ağladığında oluşur, nadiren septik artrit ve menenjitin ipuçları olabilir.

1.8. Tanı

Mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan yenidoğan sepsisinin erken tanısı ve tedavisi büyük öneme sahiptir. Günümüzde sepsis tanısı için bir çok yöntem geliştirilmesine rağmen hala mikroorganizmanın vücut sıvılarından izolasyonu standart ve en spesifik yöntemdir (1, 55, 56). Alınan kültürlerde üreme en erken 24 saat içinde sonuçlandığı için yapılan çalışmalar sepsisin kesin tanısını birkaç saat içinde koyduracak sensivite ve spesifitesi yüksek bir test bulmaya yöneliktir. Ancak hala günümüzde bu şekilde bir test bulunmadığı için birçok değişik testin bir arada kullanılarak en kısa sürede tanıya gitmek hedeflenmektedir. Sepsisten şüphelenilen bir bebekte bir yandan kültürler alınırken bir yandan da tam kan sayımı, periferik

yayma, idrar tahlili, lomber ponksiyon yapılması ve akciğer grafisi çekilmesi gerekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Komitesi tarafından kültür (-) yada kan kültürü olmayan ancak klinik olarak sepsis düşünülen yenidoğanlara “klinik sepsis” tanımlaması yapılmıştır (57). Tanısı şüpheli olan olguların belirlenmesinde bazı skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. Laboratuvar bulgularının kombine olarak kullanıldığı skorlama sistemleri mevcuttur. Bu sistemlerden biri, özellikle riskli bebekler için kullanılan EMR’li yenidoğanlarda sepsis skorlamasıdır. Bu skorlama sistemine göre 3 ve üzerinde puan alan bebekler sepsis kabul edilerek tedavi başlanır (58, 59). EMR’li bebeklerde skorlama Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. EMR’li bebeklerde skorlama

Puan	0	1	2
Gebelik haftası	>37 hafta	34–37 hafta	<34 hafta
APGAR skoru	>7	5–7	<5
Annede korioamnionit veya bebekte midede lokosit	yok	var	
EMR süresi		1 gün	2 gün

Toplam puan 3 ve üzeri ise tam kan sayımı, periferik yayma yapılır, C–reaktif protein (CRP), kan kültürü alınır.

–Erken sepsis tedavisi başlanır.

–Antibiyotik başlanan bebeklerde 6. saatte akciğer grafisi çekilir.

Ampirik başlanan antibiyotiğe 2–3 gün devam edilir ve daha sonra tekrar değerlendirilir.

Sepsis olgularına klinik yaklaşım sağlayan yöntemlerden biri olan “Töllner sepsis skorlama sistemi”dir. Bu skorlama sistemine göre; 5 puan altı (0–4) sepsis şüphesi olmayan yenidoğanları, 5–10 puan sepsis şüphesini, 10 puan üzeri ise olası sepsise işaret eder (60). Töllner skorlama sistemi Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Töller skorlama sistemi

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Orta	Belirgin	
Bradikardi	Yok	Var		
Apne	Yok	Var		
Respiratuar distres	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	> 4 cm		
GIS bulgusu	Yok	Var		
Lökosit sayısı	Normal	Lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok		Var	
Metabolik asidoz (pH)	Normal	>7.2	< 7.2	

Sepsis tanısı için bir patojenin vücut sıvılarından izolasyonu, standart ve spesifik yöntemdir.

1.8.1. Spesifik Tanısal Laboratuvar Testler

1.8.1.1. Kan kültürü

Sepsis tanısında “Altın standart”, bir veya daha fazla kan kültüründe bir patojen mikroorganizmanın (bakteri veya fungus) üretilmesidir (22, 23, 61).

Bu nedenle, olası sepsis tanısı ile antibiyotik kullanımına başlanmadan önce, mutlaka kan kültürü için örnek alınmalıdır.

Yenidoğan sepsisinde kan kültürü üremelerinde ve tanıda önemli noktalar şunlardır:

1) Kan kültür örnekleri, kolonizasyon ve kontaminasyon riskini azaltmak için, katı sterilite kurallarına uyularak periferik damarlardan alınmalıdır. Göbek arter ve veni (kateter ile), femoral damarlar ve topuktan alınan kapiller kan örnekleri ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır.

2) Alınacak kan miktarı önemlidir. Minimum olarak 0.5 ml alınması önerilmekte, ancak 1 ml ve daha fazla miktarda alındığında kan kültürünün duyarlılığı artmaktadır.

3) Tek başına kateterden alınan örnekler sepsisi, kateter ilişkili sepsisi ya da kontaminasyonu ayırt etmekte yetersizdir. Bu nedenle, eş zamanlı olarak hem kateter içinden hem de periferik damardan örnek alınmalıdır.

4) İlk 48 saatte elde edilen pozitif kültür sonuçları için verilen oranlar % 54, 7–98 arasında değişmektedir (62).

5) Kan kültüründe üretilen mikroorganizmaya ait, koloni sayısı, kontaminasyon ile gerçek enfeksiyon ayırımında yardımcı olsa da, KNS'un etken olduğu sepsis olgularında koloni sayısı düşük olarak bulunmuştur. Bu nedenle, kontaminasyon ayırımında koloni sayısı, güvenli bir metod değildir (63).

6) Aynı hastada farklı bölgelerden alınan birden fazla kan örneklerinde aynı mikroorganizmanın üremesi, enfeksiyon ile kontaminasyonun ayırımında çok daha güvenilir kabul edilmektedir.

7) İntrapartum antibiyotik kullanımı kültürde üreme oranını azaltmaktadır.

Kan kültürü alınması önerilerinin özellikle prematüre yenidoğanlarda gerçekleştirilmesi çok güçtür. Tanı için yapılan laboratuvar incelemeleri, gerekenden fazla girişime sebep olduğu takdirde amaçlanan fayda zarara dönüşebilmektedir.

Dolayısıyla, yapılması gereken, en az zarar ile en duyarlı sonucu verecek kan kültürü yönetimini kullanmaktır. Bu nedenlerle yenidoğan sepsisinde pozitif kan kültürü tanı koydurur ancak negatif kan kültürü sepsis tanısını ekarte ettirmez (64).

1.8.1.2. BOS (Beyin omurilik sıvısı) incelenmesi ve kültürü

Genel olarak sepsisli yenidoğan bebeklerin %20–25'inde sepsise menenjit eşlik eder. Bu nedenle erken, geç veya çok geç başlangıçlı yenidoğan sepsisinden şüphelenilen tüm bebeklere (kan kültürü pozitif olsun veya olmasın) LP (lomber ponksiyon) yapıp, BOS incelenmesi ve kültürü yapılması tartışmalıdır. Bunun için LP, kan kültürü pozitif, sepsis kliniği olan ve/veya menenjit bulguları (letarji, konvulziyon, apne, fontanel bombeliği, hipohipertoni) olanlara yapılmalıdır. BOS'ta hücre sayımı, hücre tipi tayini, biyokimyasal incelemeler, gram ve Wright boyama yapılır, kültür alınır. Menenjit tanısı: mikroorganizmanın BOS kültüründe üretilmesi,

BOS'ta lokosit sayısının 20'nin üzerinde ve polimorf nuveli lokosit (PMNL) hakimiyeti olması, BOS gramda bakterinin saptanması ve hipoglikoraji (BOS glukozunun 40 mg/dl'nin altında ve ya BOS glukozunun kan glukozunun %50'sinin altında olması) gibi kriterlerinden en az ikisinin pozitif saptanması ile konulur (65).

Beyin omurilik sıvısının kültürü menenjit tanısında güvenilirdir. Çünkü kana göre bakteriyel yoğunluk daha fazla, engelleyici proteinler daha azdır ve kültürler 72 saat içinde sonuçlanır. Ancak kültür–negatif menenjit; antibiyotik alanlarda, beyin absesinde veya *Mycobacterium hominis*, *U. urealyticum* gibi atipik etken varlığında ve virus (*Enterovirus*, *Herpes simplex virus* (HSV)) enfeksiyonlarında görülebilir

1.8.1.3. İdrar kültürü

Anatomik bir yatkınlık yok ise, erken yenidoğan sepsisinde idrar kültüründe üreme oranı düşüktür. Ancak, geö yenidoğan sepsisinde, fokal enfeksiyon odağı olarak mutlaka idrar yolu enfeksiyonu araştırılmalıdır. Torba ile alınan idrar kontaminasyona açık olduğu için sonuçlarına fazla güvenilmemelidir. İdrar kültürü örneği, kontaminasyon riskini ve tetkik tekrarını azaltmak için, suprapubik aspirasyon tekniği ya da kateter ile steril şartlarda alınmalıdır (66).

1.8.1.4. Trakeal aspirasyon kültürü

Trakeal aspirat kültürleri entube bebeklerde pnomoniye düşündüren klinik tablo varsa veya sekresyonların miktarı ve özelliğinde değişiklik olursa alınmalıdır. Ventile edilen bebek septik ise kan kültürü ile benzer mikroorganizma yakalama şansı yüksektir (66).

1.8.1.5. Diğer kültürler

Hastanın klinik bulguları ve yapılan fizik muayenesine göre kültür alınmalıdır. Yüzeysel sürüntü kültürlerinin kolonizasyon hakkında bilgi verebilmelerine rağmen, yenidoğan sepsisi tanısındaki değerleri sınırlıdır. Eklem enfeksiyonu şüphesi varsa eklem aspirasyonu yapılabilir. Doğumdan hemen sonra alınan mide aspirat kültürleri amnion sıvısının enfeksiyonunu gösterse de yenidoğan sepsisini göstermez. Dış kulak yolu ve göbek çevresinden alınan kültürlerde üreme olması ise ancak anne kaynaklı enfeksiyonu düşündürür

1.8.1.6. Bakteriyel antijenlerin tayini

Grup B streptokok, *eisseria meningitidis*, *H.influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* için testler geliştirilmiştir. Vücut sıvılarında bakteri hücre duvarı veya kapsüler karbonhidrat antijenlerini gösterilmesini sağlar. Bu amaçla counter immunoelektroforez ve lateks aglutinasyon testleri kullanılır. GBS antijeni saptama dışında yenidoğan pratiğinde kullanımları sınırlıdır. Kan kültürü kadar duyarlı olmamaları ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmeleri sebebiyle de fazla kullanılmamaktadırlar. Bu nedenle bu test tanımlayıcı bir diagnostik test olma kriterlerini karşılayamamaktadır (67).

1.8.2. Nonspesifik yardımcı testler

Tarama testleri enfeksiyon olasılığını vurgulamak için başvuru alan yardımcı tetkiklerdir. Yenidoğan sepsisi, sıklığı düşük olmasına rağmen tedavi edilmediği takdirde mortalitesi oldukça yüksektir. Bu nedenle yapılan testlerin hiçbir olguyu atlamayacak şekilde yüksek duyarlılığa sahip olması ve hastalığın olmadığı durumlarda ise sepsisin tamamen dışlanması için yüksek negatif tahmin değerine sahip olması gerekir.

Ancak günümüzde birçok test bulunmasına rağmen hiç biri enfeksiyonu tanımlamak için yeterli duyarlılığa sahip değildir (23, 55, 68). Bu da sonuç olarak tanı koymak ve tedaviye başlamak için klinik değerlendirmenin klinisyen tarafından ayrıntılı bir şekilde yapılması sonucunu doğurur. Yapılan bu testler hastaya antibiyotik tedavisinin başlanması, devamı ve kesilmesi açısından da bize yardımcı olmaktadır (23, 55, 61).

1.8.2.1. Hematolojik parametreler

1.8.2.1.1. Lökosit sayısı

Sepsis tanısında lökosit sayısı ve lökosit oranları sık kullanılan yöntemlerden biri olmasına rağmen yenidoğanda kullanımı sınırlıdır. Sepsisli yenidoğanda lökositoz görülebildiği gibi lökopenisinde görülmesi, yaşamın ilk günlerinde lökosit sayısının değişkenlik göstermesi tanıdaki önemini azaltmaktadır. Bazen enfeksiyon dışı nedenler de hematolojik parametrelerde değişikliklere yol açabilir. Annede hipertansiyon, preeklamsi, perinatal asfiksi, intraventricüler kanama, pnomotoraks,

konvulziyon, mekonyum aspirasyonu, uzamış ağlama durumlarında lökosit sayısında değişikliğe nötrofil veya nötropeniye neden olabilir

(69).

Yapılan birçok çalışma yenidoğan sepsisinde total lökosit sayısının üst sınırını 30000–40000/mm³ kabul etmesine rağmen literatürde, lökosit sayısının değerli olduğuna dair çok az kanıt mevcuttur (55). Sepsis tanısı alan hastaların yaklaşık 1/3'ünde beyaz küre sayısının normal bulunması sepsisin erken döneminde total beyaz küre sayısının güvenilir olmadığı sonucunu çıkarmıştır (70, 71). Total nötrofil sayısı, lökosit sayısına göre daha değerlidir.

Doğumda total nötrofil sayısının alt sınırı 1750/mm³ iken, 12 saate ulaştığımızda bu alt sınır 7200/mm³ ulaşmakta. Ancak 72. saate gelindiğinde bu alt sınır yeniden 1750/mm³ sınırına inmektedir. Bundan dolayı ilk 48 saatte sepsis tanısında nötropeni önemli iken daha sonraki dönemde ise hem nötrofil hem de nötropeni enfeksiyon için önemlidir (19).

Diğer önemli bir parametre total immatur nötrofil (band) sayısıdır. Enfeksiyona sekonder olarak kemik iliğinde yapım arttığı için periferde genç hücre sayısında artış beklenir. Ancak bu cevap gecikmeli olarak olduğu için sepsisin erken tanısında kullanılmaz. Enfekte olmayan yenidoğanda total immatur nötrofil sayısı yükselmediği için band sayısının artması durumunda bakteri yeminin ayrıntılı olarak araştırılması gerekmektedir.

Sepsis tanısında immatur nötrofillerin total nötrofillere oranında kullanılmaktadır. Bu oran enfekte olmayan yenidoğanda ilk gün 0.16, sonra 0.12, pretermelerde biraz daha yüksek saptanmıştır. Genel olarak I/T oranı 0.2'nin üstü anormal olarak değerlendirilir. I/T oranı stresli doğum eylemi ve oksitoksin kullanımı durumlarında artabildiğinden kullanımı sınırlıdır (27).

Sepsis tanısı koymak için mevcut yukarıdaki parametrelere ek olarak lökositteki dejeneratif değişiklikler (toksik granulasyon, vakuolizasyon, dohle cisimcikleri) ve trombositopeni kullanılarak Rodwell ve arkadaşları tarafından bir skorlama sistemi oluşturulmuştur. Burada her parametre için 1 puan verilmekte ve mevcut puanın 3 veya üzerinde olması sepsis olarak değerlendirilir. Rodwell skorlama sistemi tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Rodwell sepsis skorumlama sistemi

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

1.8.2.1.2. Trombosit sayısı

Trombositopeni, konjenital viral enfeksiyonlarda görülebildiği gibi postnatal kazanılmış enfeksiyonlar sonucunda gelişebilir. TORCH, sifilis, HIV ve parvovirus B19 gibi ajanlarla ortaya çıktığı için yenidoğan sepsisinin özgün olmayan geç bir bulgusudur. Yapılan çalışmalar trombositopeninin viral enfeksiyonlardan çok bakteriyel enfeksiyonlar sonrası geliştiğini ortaya koymuştur (72, 73).

Trombositopeni (ilk 10 günde trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$, daha sonraki günlerde ise $150.000/\text{mm}^3$ altında olması) sepsis olduğu düşünülen yenidoğanların %10–60 ‘da bulunmuştur (59).

Mekonyum aspirasyonu, Exchange, mekanik ventilasyon, asfiksi ve umbikal kateterizasyon gibi sepsise yol açan durumlarda kültür negatif olsa bile sepsis olmaksızın tek başına trombositopeni görülebilir. Bu nedenle trombosit sayısı sepsis tanısında çok güvenilir değildir (74).

1.8.2.2. Akut faz reaktanları

Karaciğer hücrelerinin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden akut faz reaktanlarının artması için belirli bir süre geçmesi gerekir (23). Özellikle IL–1 beta, IL–6 ve TNF– α vasıtası ile sentezlenmektedir. 4–5. haftadan itibaren fetüs tarafından yapılmaya başlanır (75, 76).

Akut faz reaktanları enfeksiyon travma veya hücrel hasar sonucu karaciğerden sentezlenen proteinlerdir. Bunlar arasında C–Reaktif protein (CRP),

fibrinojen, fibronektin, haptoglobulin, prokalsitonin (PCT), Serum Amiloid A (SAA), alfa 1 asit glikoprotein, C3 kompleman sayılabilir.

Yukarıda sayılan her bir akut faz reaktanının plazma yarılama ömürleri ve enflamasyona yanıt hızları birbirinden farklıdır. Serum düzeyi ilk artan akut faz reaktanları CRP ve serum amiloid A'dır (23). Ancak bulunan yüksek değerlerin enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olup olmadığının tespit edilmesi zordur.

1.8.2.2.1. C–reaktif protein (CRP)

Birbirine benzer 5 alt birimin bir araya gelmesiyle oluşan 120.000 dalton ağırlıklı bir glikoproteindir. S.pneumoniae'nin C polisakkaridi ile birleştiğinde çöken bir globulindir. Sıklıkla doku hasarı ile birlikte bulunduğundan, hasarlı dokulardan veya mikroorganizmalardan açığa çıkan toksik maddeleri taşıyan bir protein olduğuna inanılır.

C–Reaktif protein, plasentadan hemen hemen hiç geçmez. CRP, kantitatif veya semi–kantitatif yöntemlerle ölçülebilirse de kantitatif yöntemler, takip kolaylığı sağlaması açısından önemlidir. Yenidoğanlardaki normal düzeyi 1 mg/dl altındadır. Ancak enfeksiyon tanısını koymada 1 mg/dl eşik değerinin pozitif prediktif değeri düşük iken, negatif prediktif değeri yüksektir. CRP' nin 5 mg/dl üzerinde olduğu durumlarda ise pozitif prediktif değeri çok daha fazladır (70). Enfeksiyöz olayın başlamasından sonra CRP' nin yükselmesi 10–12 saati bulur ve en yüksek düzeyine 60. Saatte ulaşır. CRP akut faz yanıtı sırasında 1000 kat artabilir. Serumdaki yarı ömrü 5–7 saattir. Tedaviye başlanmasıyla birlikte CRP düzeyleri düşmeye başlar ve bu düşüş tedavinin etkinliğinin izlenmesi nde kullanılabilir. İlk 12 saatte ortaya çıkan erken sepsis ve GBS enfeksiyonlarında CRP'nin yükselmediği gözlenmiştir. Buna karşılık erken membran rüptürü ve korioamnioniti olan annelerin bebeklerinde, fetal asfiksi, Respiratuar distress sendromu (RDS) ve Mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) olan bebeklerde CRP' nin normalin 10 katına kadar yükselebildiği görülür. Bakteriyel olmayan enfeksiyonlarda CRP yüksek veya alçak bulunabilir. Yüzeysel deri enfeksiyonları CRP yükselmesine yol açmazken, selülit veya abselerde CRP yüksek bulunur. Prematüre doğan bebeklerde CRP, daha sonra doğan bebeklere göre kıyasla daha yavaş yükselir. Ancak burada, bu bebeklerdeki etyolojik ajanın farklı

oluşu veya bu bebeklerde erken antibiyotik tedavisinin başlanması gibi bazı faktörler yanında, immünsistemin gelişmesini de göz önüne almak gerekir (77).

Enfeksiyonun başlangıç döneminde CRP yavaş arttığı için pozitif tahmin değeri düşüktür ve bu nedenle sepsis tanısı için tek başına kullanılmamalıdır. Ancak sepsis taramasında diğer bazı testlerle birlikte kullanıldığında anlamlı olabilir. Yenidoğan enfeksiyonlarında CRP, Spesifik fakat geç bir belirteç olarak ele alınmalıdır. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve antibiyotik tedavisinin sonlandırılması kararının verilmesinde CRP faydalı ve güvenilir bir kriterdir. Diğer yandan CRP mekonyum aspirasyon sendromu, doku nekrozu, aşılama ve cerrahi gibi durumlarda da pozitif bulunabilir. Yeni bir yöntem olan ve şimdiye kadar kalp hastalıklarının tanısında kullanılan yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) tayini de yenidoğan sepsisinin erken tanısında CRP'ye göre daha duyarlı ve özgül sonuçlar vermektedir (41).

1.8.2.2.2. Prokalsitonin (PCT)

Kalsitoninin öncü molekülü olan 116 aminoasitlik peptid molekülüdür. Ancak kandaki düzeyi, kalsitoninden bağımsızdır. Endotoksinin kana karışmasından 3–4 saat sonra hızla artar ve 24 saat yüksek kalır. PCT, 2–3 gün sonra normal düzeyine iner. Sağlıklı kişilerin serumlarında prokalsitonin gösterilemez. PCT' nin enfeksiyon ve SIRS sırasında nörotransmisyon, immunomodülasyon ve vasküler kontrolde rol aldığı düşünülmektedir. Çok az bir kanla hızlı bir şekilde yapılan bu test, sepsis tanısı koymada ve şüpheli durumlarda antibiyotik başlama kararı vermede kullanılabilir. Duyarlık ve özgüllüğü çok yüksek (%87–%100) bulunmuştur. Düzeyi hastalığın şiddeti ve ölüm ile ilişkilidir. Hastalığın ağırlığını belirlemede, tedaviyi izlemede ve prognozu tahmin etmede de PCT yararlıdır. Ancak bazen negatif olgular bulunabilir. RDS, akut akciğer hasarı, hemodinamik yetersizlik, ağır travma durumlarında da çok yüksek düzeyler saptanabilir (78). İntrapartum antibiyotikler, umbilikal kordonda PCT düzeyini azaltırken, Postnatal antibiyotikler de PCT düzeyini, CRP' den çok daha hızlı bir şekilde azaltır.

Prokalsitonin üretim yeri ve metabolizması bilinmemekle beraber, monositlerde ve hepatositlerde yapıldığı düşünülmektedir. PCT'nin sitokin mi, hormon mu, akut faz proteinimi olduğu belli değildir çünkü hepsine ait belli

özellikleri bulunmaktadır. Bakteryel endotoksinle karşılaştıktan 4 saat sonra serumda yükselmeye başlar, 6–8 saatte zirveye ulaşır ve en az 24 saat bu düzeyde kalır. Yarı ömrü 25–30 saattir. Serum konsantrasyonu gestasyonel yaşla ilişkili değildir. Enfekte olmayan yenidoğanlarda doğumdan hemen sonra PCT düzeyleri düşüktür ancak 21–24. saatlerde hızla yükselir ve 48. Saatte tekrar düşer. Bu fizyolojik olayın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, gastrointestinal kanaldaki bakteri kolonizasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

1.8.2.2.3. Haptoglobulin

Haptoglobulin serumdaki serbest hemoglobini bağlayan ve retiküloendotelial sisteme bağlayan bir proteindir. Sepsisli bebeklerde haptoglobulin yükseldiğine dair bilgiler bulunmasına rağmen sonuçlar tam güvenilir olmadığından sepsis erken tanısında haptoglobulinin kullanımı önerilmez.

1.8.2.2.4. Orosomukoid

Alfa–1 asit glikoprotein olarak da bilinen, orosomukoid lenfosit, monosit, nötrofiller ve hepatositler tarafından sentezlenir ve lökositlerin membran proteinlerinin önemli bir kısmını oluşturur. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Prematüre bebeklerin kordon kanında term bebeklere nazaran daha düşük olmasına rağmen doğumdan sonra preterm bebeklerde daha hızlı yükselir. Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların fazla olmasından dolayı sepsis tanısındaki değeri sınırlıdır ancak tedavinin etkinliğinin izlenmesinde faydalı olabilir. Fakat yarı ömrü uzun olduğu için tedavinin izlenmesindeki yeride tartışmalıdır ve bununla klinik kullanıma uygun değildir

1.8.2.2.5. Eritrosit sedimentasyon hızı

Akut faz reaktanlarındaki değişiklikleri yansıtan bir yöntemdir. Yenidoğanlarda kullanılan sedimentasyon yöntemi, klasik Wintrobe yöntemi ile uygunluk gösterir. Yenidoğanlarda ilk 14 gündeki normal sedimentasyon değerleri bebeğin yaşına 3 eklenmesi ile bulunabilir. Sedimentasyon hızı yaş, cinsiyet ve tartıdan etkilenmez ancak hematokrit ile ters orantılıdır. RDS; aspirasyon, pnömonisi ve yüzeysel enfeksiyonlarda sedimentasyon etkilenmez veya çok az artar. Coombs pozitif hemolitik anemi ve hiperbilirubinemi de ise sedimentasyon artar. Bakteriyel

enfeksiyonlarda sedimantasyon hızı sıklıkla artmasına rağmen bu artış geç dönemde meydana gelebileceği için, erken tanı için kullanılmaz. Öte yandan iyileşen hastalarda bile, sedimantasyon uzun süre yüksek kalabilir ve bu nedenle tedavinin değerlendirilmesinde kullanımı uygun değildir

1.8.2.2.6. Fibronektin

Yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein olan fibronektin, karaciğer ve endotelial hücrelerde yapılır, hücre yüzeyi, plazma ve diğer vücut sıvılarında bulunur ve mikrovasküler bütünlüğün korunmasında, hemostaz ve yara iyileşmesinde bir çimento gibi görev yapar. Ayrıca, embriyogenezde, makrofaj ve nötrofillerin fagositozunu artırmada rol alır ve opsonin olarak da fonksiyon görür. Gestasyon yaşı arttıkça fetüsdeki fibronektin düzeyide düşer. Enfeksiyon düzeldikçe, fibronektin hızlı bir şekilde artar. Fibronektin, enfeksiyonun yanı sıra asfiksi, RDS ve BPD ‘ de azalır.

1.8.2.2.7. Serum amiloid A (SAA)

İnterlökin-1 ve TNF- α tarafından yapımı uyarılan SAA primer olarak karaciğerden sentezlenmektedir. Sekonder amiloidozda görülen amiloid fibrillerin serumdaki prekürsoru olarak kabul edilirler (79, 80). Bakteriyal ve viral enfeksiyonlarda, klinik bulgular ortaya çıkmadan 2 gün öncesinde serumda artmaya başlar.

Yenidoğan ve erişkindeki serum seviyesi aynıdır. Ancak yenidoğanda özellikle SAA-1 α izoformu artmaktadır. SAA genetiği ve biyokimyası hakkında yeterince bilgiye sahip olursa bile görevleri halen tam olarak bilinmemektedir. İnflamatuar hastalıkların pek çoğunda SAA seviyesi yükselmektedir, enfeksiyonlarda ise bazal seviyenin 1000 katına kadar yükselebilir (normali: 1-5 μ g/ml) (81).

1.8.2.3. Sitokinler

Çeşitli yaş gruplarında sepsisin etiopatogenezine yönelik yapılan çalışmalarda, bakterinin konak hücreye girmesinden itibaren immun mekanizmaların devreye girdiği ve çok sayıda sitokin ve enflamasyon mediyatorlerinin rol aldığı gösterilmiştir (82).

Artmış sitokin seviyesi inflamatuvar süreçlere karşı oluşan primer konakçı cevabıdır. Sitokinler makrofajlar, lenfosit ve endotelial hücrelerden salınan glikoproteinlerdir. Yarılanma ömürleri kısadır. Sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) gelişiminde proinflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α , IFN- γ) ile antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10) arasındaki denge, klinik belirtilerin ortaya çıkmasında çok önemlidir. Proinflamatuvar sitokinler, eksojen patojenlere karşı etkili bir savunma yapmakla görevlidirler. Ancak aşırı üretimleri zararlı olabilir ve doku hasarı yapabilir. Antiinflamatuvar sitokinler ise, inflamatuvar süreci azaltıcı ve homeostasisi tekrar sağlayıcı özelliklere sahiptir ancak fazla üretilmeleri, immün fonksiyonların bozulmasıyla sonuçlanır. Bu nedenle, IL-10'un sürekli yüksek bulunması veya IL-10/TNF- α oranının yüksek olması, kötü prognoz işareti olarak kabul edilebilir. IL-6/IL-10 oranının yüksek olması da kötü prognoz işaretidir ve şok, multiorgan yetersizliği ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur (39).

Sitokinlerin (özellikle IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8) ve bunlarla ilişkili reseptörlerin artışı ile sepsis arasında ilişki tam olarak kurulamamış ve bu sitokinlerin sepsis dışı birçok hastalıkta ciddi olarak artış gösterdiği belirlenmiştir. TNF- α , IL-1, IL-6 sepsiste akut faz cevabının major mediatorleridir

1.8.2.3.1. Tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α)

Kaşektin olarakta bilinen TNF alfa T hücresi, makrofaj, naturel killer Kaşektin olarakta bilinen TNF alfa T hücresi, makrofaj, naturel killer hücrelerinin lipopolisakkaritle uyarılması ile salgılanmakta. İnflamatuvar cevabın önemli bir mediatoru olmakla beraber diğer mediatorleride uyarır. IL-2 yi uyararak T hücresinin proliferasyonunu artırır.

Enfekte olan yenidoğanların yaklaşık %30'da dolaşımda tespit edilmiştir. Bu düşüklüğün nedeni olarakta yarılanma ömrünün kısa olması ve dolaşımda çabuk kaybolmasıyla açıklanmıştır (83). Yapılan birçok hayvan deneylerinde hipotansiyon, asidoz, kapiller sızıntı, akciğer ödemi, akciğer ve böbrekte hemorajik lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir (84). TNF- α antikorlarının ise oluşan bu etkilere karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir. TNF- α 'nın sepsis ve septik şoktaki rolünü araştıran birçok çalışma yapılmıştır.

1.8.2.3.2. İnterlökin-6 (IL-6)

Doku hasarı ve inflamasyona cevap olarak monosit, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi hücreler tarafından salınan bir sitokindir.

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 karaciğerde CRP, fibrinojen, SAA gibi akut faz reaktanların sentezinde, T hücre proliferasyonunda ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasında rol oynar. IL-6'nın en önemli biyolojik etkinliği, B lenfosit maturasyonunu stimule etmesidir. IL-6'nın etkisiyle B lenfositler, immunglobulin sentezleyebilen olgun plazma hücrelerine farklılaşırlar.

İnterlökin-6 hem intrauterin hemde postnatal sepsiste artmaktadır. Amnion sıvıdaki artış korioamnionit lehine yorumlanırken kordon kanındaki artışı ise intrauterin enfeksiyonu gösterir. Doğumdan sonra konjenital pnömoni, sepsis, NEK veya evre 3-4 İntra Kranial Kanama (İKK) gelişen yenidoğanlarda da kordon kanında IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Kandaki seviyesinin 1000 pg/ml'den yüksek olması organ disfonksiyonu ve kötü prognoz ile yakından ilişkilidir.

1.8.2.3.3. İnterlökin-8 (IL-8)

Enfeksiyona cevap olarak monosit, makrofaj ve endotel hücreleri tarafından salgılanmakta. Birçok özelliği ile IL-6'ya benzer. Serum seviyesi gestasyon yaşından ve postnatal yaşından bağımsızdır. En önemli fonksiyonu nötrofil aktive etmek ve kemotaksisidir. IL-8 sentezi IL-1, TNF, lipopolisakkaritler ve viruslar tarafından indüklenir. CRP ile birlikte sepsis tanısında kullanıldığında sensitivitesi yüksektir. Erken ve geç sepsiste yüksek bulunur.

1.8.2.3.4. Hücre Yüzey Antijenleri

Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında aktive lökositlerde CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonu artar.

CD11b: B2 integrin adezyon molekülünün a alt ünitelerinden birisidir. CD11b aktif olmayan nötrofillerin yüzeyinde düşük konsantrasyondadır. Ancak, nötrofillerin mikrobiyal ürünler ile temasını izleyen birkaç dakika içerisinde ekspresyonu belirgin olarak artabildiğinden CD11b' nin erken uyarı belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (61).

CD64: Lökosit yüzey antijeni, monosit ve makrofajlara yüksek afinitesi olan CD64 ün büyük bir kısmı monosit ve makrofajlardan, küçük bir kısmı bakteriyel enfeksiyon sırasında nonaktive nötrofillerden üretilir (85) . CD64 neonatal sepsiste yüksek spesifik indikatör göstergesidir (86) . Patojenlerin fagositozu ve hücre içinde öldürülmesinde rol alır.CD64 hem erken hem geç sepsis tanısında önemlidir (61). Pretermlerdeki CD64 yanıtı term bebeklerle aynıdır.

CD14:CD14'ün soluble formu da sepsisin erken tanısında yüksek duyarlık ve özgülüğe sahiptir. CD14, sitokin sentezi için önemli bir mediatördür. TNF- α 'dan daha erken aktive olmaktadır. Sepsis'te CD14 seviyeleri yükselmekte olup, gram (-) mikroorganizmalarla oluşan sepsiste daha duyarlı olduğu bulunmuştur.

Koloni stimulan faktör (CSF): Doğumdan sonraki 7–12.saatlerde granulosit koloni stimulan faktör (G-CSF) en üst düzeye ulaşır. Sepsisli bebeklerde bu maksimal düzey daha da yüksektir. Cut off değeri 120 pg/ ml'dir. Kültür pozitif neonatal sepsiste %95 sensitivite, %73 spesiviteye sahiptir.

1.8.2.3 5. Moleküler genetik

Son yıllarda erken ve geç sepsis tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile bakteriyel 16S ribozomal ribonükleik asit (rRNA) gen tayininin yararlı olabileceği bildirilmektedir (10, 56, 87). Bu teknolojinin çok fazla duyarlılığa sahip olduğu (%100) bildirilmiştir ve preterm doğumun olumsuz patogenezinde yaygın olarak bulunan amniyotik sıvıdaki potansiyel patojenleri tespit etmek için kullanılan hızlı bir yöntemdir (9). Yapılan bir çalışmada %100 sensitivite ve %95, 6 spesivite ile yenidoğan sepsisinin erken tanısından faydalı ve kan kültüründe üstün olduğu bildirilmiştir (88).

1.8.2.3.6–Radyoloji

Akciğer grafisi RDS veya apneli vakalarda çekilmelidir. Abdominal grafi NEC'in tanısında çekilmelidir (9).

1.9. Ayrıcı Tanı

Yenidoğan sepsisinin ayrıcı tanısı kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, hematolojik, metabolik, nörolojik ve solunum yolu hastalıkları ile yapılmalıdır. Bu hastalıkların bazıları aşağıda sıralanmıştır.

1.9.1. Gastrointestinal hastalıklar

Spontan gastrointestinal perforasyon, gastrointestinal sistemin yapısal anomalileri, nekrotizan enterokolit

1.9.2. Kalp hastalıkları

Konjenital kalp hastalıkları, persistan pulmoner hipertansiyon, miyokardit.

1.9.3. Solunum yolu hastalıkları

Respiratuar distress sendromu (RDS), aspirasyon pnömonisi, akciğer hipoplazisi, trakeoözefagial fistül, yenidoğanın geçici takipnesi.

1.9.4. Nörolojik hastalıklar

İntrakranial kanama, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), annenin ilaç bağımlılığı.

1.9.5. Hematolojik hastalıklar: İmmün trombositopeni, immün nötropeni, ağır anemi, maligniteler (konjenital lösemi), herediter kanama diyatezleri, purpura fulminans, adrenal kanama

1.9.6. Metabolik hastalıklar

Doğuştan metabolizma hastalıkları (üre siklus defektleri, organik asidemiler, galaktozemi), hipoglisemi, adrenal yetmezlik

1.10. Tedavi

Klinik belirti ve bulguları sepsis düşündüren bir yenidoğan bebekte tanıya yönelik incelemeler yapıldıktan ve kan kültürü ve diğer kültürler alındıktan sonra hemen intravenöz yolla ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Ciddi bakteriyel enfeksiyon gelişme riski taşıyan ancak henüz asemptomatik olan bir yenidoğan bebeğe (örneğin koryoamnionitli bir annenin bebeği) kültür sonuçları beklenirken tarama testleri anormal bulunduğu anda ampirik antibiyotik tedavisi başlanması gerekebilir (1, 10, 89).

Yenidoğan sepsisi tedavisinde kullanılacak antibiyotikler, bebeğin belirti ve bulgularının başladığı zaman, enfeksiyon etkeninin kazanıldığı ortam (doğum kanalı, hastane veya toplum) varsa enfeksiyon odağı, etken olma olasılığı fazla olan patojenler ve bunların antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak seçilmelidir. Ayırıcı tanıda bakteriler dışındaki enfeksiyon etkenleri de göz önünde bulundurulmalı ve bunların sepsisten sorumlu olabileceklerini düşündüren öykü ve klinik bulgular varsa

antibiyotik tedavisine ek olarak uygun antifungal veya antiviral tedavi başlanmalıdır. Kültür sonucunda etken mikroorganizma saptandığında antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre gerekiyorsa antibiyotik tedavisi yeniden düzenlenmelidir. Antibiyotik tedavisine yanıt bebeğin klinik durumu ve laboratuvar incelemeleri ile izlenmelidir (1, 10, 89).

Erken sepsisin ampirik tedavisinde esas olarak grup B streptokoklar, E. coli ve diğer gram negatif enterik basiller ve L. monositogenes'e etkili olması gereken bir antibiyotik kombinasyonu uygulanmalıdır. Erken sepsis için ampirik tedaviye ampisilin ve bir aminoglikozit (gentamisin veya amikasin) ile başlanmalıdır. Gram negatif enterik bakterilerin neden olduğu sepsiste kültür sonuçları dikkate alınarak ampisilin bir aminoglikozit veya üçüncü kuşak bir sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) ile birlikte kullanılmalıdır. Kanıtlanmış veya klinik erken sepsiste ampisilin ve aminoglikozit kombinasyonu ile tedavi süresi yedi ile on gün olmalıdır. Klinik bulguları ile sepsis düşünülerek antibiyotik tedavisine başlanan bir bebekte kan kültüründe bakteri üremesi olmaması sepsis olmadığı anlamına gelmediğinden önerilen sürede tedavi verilmelidir. Tedaviye başladıktan sonraki 24–48 saat içinde bebeğin belirti ve bulgularının düzelmesi, 48–72 saat içinde de lökosit sayısı, İ/T oranı ve CRP düzeylerinin normal aralıklara gelmesi tedaviye uygun yanıtın alındığını gösterir (1, 10, 89).

Toplum kaynaklı ve belirli bir enfeksiyon odakları olmayan geç sepsisli bebekler için de ampisilin ve aminoglikozitten oluşan tedavi uygundur. Bu bebekler için önerilen tedavi süresi de yedi ile on gündür. Hastanede yatan bebeklerde gelişen geç sepsis genellikle koagülaz negatif stafilokoklar, çoklu antibiyotik direncine sahip bazı Enterobacteriaceae türleri, Pseudomonas türleri, Enterokoklar, S. aureus ve Candida türleri (özellikle C. albicans) ile gelişir. Hemen hemen tüm Stafilokoklar penisilinaz ürettiklerinden penisilin ve ampisiline dirençli oldukları için bunların yerine antistafilokokal etkinliği olan bir antibiyotik tercih edilmelidir. Etkenin hastaneden kazanıldığı geç sepsiste tedaviye vankomisin ve bir aminoglikozit (gentamisin veya amikasin) veya vankomisin ile birlikte seftazidim başlanmalı, tedavi süresi 10–14 gün olmalıdır. Pseudomonas için bir aminoglikozit ile birlikte piperasilin, tikarsilin veya seftazidim; Enterokoklar için bir aminoklikozit ile birlikte ampisilin veya piperasilin kullanılmalıdır. Anaerob enfeksiyonlarda klindamisin,

piperasilin veya metronizadol tercih edilmelidir. Çoklu ilaç direncine sahip gram negatif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda meropenem, imipenem, sefepim veya siprofloksasin kullanılması gerekebilir. Mantar sepsisi açısından riskli (prematüre, çok düşük doğum ağırlıklı bebek, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, invaziv işlemler, parenteral beslenme) olan yenidoğanlarda tedaviye antifungal bir ilaç (flukonazol, amfoterisin B) eklenmelidir. Geç sepsiste de tedaviye yanıt bebeğin klinik bulguları ile izlenmelidir (1, 10, 89).

Yenidoğanlarda bakteriyel menenjitin en sık görülen etkeni grup B streptokoklardır, bunu E. coli izler. Diğer gram negatif enterik basiller (Klebsiella, Enterobakter ve Serratia türleri), L. monositogenes, Enterokoklar ve Pseudomonas 22 yenidoğan döneminde önemli menenjit etkenleri arasında yer alır. H. influenza, S. pneumoniae, koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokoklar da yenidoğanlarda menenjit etkeni olabilirler. Tedavide ampisilin ile birlikte sefotaksim verilir. Geç sepsisle birlikte gelişen menenjitlerde vankomisin ile birlikte sefotaksim (veya seftazidim) tedavisi de verilebilir, bu antibiyotiklere bir aminoglikozit de eklenebilir. Grup B streptokoklar ve L. monositogenes menenjitlerinde ampisilin ile birlikte gentamisin; E. coli ve diğer Enterobacteriaceae türleri ile gelişen menenjitlerde ise sefotaksim ile birlikte bir aminoglikozit kullanılmalıdır. Pseudomonas aeruginosa menenjitinde seftazidim ile birlikte aminoglikozit verilmelidir. Stafilokok türleri ile gelişen menenjitlerde de vankomisin kullanılmalıdır. Enterokok menenjitinde ampisilin ile birlikte bir aminoglikozit, eğer enterokok ampisiline dirençli ise vankomisin ile birlikte gentamisin verilmelidir. Yenidoğan menenjitlerinde tedavi süresi 14–21 gündür. Tedavi süresi, kanıtlanmış gram pozitif bakterilerle gelişen menenjitlerde en az 14 gün, gram negatif bakterilerle gelişen menenjitlerde ise en az 21 gün olmalıdır (1, 10, 89).

Yenidoğanlarda yaşamın ilk yedi ile on günü arasında gelişen pnömoni için ampisilin ile birlikte bir aminoglikozit veya sefotaksim verilmelidir. Nazokomiyal pnömonide ampirik tedaviye vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) ile başlanmalıdır. Kemik ve eklem enfeksiyonlarında vankomisin ile birlikte gentamisin veya sefotaksim tedavisi verilmelidir (1, 10, 89).

1.11. Destek Tedavi

Yenidoğan sepsisinde destek tedavi oldukça önemlidir. Sıvı–elektrolit ve glukoz dengesinin sağlanması, asidoz ve hipovolemi, hipo–hipernatremi hipokalsemi önlenmelidir. şok erken tanımlanmalı ve gerekirse inotropik ajanlar uygulanmalıdır. Hipoksi ve solunum yetmezliği açısından bebekler takip edilmeli, hastaya gerektiğinde mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Uygunsuz ADH salınımı varsa sıvı kısıtlanmasına gidilmeli. Hastanın enteral veya parenteral yolla beslenmesi sürdürülmelidir. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişirse taze donmuş plazma, trombosit veya eritrosit süspansiyonu desteği sağlanmalıdır. Konvülsiyon varsa antikonvülsif tedavi uygulanıp, konvülsiyon nedeni bulunmalıdır. Ayrıca sepsis ve menenjit vakalarında kernikterius sıklığı arttığından bu hastalar hiperbilirubinemi açısından izlenmeli ve uygun tedavi yapılmalıdır. Sadece adrenal yetmezlik halinde kortikosteroid önerilmektedir (8, 6, 10).

Prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yenidoğan sepsis profilaksisi için rutin intravenöz immunglobulin (IVIG) uygulaması önerilmemektedir (90). IVIG kullanımının yenidoğan sepsisini önlemede ve tedavide etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunsa da, IVIG tedavisinin yenidoğan sepsisinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanamamıştır (91, 92).

Persistan nütropenide, nötrofil depo havuzunun tükenmesi kötü prognoza neden olduğundan, granülosit transfüzyonu yapılabilir (93). Ancak beklendiği kadar etkin olmaması yanında greft versus host hastalığı, alerjik reaksiyon riski ve viral kontaminasyon nedeniyle çok fazla tercih edilmemektedir (93). Ağır enfeksiyonlar sırasında gözlenen nütropenin tedavisinde granülosit transfüzyonları yanında G–CSF (granülosit koloni stimülan faktör) ve GM–CSF (granülosit–makrofaj koloni stimülan faktör) kullanılabilir (94). Yenidoğan sepsisinin tedavisinde granülosit transfüzyonu veya G–CSF uygulanmasının yararlı olduğu da kanıtlanamamıştır. Neonatal sepsiste destek tedavisi Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Neonatal sepsiste destek tedavisi

Monitorizasyon
Damar yolu açılması
Solunum desteği
Isı kontrolü
Tansiyonun stabil tutulması
Asit –baz, elektrolit dengesinin sağlanması
Ventilatör desteği
Total Parenteral Nutrisyon (TPN)
Yeterli kalori alımı

Volüm desteği ve inotropik ajanlarla şokla mücadele yapılmalıdır.

Antikonvülzan

Kortikosteroid uygunsuz ADH gelişirse)

Trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu. (DIC gelişirse)

1.12. Korunma

Yenidoğan enfeksiyonları prenatal tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ve prematüre doğumların azaltılması, riskli gebelerin işlemlerinin yoğun bakım ünitesi bulunan merkezlerde yapılması ile önemli oranda azaltılmıştır. Annede koriyoamniyonitin varlığında doğumdan önce tedaviye başlanması, bebeğin erken doğurtulması ve selektif intrapartum kemoproflaksi ile özellikle GBS enfeksiyonu olmak üzere ampisiline duyarlı bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda mortalite ve morbidite oranları azalmıştır. GBS"lerin oluşturduğu ciddi enfeksiyonlar göz önünde bulundurularak gebelerde (35–37 haftasında) vajina ve rektal kültür taramaları düzenli olarak yapılmalı ve GBS taşıyıcı gebeler koruyucu tedavi altına alınmalıdır (95, 96). GBS pozitif kadınlara doğum eylemi başladığında veya EMR geliştiğinde intrapartum antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Kültür alınmamış kadınlarda risk faktörleri (37. haftadan önce doğum eyleminin başlaması, 18 saatten uzun EMR, annede ateş yüksekliği olması) varlığında intrapartum antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (8, 25, 39, 46).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Klinik araştırmalar etik kurulu ve Bilimsel araştırma projeleri (FÜBAP) komisyonu tarafından onaylanarak tıbbi etik açısından uygun bulunmuştur (Tıbbi etik kurul: 22.09.2011 tarihli, toplantı sayı no:13, karar no:13 /FÜBAP: Proje no TF 10.09).

Bu alışma Fırat Üniversitesi Hastanesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Mayıs 2013 ile Ocak 2014 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya hasta grubu olarak Yenidoğan ünitesinde izlenen zamanında doğmuş veya prematüre olan erken, geç ve çok geç sepsis tanısı alan yenidoğan bebekler alınarak, kontrol grubu olarak sağlam ocuk polikliniğine başvuran, sağlık problemi olmayan fakat kan örneği alınması gereken ve yenidoğan servisinde yatarak izlenen fakat enfeksiyon bulgusu olmayan (yenidoğan sarılığı gibi) 0–30 gün arasındaki bebekler çalışmaya alındı. Çalışmaya alınmadan önce tüm hastaların anne ve babaları bilgilendirildi, aydınlatılmış onam formu okutuldu ve bebeklerin çalışmaya katılmasını kabul eden anne ve babaların yazılı izni alındı.

2.1.Hasta Grubu

Aşağıda listelenen klinik belirti ve bulgu gruplarından en az birine sahip olan ve kuvvetle sepsis düşünülererek antibiyotik tedavisine başlanan bebekler sepsis (hasta) grubunu oluşturdu.

- Vücut sıcaklığı değişiklikleri (ateş, hipotermi)
- Solunum sıkıntısı bulguları (takipne, apne, siyanoz, inleme, burun kanatlarının solunuma katılması, göğüs duvarında çekilmeler.
- Kalp dolaşım bulguları (taşikardi/ bradikardi, hipotansiyon, solukluk, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolum zamanında uzama, nabızlarda zayıflık, idrar çıkımında azalma)
- Nörolojik bulgular (Letarji, huzursuzluk, hipotoni/tonusta artış, yenidoğan reflekslerinin azalması veya kaybolması, fontanel bombeliği, nöbetler).
- Gastrointestinal sistem ve beslenme ile ilgili bulgular (emmede azalma, abdominal distansiyon, ishal, hepatomegali, splenomegali)

- Deri bulguları (indirekt ve/veya direkt bilirubinde artış, alacalı görünüm, purpura, döküntü, eritem, ödem, peteşiler)
- Metabolik bulgular (metabolik ve /veya solunumsal asidoz, hipoglisemi, hipoksi)
- Hematolojik bulgular (peteşi, purpura, kanamalar, yaygın damar içi pıhtılaşma)
- Sepsise eşlik ettiği düşünülen fokal enfeksiyonlar (sellülit, impetigo, yumuşak doku abseleri, omfalit, konjonktivit, otitis media, menenjit, septik artrit, osteomyelit)
- Yukarıda sayılan klinik belirti ve bulgu gruplarından en az biri ile birlikte EMR ve/veya koryoamnionit öyküsü olması.

Sepsis grubu içinde kan kültürlerinde bakteri üremesi tespit edilenler kanıtlanmış sepsis alt grubu, kan kültüründe bakteri üremesi tespit edilmeyenler klinik sepsis alt grubunu oluşturdu. Sepsisin ortaya çıkma zamanına göre ilk üç gün içinde ortaya çıkanlar erken başlangıçlı neonatal sepsis, >3–30 gün arasında ortaya çıkanlar geç başlangıçlı neonatal sepsis, 30 günden sonra ortaya çıkanlar çok geç başlangıçlı neonatal sepsis olarak tanımlandı.

Klinik sepsis tanısı sepsis semptom ve bulgularının olması şartı ile aşağıda belirtilen kriterlerden en az 2 tanesi mevcut olan hastalara konuldu.

- Töllner scoru ≥ 10
- Hematolojik bulgu varlığı (lökositoz, lökopeni, trombositopeni, I/T oranı $\geq 0,2$)
- CRP yüksekliği

2.2. Kontrol Grubu

Sağlıklı bir anneden doğan, kanıtlanmış veya şüpheli bir enfeksiyon hastalığı olmayan, yukarıda listelenen klinik belirti ve bulguların herhangi birine sahip olmayan, EMR, koryoamnionit, mekonyum aspirasyon öyküsü olmayan, perinatal asfiksi anamnezi olmayan antibiyotik tedavisi almamış, postpartum problem yaşamamış olan sağlıklı yenidoğan bebekler kontrol grubunu oluşturdu.

Vaka ve kontrol grubundaki tüm hastaların demografik özellikleri, prenatal, natal, postnatal dönemdeki bulguları, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ayrıntılı olarak kaydedilerek risk faktörleri belirlendi.

1–Genel bilgiler: Hastanın adı, soyadı, doğum tarihi, doğum yeri, anne yaşı, parite, gravida, abortus bilgileri kaydedildi.

2–Hastaya ait bilgiler:

- Hastanın cinsiyeti
- Doğum şekli (C/S, NSVY)
- Doğum kilosu (1–<1500gr, 2–1500–2500gr, 3–2500–4000gr, 4–>4000 gr)
- Gestasyon haftası (prenatal USG’ye göre, SAT (son adet tarihine göre)’a göre (<28 hafta, 28–32 hafta, 32–37 hafta, >38 hafta)
- Apgar scor 1. ve 5. dakika (≤ 7 , ≥ 8)
- Kan grubu uyumsuzluğu
- Celeston uygulaması
- Rhogam uygulaması
- Sepsis tanı zamanı (<72 saat erken başlangıçlı neonatal sepsis, 72 saat–30 gün geç başlangıçlı neonatal sepsis, >30 gün çok geç başlangıçlı neonatal sepsis)
- Daha önceki sepsis hikayesi
- Daha önceki antibiyoterapi uygulaması
- RDS hikayesi
- Surfaktan uygulaması
- Hastada saptanan mevcut hastalıklar–riskler: (yenidoğan sarılığı (YDS), plesenta previalı anne bebeği, EMR’li anne bebeği, oligohidramnioz, yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT), intrauterin gelişme geriliği (IUGR), Koryoamnionit, Opere intestinal atrezi, opere pylor stenozu, metabolik hastalık, PDA, böbrek yetmezliği, asfiksi, polikistik böbrek, Vezikoureteral reflü (VUR), opereözefagus atrezisi, ambiguus genitalya, pnomotoraks, ventriküler septal defekt (VSD), atrial septal defekt (ASD), Preeklempatik anne bebeği, idrar yolu enfeksiyonu, Hipoksik iskemik ensefalopati (HIE), Bronkopnömoni (BP), Nekrotizan Enterokolit (NEC), ASA–PFO, Opere hidrosefali, opere meningomyelosel, spinabifida, chiarymalformasyon, kernikterus, bronko pulmoner dispilazi (BPD), kalp kapak hastalığı, yenidoğan konvulsiyonu, diyabetik anne bebeği, sendromik bebek, kas hastalığı, diafragma hernisi, nonimmunhidrops, hematolojik hastalık

(nötropeni, trombositopeni), omfolit, mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), hipotroidi, ROP, anal atrezi).

3–Kültür sonuçları: Kültürde izole edilen bakterinin dağılımı gösterildi.

4–SIRS tanı kriterleri (ateş, takipne, taşikardi, immatür ve total oranı)

5–Töllner scoru ve rodwell scorlaması için gerekli olan hemogram, periferik yayma, kan gazı analizleri yapıldı.

6–Bebeğe ait risk faktörleri belirlendi.

a–Yoğun bakım ve çevreye ait risk faktörleri

İnvaziv girişimlerin sık yapılması, deri bütünlüğünün yetersiz oluşu, tekrarlayan antibiyotik verilmesi, vasküler kateter uygulaması, uzun süreli mekanik ventilasyon, uzun süreli glukokortikoid kullanımı, yenidoğan yoğun bakım salgınları, el yıkamanın az yapılması değerlendirildi.

b–Beslenmeye ait risk faktörleri

Enteral beslenmeye geç başlanması, tam enteral beslenmeye geç başlanması, doğum ağırlığına ulaşmanın gecikmesi değerlendirildi.

7–Anneye ait risk faktörleri belirlendi.

a–Annenin önceden var olan hastalıkları:

Kronik hastalıklar, diyabet, ağır hipotroidi, tedavi edilmemiş tirotoksikoz, böbrek hastalığı, nöbet geçirme, sistemik lupus eritematosus, kalp hastalığı, astım, kistik fibrozis, aşırı zayıflık, üreme sistemi anomalileri, <18 yaş–>40 yaş olmak, içerde RIA kalması

b–Gebelik sırasında annenin sağlığı:

Beslenme bozukluğu, sigara, alkol, madde kullanımı, pastörize edilmemiş gıdaların kullanılması, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, prenatal bakım eksikliği, periodondal hastalık bulunması

c–İntrapartum Komplikasyonlar:

Prematüre doğum, erken membran rüptürü (>12 saat), peripartum ateş ve enfeksiyon, fetal distress ve hipoksi, müdahaleli doğum, serklaj, açıklanamayan fetal taşikardi, doğum travması

d–Obstetrik komplikasyonlar:

Antepartum kanama, gebelikte kronik hipertansiyon, preeklampsi, HELLP sendromu, annedeki enfeksiyonlar, izoimmünizasyon, EMR, çoğul gebelik, polihidramnioz, refrakter preterm eylem, oligohidramnioz

Klinik olarak sepsis şüphesi ve bulguları olan her hasta için form hazırlanıp anamnez bilgileri, klinik bulgular ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

2.3. Örneklerin Toplanması Ve Analizi

Fırat Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım kliniğinde yatmakta olan ve klinik olarak sepsis şüphesi olan 88 hastadan tanı konulan zamana 0.saat denilerek 0.saatte hemogram (Lökosit sayısı, trombosit düzeyi, ABS (absolü bant sayısı), ANS (absolü nötrofil sayısı)), periferik yayma (I/T oranı), CRP, prokalsitonin, CD64 (granulosit ve monosit), CD11b (granulosit ve monosit) düzeyleri alınarak kan kültürü gönderildi ve hasta kliniği gerektiriyorsa idrar, BOS ve diğer (göbek kültürü, rektal, trakeal aspirat kültürü) kültürler gönderildi. Hastalara 0.saatte sepsis şüphesine yönelik ampirik antibiyoterapi başlandı. Antibiyoterapi başladıktan sonra 24.saatte aynı hastalardan tekrar CRP, Prokalsitonin, CD64 (monosit, granulosit), CD11b (monosit, granulosit) düzeyleri gönderildi. 7 gün içinde kan kültürü sonuçlarından bakteri üremesi saptanan 40 hastaya kanıtlanmış sepsis, bakteri üremesi saptanmayan 48 hastaya klinik sepsis adı verildi.

Kontrol grubu olarak kabul edilen 40 hastadan ise sadece bir defa olmak üzere hemogram (WBC, Trombosit düzeyi, ABS absolü bant sayısı), ANS (absolü nötrofil sayısı), periferik yayma (I/T oranı), CRP, prokalsitonin, CD64 (monosit, granulosit), CD11b (monosit, granulosit) düzeyleri gönderildi.

2.4. Laboratuvar İncelemeleri:

2.4.1. Kan Kültürü

Antibiyoterapi başlanmadan önce her olgudan kan kültürü alındı.0, 5–1 ml'lik venöz kan, pediatrik BACTEC kültür vasatlarına ekildi. Vasatlar BACTEC 9240 (Becton Dickinson, USA) hemokültür cihazının etüvüne konuldu (BESCHÜCKUNG, loading model 100–800 MEMERT, Germany). Örnekler her gün üreme yönünden kontrol edildi. Üreme olanlardan ekim yapılarak mikroorganizma identifiye edilerek, antibiyogram yapıldı. Kültür negatif diyebilmek için en az 7 gün etüvde bekletildi.

2.4.2. Hemogram

Lökosit sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı gibi hematolojik parametrelerin tespiti için 1 cc venöz kan K2E EDTA içeren hemogram tüpüne alındı. Hemogram sayımı HORIBA, model ABXPENTRA, DX120 cihazında otomatik olarak yapıldı. Lökosit sayısı $<25.000/\text{mm}^3$ lökositoz, $<5000/\text{mm}^3$ lökopeni, trombosit $<100.000/\text{mm}^3$ trombositopeni olarak kabul edildi.

2.4.3. Periferik Yayma

Periferik yayma için hasta yenidoğanların parmak ucundan alınan 1 damla kan, lam üzerine konup ince bir şekilde yayılıp kurutuldu. May-Grünwald ve giemsa ile boyandıktan sonra periferik yaymalar $\times 100$ ' de incelendi. 100 tane lökosit sayılıp I/T oranı hesaplandı. I/T oranının ≥ 0.2 olması patolojik kabul edildi.

2.4.4. CRP Düzeyi

Akut faz reaktanları için 2–3 cc kan kuru tüpe alındı. Kuru tüp içindeki kan 4000 devir /dak.'da 5 dakika çevrildi ve serumu ayrıldı. CRP için BEHRİNG BN2, Germany cihazında CRP 1675306 kodlu uygun kit kullanılarak immünelometrik yöntemle CRP düzeyleri kantitatif olarak belirlendi. 1 mg/dl üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi.

2.4.5. Prokalsitonin

Yaklaşık 2 ml kan kuru tüpe alınarak serumu ayrıştırıldı. ROCHE COBAS 601 DIAGNOSTIN, GERMANY cihazı ile PCT seri no:117210, lot numara 175456 kitiyle elektrokemiluminesans yöntemiyle çalışıldı.

CD64–CD11b: Yaklaşık 1 ml kan EDTA'lı tüpe konarak flowsitometrik yöntemle CYTOMİCS FC500, Bechman Coulter/ France cihazı ile CD45/14 Referans A07738, CD11b PNIM 3611 (PC5), CD64 PNIM 1604U kitleriyle çalışıldı.

2.5. İstatiksel Değerlendirme

İstatiksel analizler IBM SPSS Statistics 21 programı kullanılarak yapıldı. Bulgular ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Normal değişkenlik gösteren değişkenler parametrik testler ile (tek yönlü varyans analizi, bağımsız t testi), normal dağılım göstermeyen değişkenler ise parametrik olmayan testler ile (Kruskall –wallis testi, Mann–Whitney, Wilcoxon sıra ortalaması testi) değerlendirildi. Kategorik nitel değişkenler için ki kare testi uygulandı. Testlerin tümünde $P < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi. Ayrıca düzey ölçümü yapılan nicel verilerin tanısai güçlerini belirlemek için ROC analizi ile kesim noktaları (cutoff), duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif ve negatif tahmin değerleri (prediktif index) ve ROC eğrilerinin altında kalan alan hesaplandı.

3. BULGULAR

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Mayıs 2013–Ocak 2014 tarihleri arasında yapıldı. 128 yenidoğan bebek bu çalışmaya alındı. Sepsis grubu 88 (kanıtlanmış sepsis grubu 40, klinik sepsis grubu 48), kontrol grubu 40 bebekten oluştu. Bu çalışma kanıtlanmış sepsis, klinik sepsis ve kontrol grubu olarak 3 grup halinde incelendi.

Bu 3 grup demografik özelliklerine göre değerlendirildi. Klinik sepsis grubu 25 (%52.1) erkek, 23 (%47.9) kız; kanıtlanmış sepsis grubu 25 (%62.5) erkek, 15 (%37.5) kız; kontrol grubu 27 (%67.5) erkek, 13 (%32.5) kız bebekten oluşuyordu. Bu 3 grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Doğum şekli olarak Sezeryan doğum (C/S) ve Normal spontan vajinal doğum (NSVY) olarak 2 grupta incelendi. Klinik sepsis grubu 37 (%77.1) C/S, 11 (%22.9) NSVY; kanıtlanmış sepsis grubu 32 (%80) C/S, 8 (%20) NSVY; kontrol grubu 25 (%62.5) C/S, 15 (%37.5) NSVY'dan oluşuyordu. Bu 3 grup arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Doğum kilosu olarak <1500 gr, 1500–2500 gr, 2500–4000gr, >4000 gr. Olarak 4 grupta incelendi. Klinik sepsis grubu < 1500 gr 15 (%31.3), 1500–2500 gr 15 (%31.3), 2500–4000 gr 17 (%35.4), >4000 gr 1 (%2.1) hasta; kanıtlanmış sepsis grubu < 1500 gr 14 (%35), 1500–2500 gr 16 (%40), 2500–4000 gr, 10 (%25), >4000 gr hiç hasta saptanmamıştır; kontrol grubu <1500 gr hiç hasta saptanmamıştır, 1500–2500gr 2 (%5), 2500–4000gr 38 (%95), >4000gr hiç hasta saptanmamıştır. Bu 3 grup arasında doğum kilosu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Doğum haftası olarak >38 hafta, 32–37 hafta, 28–31 hafta, <28 hafta olarak 4 grupta incelendi Klinik sepsis grubunda >38 hafta 16 (%33.3), 32–37 hafta 15 (%31.3), 28–31 hafta 9 (%18.8), <28 hafta 8 (%16.7) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda >38 hafta 12 (%30), 32–37 hafta 12 (%30), 28–31 hafta 8 (%20), <28 hafta 8 (%20) hasta; kontrol grubu olarak >38 hafta 34 (%85), 32–37 hafta 6 (%15) hasta saptanırken 28–31, <28 hafta bebekler saptanmamıştır. Bu 3 grup arasında doğum

haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($P<0.05$). Tablo-8 de olguların demografik özellikleri belirtilmiştir.

Doğum haftasının minimum ve maksimum değerleri klinik sepsis grubunda 26–39 hafta, kanıtlanmış sepsis grubunda 25–41 hafta, kontrol grubunda 37–41 haftaları arasındaydı.

Tablo 8. Olguların demografik özellikleri

	Klinik Sepsis grubu (n=48.%)	Kanıtlanmış Sepsis grubu (n=40.%)	Kontrol grubu (n=40.%)	P
Cinsiyet				
Erkek	25 (%52.1)	25 (%62.5)	27 (%67.5)	>0.05
Kız	23 (%47.9)	15 (%37.5)	13 (%32.5)	>0.05
Doğum şekli				
C/S	37 (%77.1)	32 (%80)	25 (%62.5)	>0.05
NSVY	11 (%22.9)	8 (%20)	15 (%37.5)	>0.05
Doğum kilosu				
<1500	15 (%31.3)	14 (%35)	0 (%0)	<0.05
1500–2500	15 (%31.3)	16 (%40)	2 (%5)	<0.05
2500–4000	17 (%35.4)	10 (%25)	38 (%95)	<0.05
>4000	1 (%2.1)	0 (%0)	0 (%0)	<0.05
Doğum haftası				
>38	16 (%33.3)	12 (%30)	34 (%85)	<0.05
32–37	15 (%31.3)	12 (%30)	6 (%15)	<0.05
28–31	9 (%18.8)	8 (%20)	0 (%0)	<0.05
<28	8 (%16.7)	8 (%20)	0 (%0)	<0.05

Yeni doğan çoğunun ilk değerlendirilmesi (APGAR scoru) 1.dakika sonuçları ≤ 7 ve ≥ 8 olarak değerlendirildi. Klinik sepsis grubunda ≤ 7 , 47 (%97.9), ≥ 8 , 1 (%2.1) hasta, kanıtlanmış sepsis grubunda ≤ 7 , 38 (%95.0), ≥ 8 , 2 (%5), kontrol grubunda ≤ 7 , 36 (%90), ≥ 8 4 (%10) hasta saptandı. Bu 3 grup arasında APGAR scoru 1.dakika açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Yeni doğan çoğunun ilk değerlendirilmesi scoru 5.dakika sonuçları ≤ 7 ve ≥ 8 olarak değerlendirildi. Klinik sepsis grubunda ≤ 7 , 21 (%43.8), ≥ 8 , 27 (%56.3) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda ≤ 7 , 10 (%25), ≥ 8 , 30 (%75) hasta; kontrol grubunda ≤ 7 hiç hasta saptanmazken, ≥ 8 40 (%100) hasta saptandı. Bu 3 grup arasında APGAR scoru 5.dakika açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p<0.05$).

Kan grubu uyumsuzluğu açısından (AB0 ve RH uyumsuzluğu) klinik sepsis grubunda 9 (%18.8) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda 4 (%10) hasta; kontrol grubunda 2 (%5) hasta saptandı. Bu 3 grup arasında kan grubu uyumsuzluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Celeston uygulaması açısından klinik sepsis grubunda 6 (%12, 5) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda 6 (%15) hasta; kontrol grubunda 1 (%2.5) hasta saptandı. Bu 3 grup arasında celeston uygulaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Rhogam uygulaması klinik sepsis grubunda 1 (%2.1) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda 1 (%2.5) hasta; kontrol grubunda 1 (%2.5) hasta saptandı. Bu 3 grup arasında rhogam uygulaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Sepsis tanı zamanı olarak <72 saat erken başlangıçlı neonatal sepsis, >72 saat–30 gün geç başlangıçlı neonatal sepsis, >30 gün çok geç başlangıçlı neonatal sepsis olarak 3 grup halinde değerlendirildi. Klinik sepsis grubunda <72 saat erken başlangıçlı neonatal sepsisli 2 (%4.2) hasta, >72 saat–30 gün geç başlangıçlı neonatal sepsisli 41 (%85, 4) hasta, >30 gün çok geç başlangıçlı neonatal sepsisli 5 (%10.4) hasta saptandı. Kanıtlanmış sepsis grubunda <72 saat erken başlangıçlı neonatal sepsisli 1 (%2.5) hasta, >72 saat–30 gün geç başlangıçlı neonatal sepsisli 32 (%80) hasta, >30 gün çok geç başlangıçlı neonatal sepsisli 7 (%17.5) hasta saptandı. Bu 2 grup arasında sepsis tanı zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Daha önceki sepsis hikayesi varlığı klinik sepsis grubunda 12 (%25) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda 12 (%30) hasta saptandı. Bu 3 grup arasında sepsis hikayesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p<0.05$).

Respiratuar distress sendromu (RDS) olan klinik sepsis grubunda 17 (%35.4) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda 10 (%25) hasta saptandı. Bu 3 grup arasında RDS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p<0.05$).

Surfaktan uygulaması yapılan klinik sepsis grubunda 16 (%33, 3) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda 10 (%25) hasta saptandı. Bu 3 grup arasında surfaktan uygulaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p<0.05$).

Prematürite olan klinik sepsis grubunda 31 (%34.6) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda 26 (%65.0) hasta saptanırken; kontrol grubunda prematür hastaya rastlanmadı. Bu 3 grup arasında prematürite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p<0.05$).

Yenidoğan sarılığı olan klinik sepsis grubunda 18 (%37.5) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda 18 (%45) hasta; kontrol grubunda 15 (%37.5) hasta saptandı. Bu 3 grup arasında yenidoğan sarılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Plasenta previalı anne bebeği olarak doğan klinik sepsis grubunda 2 (%4.2) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda 1 (%2.5) hasta; kontrol grubunda hiç hastaya rastlanmamıştır. Bu 3 grup arasında plasenta previalı anne bebeği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Erken membran rüptürülü anne bebeği olan klinik sepsis grubunda 7 (%14.6) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda 6 (%15) hasta saptanırken; kontrol grubunda EMR'li anne bebeğine rastlanmamıştır. Bu 3 grup arasında EMR 'li anne bebeği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p<0.05$).

Oligohidramnionozlu olarak doğan klinik sepsis grubunda 7 (%14.6) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda 6 (%15) hasta saptanırken; kontrol grubunda oligohidramnionozlu bebeğe rastlanmamıştır. Bu 3 grup arasında oligohidramnionoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p<0.05$).

İntrauterin gelişme geriliği ile doğan klinik sepsis grubunda 4 (%8.3) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda 2 (%2) hasta saptanırken; kontrol grubunda hiç IUGR'lı bebeğe rastlanmamıştır. Bu 3 grup arasında IUGR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Koryoamnionitli anne bebeği olarak doğan klinik sepsis grubunda 3 (%6.3) hasta saptanmış; kanıtlanmış sepsis ve kontrol grubunda hiç hastaya rastlanmamıştır. Bu 3 grup arasında koryoamnionitli anne bebeği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p<0.05$).

Preeklampitik anne bebeği olarak doğan klinik sepsis grubunda 5 (%10.4) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda 5 (%12.5) hasta; kontrol grubunda hiç hastaya rastlanmamıştır. Bu 3 grup arasında preeklampitik anne bebeği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p<0.05$).

Diabetik anne bebeği olarak doğan klinik sepsis grubunda 2 (%4.2) hasta; kanıtlanmış sepsis grubu olarak doğan 4 (%4) hasta; kontrol grubunda hiç diabetik anne bebekli hastaya rastlanmamıştır. Bu 3 grup arasında diabetik anne bebeği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Hipotroidili anne bebeği olarak doğan klinik sepsis grubunda 1 (%2.1) hastaya rastlandı; kanıtlanmış sepsis ve kontrol grubunda hiç hastaya rastlanmadı. Bu 3 grup arasında hipotroidili anne bebeği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Kan gazında asidozu olan klinik sepsis grubunda 36 (%75) hasta; kanıtlanmış sepsis grubunda 30 (%75) hasta saptanırken; kontrol grubunda hiç kan gazı asidozlu olan hastaya rastlanmamıştır. Bu 3 grup arasında kan gazında asidoz durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p<0.05$). Tablo 9. da olguların demografik özellikleri II de gösterilmiştir.

Tablo 9. Olguların demografik özellikleri II

	Klinik Sepsis grubu (n=48, %)	Kanıtlanmış Sepsis grubu (n=40, %)	Kontrol grubu (n=40, %)	P
Apgar scor 1.dakika				
≤7	47 (%97.9)	38 (%95.0)	36 (%90)	>0.05
≥8	1 (%2.1)	2 (%5)	4 (%10)	>0.05
Apgar scor 5.dakika				
≤7	21 (%43.8)	10 (%25)	0 (%0)	<0.05
≥8	27 (%56.3)	30 (%75)	40 (%100)	<0.05
Kan grup uyumsuzluğu	9 (%18.8)	4 (%10)	2 (%5)	>0.05
Celeston uygulaması	6 (%12.5)	6 (%15)	1 (%2.5)	>0.05
Rhogam uygulaması	1 (%2.1)	1 (%2.5)	1 (%2.5)	>0.05
Sepsis tanı zamanı				
<72 saat (erken sepsis)	2 (%4.2)	1 (%2.5)	0 (%0)	>0.05
>72 saat (geç sepsis)	41 (%85.4)	32 (%80)	0 (%0)	>0.05
>30 gün (çok geç sepsis)	5 (%10.4)	7 (%17.5)	0 (%0)	>0.05
Daha önce sepsis hikayesi	12 (%25)	12 (%30)	0 (%0)	<0.05
RDS	17 (%35.4)	10 (%25)	0 (%0)	<0.05
Surfaktan uygulaması	16 (%33.3)	10 (%25)	0 (%0)	<0.05
Prematürite	31 (%34.6)	26 (%65.0)	0 (%0)	<0.05
YDS	18 (%37.5)	18 (%45)	15 (%37.5)	>0.05
Plasenta previalı anne bebeği	2 (%4.2)	1 (%2.5)	0 (%0)	>0.05
EMR 'li anne bebeği	7 (%14.6)	6 (%15)	0 (%0)	<0.05
Oligohidramniz	7 (%14.6)	6 (%15)	0 (%0)	<0.05
IUGR	4 (%8.3)	2 (%2)	0 (%0)	>0.05
Koryoamnionit	3 (%6.3)	0 (%0)	0 (%0)	>0.05
Preeklampatik anne bebeği	5 (%10.4)	5 (%12.5)	0 (%0)	>0.05
Diabetik anne bebeği	2 (%4.2)	4 (%4)	0 (%0)	>0.05
Hipotroidili anne bebeği	1 (%2.1)	0 (%0)	0 (%0)	>0.05
Kan gazı asidoz	36 (%75)	30 (%75)	0 (%0)	<0.05

Sistemik enflamatuvar cevap sendromu (SIRS) kriterleri açısından hastalar ateş ($>38^{\circ}$ C veya $<36^{\circ}$ C), kalp tepe atımı (KTA) (<90 /dk), Solunum sayısı (>60 /dk–PCO₂ <32 mmHg), Lökosit sayısı (%10 bant, I/T) açısından değerlendirildi. Klinik sepsis grubunda ateş ($>38^{\circ}$ C veya $<36^{\circ}$ C) 5 (%10.4) hasta, kalp tepe atımı (KTA) 45 (%93.8) hasta, Solunum sayısı (>60 /dk–PCO₂ <32 mmHg) 48 (%100) hasta, lökosit sayısı (%10 bant, I/T) 11 (%22.9) hastada bu bulgular saptandı. Kanıtlanmış sepsis grubunda ateş ($>38^{\circ}$ C veya $<36^{\circ}$ C) saptanmazken), kalp tepe atımı (KTA) 34 (%85) hasta, Solunum sayısı (>60 /dk–PCO₂ <32 mmHg) 40 (%100) hasta, lökosit sayısı (%10 bant, I/T) 10 (%25) hastada saptandı. Kontrol grubunda bu bulguların hiç birine rastlanmadı. Bu 3 grup arasında SIRS kriterleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p<0.05$). Tablo-10. da SIRS tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 10. SIRS tanı kriterleri

	Klinik Sepsis grubu (n=48, %)	Kanıtlanmış Sepsis grubu (n=40, %)	Kontrol grubu (n=40, %)	P
Ateş ($>38^{\circ}$ C veya $<36^{\circ}$ C)	5 (%10.4)	0 (%0)	0 (%0)	<0.05
KTA (<90 /dk)	45 (%93.8)	34 (%85)	0 (%0)	<0.05
Solunum sayısı (>60 /dk–PCO ₂ <32 mmHg)	48 (%100)	40 (%100)	0 (%0)	<0.05
Lökosit sayısı (%10 bant. I/T)	11 (%22.9)	10 (%25)	0 (%0)	<0.05

Klinik bulgular açısından hastalar değerlendirildi.

Klinik sepsis grubunda:

Solunum sistemi: RDS 17, YDGT 4, asfiksi 2, pnomotoraks 5, Bronkopnömoni 3, BPDL 3 hasta saptandı.

Deri bulguları: YDS 18 hasta saptandı.

Gastrointestinal sistem: NEC 4, Diafragma hernisi 1, omfolit 1, opere özefagus atrezisi 1 hasta saptandı.

Metabolik hastalık olan 4 hasta saptandı.

Kardiovasküler sistem: PDA 11, VSD 3, ASD 2, ASA–PFO 9, Kalp kapak hastalığı 3 hasta saptandı.

Ürogenital sistem: Böbrek yetmezliği 5, Polikistik böbrek 1, VUR 1, Ambigü genitalya 1, İdrar yolu enfeksiyonu 1 hasta saptandı.

Nörolojik sistem: HIE 2, Opere hidrosefali 3, Opere meningomyelosel 3, spinabifida 2, Chiary malformasyonu 1, kern ikterus 2, konvulziyon 2 hasta saptandı.

Sendromik bebek olan 5 hasta saptandı.

Nonimmünhidrops olan 2 hasta saptandı.

Hematolojik bozukluk (nötropeni/trombositopeni) 1 hasta saptandı.

Göz bulguları: ROP olan 1 hasta saptandı. Tablo 11. de klinik sepsis grubunun klinik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 11. Klinik sepsis grubunun klinik özellikleri

Klinik özellikler	Sayı
Solunum sistemi:	
RDS	17
YDGT	4
Asfiksi	2
Pnomotoraks	5
Bronkopnömoni	3
BPDL	3
Deri bulguları:	
YDS	18
Gastrointestinal sistem:	
NEC	4
Diafragma hernisi	1
Omfolit	1
Opere özefagus atrezisi	1
Metabolik hastalık	4
Kardiovasküler sistem:	
PDA	11
VSD	3
ASD	2
ASA-PFO	9
Kalp kapak hastalığı	3
Ürogenital sistem:	
Böbrek yetmezliği	5
Polikistik böbrek	1
VUR	1
Ambigus genityalya	1
İdrar yolu enfeksiyonu	1
Nörolojik sistem:	
HIE	2
Opere hidrosefali	3
Opere meningomyelosel	3
Spinabifida	2
Chiary malformasyonu	1
Kern ikterus	2
Konvulziyon	2
Sendromik bebek	5
Nonimmünhidrops	2
Hematolojik bozukluk (nötropeni/trombositopeni)	1
Göz bulguları:	
ROP	1

Kanıtlanmış sepsis grubunda:

Solunum sistemi: RDS 10, YDGT 3, asfiksi 5, Bronkopnömoni 5, BPD 5 hasta saptandı.

Deri bulguları: YDS 18 hasta saptandı.

Gastrointestinal sistem: Opere intestinal atrezi 1, Opere pylor stenozu 1, NEC 2, MAS 1 hasta saptandı.

Metabolik hastalık olan 3 hasta saptandı.

Kardiovasküler sistem: PDA 8, VSD 2, ASD 3, ASA–PFO 1, Kalp kapak hastalığı 4 hasta saptandı.

Ürogenital sistem: Böbrek yetmezliği 9, VUR 1, İdrar yolu enfeksiyonu 1 hasta saptandı.

Nörolojik sistem: HIE 3, konvulziyon 2, kas hastalığı 1 hasta saptandı.
Sendromik bebek olan 6 hasta saptandı.

Hematolojik bozukluk (nötropeni/trombositopeni) 1 hasta saptandı.

Göz bulguları: ROP olan 1 hasta saptandı. Tablo 12’de kanıtlanmış sepsis grubunun klinik özellikleri belirtilmiştir.

Tablo 12. Kanıtlanmış sepsis grubunun klinik özellikleri

Klinik özellikler	Sayı
Solunum sistemi:	
RDS	10
YDGT	3
Asfiksi	5
Bronkopnömoni	5
BPDL	5
Deri bulguları:	
YDS	18
Gastrointestinal sistem:	
Opere intestinal atrezi	1
Opere pylor stenozu	1
NEC	2
MAS	1
Metabolik hastalık	3
Kardiovasküler sistem:	
PDA	8
VSD	2
ASD	3
ASA–PFO	1
Kalp kapak hastalığı	4
Ürogenital sistem:	
Böbrek yetmezliği	9
VUR	1
İdrar yolu enfeksiyonu	1
Nörolojik sistem:	
HIE	3
Konvulziyon	2
Kas hastalığı	1
Sendromik bebek	6
Hematolojik bozukluk (nötropeni/trombositopeni)	1
Göz bulguları:	
ROP	1

Gerçek doğum haftası, Töllner scoru, trombosit sayısı, lökosit sayısı (WBC), Immatur/total (I/T) oranı gruplar arasında minimum ve maksimum puanlarına göre değerlendirildi. Tablo 13’de doğum haftası, töllner skoru ve laboratuvar verilerinin minimum ve maximum değerleri belirtilmiştir.

Tablo 13. Doğum haftası, töllner skoru ve laboratuar verilerinin minimum ve maximum değerleri

	Klinik Sepsis grubu (min-max)	Kanıtlanmış Sepsis grubu (min-max)	Kontrol grubu (min-max)
Gerçek doğum haftası	26-39	25-41	37-41
Töllner scoru	7-16	7-13	0-0
Platelet (/mm ³)	22000-940000	20000-822000	152000-760000
WBC (/mm ³)	930-36350	1950-42010	5860-18880
I/T	0.03-0.44	0.14-0.68	0.00-0.3

Töllner skoruna göre gruplar klinik sepsis grubunda (min-max) 7-16 puan, kanıtlanmış sepsis grubunda 7-13 puan olarak değerlendirildi.

Trombosit sayısı (/mm³) klinik sepsis grubunda (min-max) 22000-940000, kanıtlanmış sepsis grubunda 20000-822000, kontrol grubunda 152000-760000 olarak saptandı.

Lökosit sayısı (/mm³) (WBC) (min-max) klinik sepsis grubunda 930-36350, kanıtlanmış sepsis grubunda 1950-42010, kontrol grubunda 5860-18880 olarak saptandı.

İmmatur/total oranı (min-max) Klinik sepsis grubunda 0.03-0.44, kanıtlanmış sepsis grubunda 0.14-0.68, kontrol grubunda 0.00-0.3 olarak saptandı.

Kan kültürü bakteri üreme sonuçlarına göre izole edilen bakteriler üreme yüzdelere göre Cilt flora elemanları 8 (%20), Klebsiella pneumoniae 7 (%17.8), Acinetobacter baumannii 7 (%17.5), Pseudomonas aeruginosa 6 (%15), Koagülaz negatif stafilokok (KNS) 5 (%12.5), Streptococcus spp. 5 (%12.5), Escherichia coli 1 (%2.5), Candida spp 1 (%2.5) hastada izole edilmiştir. Tablo-14. de kan kültüründe bakteri üreme sonuçları belirtilmiştir.

Tablo 14. Kan kültüründe bakteri üreme sonuçları

	N (%)
1. Cilt flora elemanları	8 (%20)
2. Klebsiella pneumoniae	7 (%17.5)
3. Acinetobacter baumannii	7 (%17.5)
4. Pseudomonas aeruginosa	6 (%15)
5. Streptokok	5 (%12.5)
6. Koagülaz negatif stafilokok	5 (%12, 5)
7. Candida spp	1 (%2.5)
8. Escherichia coli	1 (%2.5)

Bebeğe ait risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde klinik sepsis grubunda İnvaziv girişim 48 (%100), deri bütünlüğü yetersizliği 31 (%64.6), tekrarlayan antibiyotik kullanımı 47 (%97.9), vasküler kateter uygulama sıklığı 10 (%20.8), uzun süreli mekanik ventilasyon uygulaması 45 (%93.8), uzun süreli glikokortikoid tedavisi alan 4 (%8.3), yoğun bakım (YB) personel yetersizliği riski 47 (%97.9) hastada saptandı.

Kanıtlanmış sepsis grubunda invaziv girişim 40 (%100), deri bütünlüğü yetersizliği 27 (%67.5), tekrarlayan antibiyotik kullanımı 38 (%95), vasküler kateter uygulama sıklığı 4 (%10), uzun süreli mekanik ventilasyon uygulaması 38 (%95), uzun süreli glikokortikoid tedavisi alan 5 (%12.5), yoğun bakım (YB) personel yetersizliği riski 40 (%100) hastada saptandı. Bu 3 grup arasında bebeğe ait risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p<0.05$). Tablo 15’de bebeğe ait risk faktörleri gösterilmiştir.

Tablo 15. Bebeğe ait risk faktörleri

	Klinik Sepsis grubu (n=48.%)	Kanıtlanmış Sepsis grubu (n=40.%)	Kontrol grubu (n=40.%)	P
İnvaziv girişim	48 (%100)	40 (%100)	0 (%)	<0.05
Deri bütünlüğü yetersizliği	31 (%64.6)	27 (%67.5)	0 (%)	<0.05
Tekrarlayan antibiyotik kullanımı	47 (%97.9)	38 (%95)	0 (%)	<0.05
Vasküler kateter	10 (%20.8)	4 (%10)	0 (%)	<0.05
Uzun süreli Mekanik ventilasyon	45 (%93.8)	38 (%95)	0 (%)	<0.05
Uzun süreli Glikokortikoid tedavisi	4 (%8.3)	5 (%12.5)	0 (%)	<0.05
YB personel yetersizliği	47 (%97.9)	40 (%100)	0 (%)	<0.05

Beslenme bozukluğu açısından değerlendirildiğinde klinik sepsis grubunda enteral beslenmeye geç başlanması 41 (%85.4), tam enteral beslenmeye geç başlanması 41 (%85.4), doğum ağırlığına ulaşmanın gecikmesi 25 (%52.1) hastada saptandı. Kanıtlanmış sepsis grubunda enteral beslenmeye geç başlanması 30 (%75), tam enteral beslenmeye geç başlanması 31 (%77.5), doğum ağırlığına ulaşmanın gecikmesi 21 (%52.5) hastada saptandı. Bu 3 grup arasında beslenme bozukluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p<0.05$). Tablo–16. da beslenme bozukluğu açısından risk faktörleri belirtilmiştir.

Tablo 16. Beslenme bozukluğu açısından risk faktörleri

	Klinik Sepsis grubu (n=48.%)	Kanıtlanmış Sepsis grubu (n=40.%)	Kontrol grubu (n=40.%)	P
Enteral beslenmeye geç başlanması	41 (%85.4)	30 (%75)	0 (%0)	<0.05
Tam enteral beslenmeye geç başlanması	41 (%85.4)	31 (%77.5)	0 (%0)	<0.05
Doğum ağırlığına ulaşmanın gecikmesi	25 (%52.1)	21 (%52.5)	0 (%0)	<0.05

Anneye ait risk faktörlerinden klinik sepsis grubunda annenin mevcut kronik hastalığı 3 (%6.3), diabet 2 (%4.2), Ağır hipotroidi 1 (%2.1), hasta saptanırken Yaş (<18→40 yaş) ve SLE'li anneye rastlanmadı. Kanıtlanmış sepsis grubunda annenin mevcut kronik hastalığı 1 (%2.5), diabet 3 (%7.5), yaş (<18→40 yaş) 1 (%2.5), SLE'li anne 1 (%2.5) hastaya rastlanırken ağır hipotroidili anneye rastlanmadı. Bu 3 grup arasında anneye ait risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı (p>0.05). Tablo–17. de anneye ait risk faktörleri belirtilmiştir.

Tablo 17. Anneye ait risk faktörleri

	Klinik Sepsis grubu (n=48 %)	Kanıtlanmış Sepsis grubu (n=40 %)	Kontrol grubu (n=40 %)	P
Annenin kronik hastalığı	3 (%6.3)	1 (%2.5)	0 (%0)	>0.05
diabet	2 (%4.2)	3 (%7.5)	0 (%0)	>0.05
Ağır hipotroidi	1 (%2.1)	0 (%0)	0 (%0)	>0.05
SLE	0 (%0)	1 (%2.5)	0 (%0)	>0.05
Yaş (<18→40)	0 (%0)	1 (%2.5)	0 (%0)	>0.05

Intrapartum komplikasyonlar açısından klinik sepsis grubunda prematüre doğum 31 (%34.6), EMR (>12 saat) 7 (%14.6), fetal distress–hipoksi maruziyeti 2 (%4.2) hastada saptanırken müdahaleli doğum durumuna hiçbir hastada rastlanmadı. Kanıtlanmış sepsis grubunda prematüre doğum 26 (%65.0), EMR (>12 saat) 6 (%15), fetal distress–hipoksi maruziyeti 3 (%7.5), müdahaleli doğum 1 (%2.5) hastada saptandı. Bu 3 grup arasında intrapartum komplikasyonlar arasında prematüre doğum ve EMR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktayken (p<0.05), fetal distress–hipoksi maruziyeti ve müdahaleli doğum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı (p>0.05). Tablo–18. de Intrapartum komplikasyonlar belirtilmiştir.

Tablo 18. Intrapartum komplikasyonlar

	Klinik Sepsis grubu (n=48.%)	Kanıtlanmış Sepsis grubu (n=40.%)	Kontrol grubu (n=40.%)	P
Prematüre doğum	31 (%34.6)	26 (%65.0)	0 (%0)	<0.05
EMR (>12 saat)	7 (%14.6)	6 (%15)	0 (%0)	<0.05
Fetal distress–hipoksi	2 (%4.2)	3 (%7.5)	0 (%0)	>0.05
Müdahaleli doğum	0 (%0)	1 (%2.5)	0 (%0)	>0.05

Obstetrik komplikasyonlar açısından klinik sepsis grubunda antepartum kanama 1 (%2.1), kronik hipertansiyon 1 (%2.1), preeklampsi 5 (%10.4), annede mevcut enfeksiyon 4 (%8.3), izoimmunizasyon 8 (%16.7), EMR 7 (%14.6), polihidramnion 1 (%2.1), oligohidramnion 7 (%14.6) hastada saptandı. Kanıtlanmış sepsis grubunda kronik hipertansiyon 1 (%2.5), preeklampsi 5 (%12.5), annede mevcut enfeksiyon 2 (%5), izoimmunizasyon 3 (%7.5), EMR 6 (%15), polihidramnion 1 (%2.5), oligohidramnion 6 (%15) hastada saptanırken antepartum kanama hiçbir hastada saptanmadı. Kontrol grubunda izoimmunizasyon 2 (%5) hastada saptandı. Bu 3 grup arasında obstetrik komplikasyonlar açısından EMR ve oligohidramnion riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktayken ($p<0.05$), diğer risk faktörlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($P>0.05$). Tablo19’da Obstetrik komplikasyonlar belirtilmiştir.

Tablo 19. Obstetrik komplikasyonlar

	Klinik Sepsis grubu (n=48, %)	Kanıtlanmış Sepsis grubu (n=40, %)	Kontrol grubu (n=40. %)	P
Antepartum kanama	1 (%2.1)	0 (%0)	0 (%0)	>0.05
Kronik hipertansiyon	1 (%2.1)	1 (%2.5)	0 (%0)	>0.05
preeklampsi	5 (%10.4)	5 (%12.5)	0 (%0)	>0.05
Anne enfeksiyonu	4 (%8.3)	2 (%5)	0 (%0)	>0.05
izoimmunizasyon	8 (%16.7)	3 (%7.5)	2 (%5)	>0.05
EMR	7 (%14.6)	6 (%15)	0 (%0)	<0.05
polihidramnion	1 (%2.1)	1 (%2.5)	0 (%0)	>0.05
oligohidramnion	7 (%14.6)	6 (%15)	0 (%0)	<0.05

Klinik sepsis, kanıtlanmış sepsis ve tüm sepsisli hasta gruplarında sepsis tanısı konulan 0.saatte ve ampirik antibiyotik başlandıktan sonraki 24. saatte hastalardan CRP, Prokalsitonin, CD64granulosit (CD64_g), CD64 monosit (CD64_m), CD11b granulosit (CD11b_g), CD11b monosit (CD11b_m), CD64granulosit–CD11b

granulosit (CD64_g-CD11b_g), CD64 monosit-CD11b monosit (CD64_m-CD11b_m) düzeylerine bakılarak karşılaştırıldı.

Klinik sepsis grubunda CRP düzeyi 0.saatte 26.73±41.59, 24.saatte 19.55±40.04 saptandı, prokalsitonin düzeyi 0.saate 9.97±22.15, 24.satte 6.41±20.61 saptandı, CD11b_m 0.saatte 80, 21±17, 95, 24.saatte 83, 58±14, 09 saptandı.0.saat ve 24.saat CRP, Prokalsitonin ve CD11b_m düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05).CD64_g 0.saatte 60.19±28.13, 24.saatte 60.60±26.11, CD64_m 0.saatte 61.52±16.47, 24.saatte 62.29±16.42, CD11b_g 0.saatte 97.48±4.28, 24.saatte 97.28±8.09, CD64_g-CD11b_g 0.saatte 59.15±28.08, 24.saatte 59.76±26.06, CD64_m-CD11b_m 0.saatte 61.30±16.32, 24.saatte 62.10±16.35 saptandı.0 ve 24.saat CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Tablo-20. de klinik sepsis grubunun CRP, Prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m düzeylerinin 0 ve 24. saat karşılaştırılması belirtilmiştir.

Tablo 20. Klinik sepsis grubunun CRP, Prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m düzeylerinin 0 ve 24.saat karşılaştırılması

	0.Saat (Ort.±SS)	24.Saat (Ort.±SS)	P
CRP (mg/dl)	26.73±41.59	19.55±40.04	0.0001
Prokalsitonin (ng/ml)	9.97±22.15	6.41±20.61	0.0001
CD64 granulosit (CD64 _g)	60.19±28.13	60.60±26.11	0.701
CD64-monosit (CD64 _m)	61.52±16.47	62.29±16.42	0.758
CD11b-granulosit (CD11b _g)	97.48±4.28	97.28±8.09	0.250
CD11b-monosit (CD11b _m)	80.21±17.95	83.58±14.09	0.042
CD64-CD11b-granulosit (CD64 _g -CD11b _g)	59.15±28.08	59.76±26.06	0.720
CD64-CD11b-monosit (CD64 _m -CD11b _m)	61.30±16.32	62.10±16.35	0.775

Kanıtlanmış sepsis grubunda CRP 0.saatte 33.63±43.71, 24.saatte 18.51±34.12, Prokalsitonin 0.saatte 13.97±43.43, 24.saatte 7.95±22.84 saptandı. 0 ve 24. saat CRP ve prokalsitonin düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). CD64_g 0. saatte 54.61±31.03, 24.saatte 59.64±29.85, CD64_m 0.saatte 61.44±24.52, 24.saatte 66.38±16.08, CD11b_g 0.saatte 93, 69±18.36, 24.saatte 96.98±8.78, CD11b_m 0.saatte 80.38±20, 74, 24.saatte 83.03±14.08, CD64_g-CD11b_g 0.saatte 53.03±31.42, 24.saatte 58.77±29.46, CD64_m-CD11b_m 0.saatte 61.21±24.39,

24. saatte 65, 77±15, 68 saptandı. 0 ve 24. saat CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Tablo 21. de kanıtlanmış sepsis grubunun CRP, Prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m düzeylerinin 0 ve 24. saat karşılaştırılması belirtilmiştir.

Tablo 21. Kanıtlanmış sepsis grubunun CRP, Prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m düzeylerinin 0 ve 24. saat karşılaştırılması

	0.Saat (Ort.±SS)	24.Saat (Ort.±SS)	P
CRP (mg/dl)	33.63±43.71	18.51±34.12	0.0001
Prokalsitonin (ng/ml)	13.97±43.43	7.95±22.84	0.0001
CD64 granulosit (CD64 _g)	54.61±31.03	59.64±29.85	0.059
CD64-monosit (CD64 _m)	61.44±24.52	66.38±16.08	0.559
CD11b-granulosit (CD11b _g)	93.69±18.36	96.98±8.78	0.155
CD11b-monosit (CD11b _m)	80.38±20.74	83.03±14.08	0.830
CD64-CD11b-granulosit (CD64 _g -CD11b _g)	53.03±31.42	58.77±29.46	0.051
CD64-CD11b-monosit (CD64 _m -CD11b _m)	61.21±24.39	65.77±15.68	0.856

Tüm sepsis grubunda (klinik ve kanıtlanmış sepsis grubu beraber) CRP 0. saat 29.87±42.46, 24. saat 19.07±37.26, prokalsitonin 0. saat 11.79±33.39, 24. saat 7.11±21.54 saptandı. 0 ve 24. saat CRP ve prokalsitonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). CD64_g 0. saatte 57.65±29.44, 24. saat 60.16±27.72, CD64_m 0. saatte 61.48±20.40, 24. saatte 64.15±16.30, CD11b_g 0. saatte 95.75±12, 83, 24. saatte 97.14±8.36, CD11b_m 0. saat 80, 29±19, 16, 24. saat 83.33±14.00, CD64_g-CD11b_g 0. saatte 56.37±29.63, 24. saat 59.31±27.50, CD64_m-CD11b_m 0. saat 61.25±20.26, 24. saat 63.77±16.06 saptandı. 0 ve 24. saat CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Tablo-22. de genel sepsis grubunun CRP, Prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m düzeylerinin 0 ve 24. saat karşılaştırılması belirtilmiştir.

Tablo–22. Genel sepsis grubunun CRP, Prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g–CD11b_g,CD64_m–CD11b_m düzeylerinin 0 ve 24. saat karşılaştırılması

	0.Saat (Ort.±SS)	24.Saat (Ort.±SS)	P
CRP (mg/dl)	29.87±42.46	19.07±37.26	0.0001
Prokalsitonin (ng/ml)	11.79±33.39	7.11±21.54	0.0001
CD64 granulosit (CD64 _g)	57.65±29.44	60.16±27.72	0.379
CD64–monosit (CD64 _m)	61.48±20.40	64.15±16.30	0.464
CD11b–granulosit (CD11b _g)	95.75±12.83	97.14±8.36	0.092
CD11b–monosit (CD11b _m)	80.29±19.16	83.33±14.00	0.108
CD64–CD11b–granulosit (CD64 _g –CD11b _g)	56.37±29.63	59.31±27.50	0.351
CD64–CD11b–monosit (CD64 _m –CD11b _m)	61.25±20.26	63.77±16.06	0.603

Sıfırıncı saatte klinik sepsis, kanıtlanmış sepsis ve kontrol grubundaki CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g–CD11b_g, CD64_m–CD11b_m, platelet, WBC, I/T, ANS, ABC düzeyleri klinik ve kanıtlanmış sepsis grubuyla kontrol grubunun karşılaştırılması ve klinik sepsisle kanıtlanmış sepsis grubunun kendi aralarında karşılaştırılması yapılmıştır. Kontrol grubunun 0.saatteki CRP düzeyi 1.57±1.56, prokalsitonin 0.2203±0.54, CD64_g 77.42±17.59, CD64_m 73.75±16.82, CD11b_g 98.52±2.31, CD11b_m 87.28±11.49, CD64_g–CD11b_g 76.54±17.47, CD64_m–CD11b_m 73.09±16.01, platelet 379517±1.48, WBC 10698.50±2936.76, I/T: 0.0934±0.06, ANS 4498.60±2806.84, ABC 328.17±175.92 olarak saptandı. Klinik sepsis grubunda platelet 312391, 66±1, 91, WBC 12492±6425.89, I/T 0.2344±0.08, ANS 6265.33±4499.41, ABC 1417.54±1006.3 olarak saptandı. Kanıtlanmış sepsis grubunda platelet 295950.00±1.65, WBC 11742.77±7064.01, I/T 0.3039±0.09, ANS 6826.30±7398.12, ABC 1701.82±1169.77 olarak saptandı.

Sıfırıncı saat klinik sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_m, CD64_g–CD11b_g, CD64_m–CD11b_m, platelet, I/T, ANS, ABC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p<0.017 (bon ferroni düzeltmesi)), CD11b_g ve WBC düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.017).

Sıfırıncı saat kanıtlanmış sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_g–CD11b_g, platelet, I/T, ABC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p<0.017), CD64_m,

CD11b_g, CD11b_m, CD64_m-CD11b_m, WBC, ANS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.017).

Sıfırıncı saat klinik sepsis grubuyla kanıtlanmış sepsis grubunun kendi aralarında yapılan karşılaştırmada CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m, platelet, WBC, ANS, ABC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (p>0.017), I/T oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p>0.017). Tablo-23. de 0.saatte klinik sepsis, kanıtlanmış sepsis ve kontrol grubundaki CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m, platelet, WBC, I/T, ANS, ABC düzeylerinin karşılaştırılması belirtilmiştir.

Tablo 23. 0.saatte klinik sepsis, kanıtlanmış sepsis ve kontrol grubundaki CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m, platelet, WBC, I/T, ANS, ABC düzeylerinin karşılaştırılması

0.SAAT	Klinik sepsis grubu (Ort.±SS)	Kanıtlanmış sepsis grubu (Ort.±SS)	Kontrol grubu (Ort.±SS)
CRP (mg/dl)	26.73±41.59 ^a	33.63±43.71 ^a	1.57±1.56
Prokalsitonin (ng/ml)	9.97±22.15 ^a	13.97±43.43 ^a	0.2203±0.54
CD64 granulosit (CD64 _g)	60.19±28.13 ^a	54.61±31.03 ^a	77.42±17.59
CD64-monosit (CD64 _m)	61.52±16.47 ^a	61.44±24.52	73.75±16.82
CD11b-granulosit (CD11b _g)	97.48±4.28	93.69±18.36	98.52±2.31
CD11b-monosit (CD11b _m)	80.21±17.95 ^a	80.38±20.74	87.28±11.49
CD64-CD11b-granulosit (CD64 _g -CD11b _g)	59.15±28.08 ^a	53.03±31.42 ^a	76.54±17.47
CD64-CD11b-monosit (CD64 _m -CD11b _m)	61.30±16.32 ^a	61.21±24.39	73.09±16.01
Platelet (/mm ³)	312391.66±1.91 ^a	295950.00±1.65 ^a	379517±1.48
WBC (/mm ³)	12492±6425.89	11742.77±7064.01	10698.50±2936.76
I/T	0.2344±0.08 ^a	0.3039±0.09 ^{ab}	0.0934±0.06
ANS	6265.33±4499.41 ^a	6826.30±7398.12	4498.60±2806.84
ABC	1417.54±1006.3 ^a	1701.82±1169.77 ^a	328.17±175.92

^a kontrol grubuna göre belirgin farklılık vardır (p<0.017).

^b klinik sepsis grubuna göre belirgin farklılıklar vardır (p<0.017).

Yirmidördüncü saat CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m düzeyleri klinik ve kanıtlanmış sepsis grubuyla kontrol grubunun karşılaştırılması ve klinik sepsisle kanıtlanmış sepsis grubunun kendi aralarında karşılaştırılması yapılmıştır.

Yirmidördüncü saat kontrol grubu CRP düzeyi 1.57±1.56, prokalsitonin 0.2454±0.56, CD64_g 77.42±17.59, CD64_m 73.75±16.82, CD11b_g 98.52±2.31,

CD11b_m 87.42±11, 57, CD64_g-CD11b_g 76.54±17.47, CD64_m-CD11b_m 73.09±16.01 saptandı.

Yirmidördüncü saat klinik sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p<0.017), CD11b_g, CD11b_m düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.017).

Yirmidördüncü saat kanıtlanmış sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_g-CD11b_g düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken (p<0.017), CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_m-CD11b_m düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.017)

Yirmidördüncü saat klinik sepsis grubuyla kanıtlanmış sepsis grubu arasında yapılan karşılaştırmada CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.017). Tablo 24. de 24.saatte klinik sepsis, kanıtlanmış sepsis ve kontrol grubundaki CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m, düzeylerinin karşılaştırılması belirtilmiştir.

Tablo-24. 24.saatte klinik sepsis, kanıtlanmış sepsis ve kontrol grubundaki CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m, düzeylerinin karşılaştırılması

24. saat	Klinik sepsis grubu (Ort.±SS)	Kanıtlanmış sepsis grubu (Ort.±SS)	Kontrol grubu (Ort.±SS)
CRP (mg/dl)	19.55±40.04 ^a	18.51±34.12 ^a	1.57±1.56
Prokalsitonin (ng/ml)	6.41±20.61 ^a	7.95±22.84 ^a	0.2454±0.56
CD64 granulosit (CD64 _g)	60.60±26.11 ^a	59.64±29.85 ^a	77.42±17.59
CD64-monosit (CD64 _m)	62.29±16.42 ^a	66.38±16.08	73.75±16.82
CD11b-granulosit (CD11b _g)	97.28±8.09	96.98±8.78	98.52±2.31
CD11b-monosit (CD11b _m)	83.58±14.09	83.03±14.08	87.42±11.57
CD64-CD11b-granulosit (CD64 _g -CD11b _g)	59.76±26.06 ^a	58.77±29.46 ^a	76.54±17.47
CD64-CD11b-monosit (CD64 _m -CD11b _m)	62.10±16.35 ^a	65.77±15.68	73.09±16.01

^a kontrol grubuna göre belirgin farklılık vardır. (p<0.017)

Bu çalışmada nicel verilerin tanısal güçlerini belirlemek için ROC analizi ile area (eğri altında kalan alan), p değeri, parametrelerin minimum ve maksimum düzeyleri, kesim noktaları (cuttoff), duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite),

pozitif tahmin değeri (Pozitif prediktif index (PPI)) ve negatif tahmin değerleri (Negatif prediktif index (NPI)) değerleri 0 ve 24.saat verilerinde değerlendirildi.

Klinik sepsis ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında 0 ve 24.saatler sırasıyla CRP (mg/dl) düzeyi için area 0.891–0.841, p değeri 0.0001–0.0001, minimum değer 0.01–0.01, maksimum değer 204.0–204.0, cutt–off değeri 3.19–0.66, sensitivite (%)66.67–95.83, spesifite (%)100–52.5, PPI (%)100–70, 8, NPI (%) 71.4–91.3 saptandı.

Prokalsitonin (ng/ml) düzeyi için 0 ve 24.saatler sırasıyla area 0.929–0.821, p değeri 0.0001–0.0001, minimum değer 0.1–0.08, maksimum değer 100.0 –100, cutt–off değeri 0.17–0.17, sensitivite (%) 89.58–68.75, spesifite (%) 87.5 –85, PPI (%) 89.6–84.6, NPI (%) 87, 5–69, 4 saptandı.

Cluster of differentiation 64 granulosit (CD64_g) düzeyi için area 0.684–0.690, p değeri 0.0014–0.0009, minimum değer 7.2–3.8, maksimum değer 95.6–94.8, cutt–off değeri 67–64.9, sensitivite (%)50–52.08, spesifite (%) 87.5–90, PPI (%) 82.8–86.2, NPI (%) 59.3–61 olarak saptandı.

Cluster of differentiation 64 monosit (CD64_m) düzeyi için 0 ve 24. Saat değerleri sırasıyla area 0, 678–0, 668, p değeri 0, 0021–0, 0041, minimum değer 11.8–18.5, maksimum değer 88.6–88.1, cutt–off değeri 71.6–69.6, sensitivite (%) 75–68.75, spesifite (%)57.5–60, PPI (%) 67.9–67.3, NPI (%) 65.7–61.5 olarak saptandı.

Cluster of differentiation 11B granulosit (CD11b_g) düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0, 604–0, 518, p değeri 0.0863–0.7726, minimum değer 73.8–44.3, maksimum değer 100.0–100, cutt–off 99.1–99.3, sensitivite (%) 60.42–52.08, spesifite (%) 67.5–60, PPI (%) 69–61, NPI (%) 58.7–51.1 olarak saptandı.

Cluster of differentiation 11B monosit (CD11b_m) düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.655–0.600, p değeri 0.0085–0.1002, minimum değer 19.1–28.4, maksimum değer 98.5–96.4, cutt–off 94.2–92.7, sensitivite (%) 93.75–79.17, spesifite (%) 35–42.5, PPI (%) 63.4–62.3, NPI (%)82.4–63 olarak saptandı.

Cluster of differentiation 64 granulosit –Cluster of differentiation 11B granulosit (CD64_g–CD11b_g) düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.685–0.695, p değeri 0.0013–0.0006, minimum değer 6.1–3.8, maksimum değer 95.4–

94.6, cutt-off 65.6–64, 5, sensitivite (%) 45.83–52.08, spesifite (%)90–90, PPI (%)84.6–86.2, NPI (%)58.1–61 olarak saptandı.

Cluster of differentiation 64 monosit –Cluster of differentiation 11B monosit (CD64_m–CD11b_m) düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.682–0.671, p değeri 0.0016–0.0033, minimum değer 11.8–18.5, maksimum değer 88.5–88, cutt-off 72.7–69.6, sensitivite (%) 79.17–68.75, spesifite (%) 55–60, PPI (%) 67.9–67.3, NPI (%)68.7–61.5 olarak saptandı.

Platelet (/mm³) sayısı 0.saat değerleri area 0.653, p değeri 0.0095, minimum değer 22000, maksimum değer 940000, cutt-off 235000, sensitivite (%) 43.75, spesifite (%) 90, PPI (%) 84, NPI (%) 57.1 olarak saptanmıştır.

Lökosit sayısı (WBC) (mm³) sayısı 0.saat değerleri area 0.559, p değeri 0.3335, minimum değer 930, maksimum değer 36350, cutt-off 13960, sensitivite (%) 33.33, spesifite (%) 92.5, PPI (%) 84.2, NPI (%) 53.6 olarak saptanmıştır.

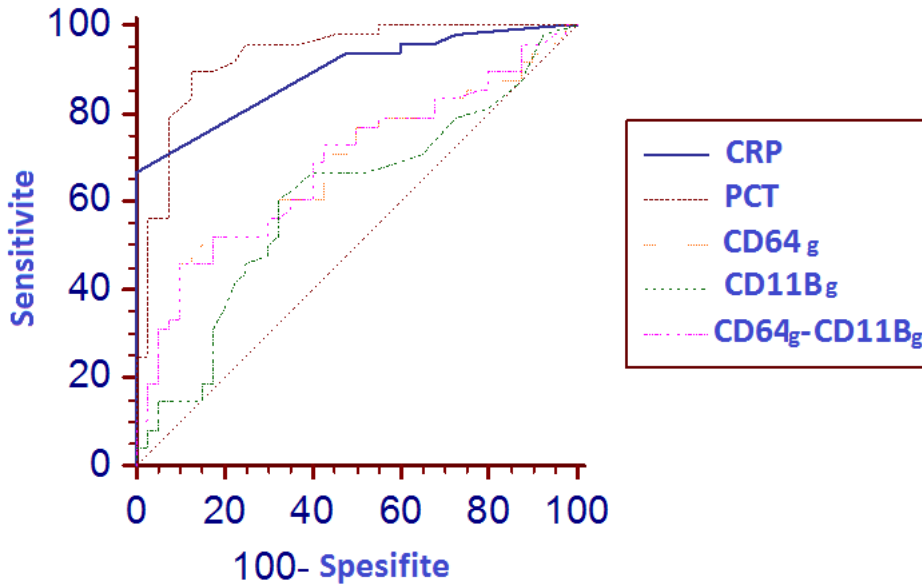
İmmatur/total (I/T) oranı oranı 0.saat düzeyleri area 0.892, p değeri 0.0001, minimum değer 0.03, maksimum değer 0, 44, cutt-off 0, 13, sensitivite (%)95.83, spesifite (%)82.5, PPI (%)86.8, NPI (%)94.3 olarak saptandı.

Absolü bant sayısı (ABS) 0.saat düzeyleri area 0.904, p değeri 0.0001, minimum değer 54, maksimum değer 5090, cutt-off 686, sensitivite 79.17, spesifite 97.5, PPI (%)97, 4, NPI (%)79.6 olarak saptanmıştır.

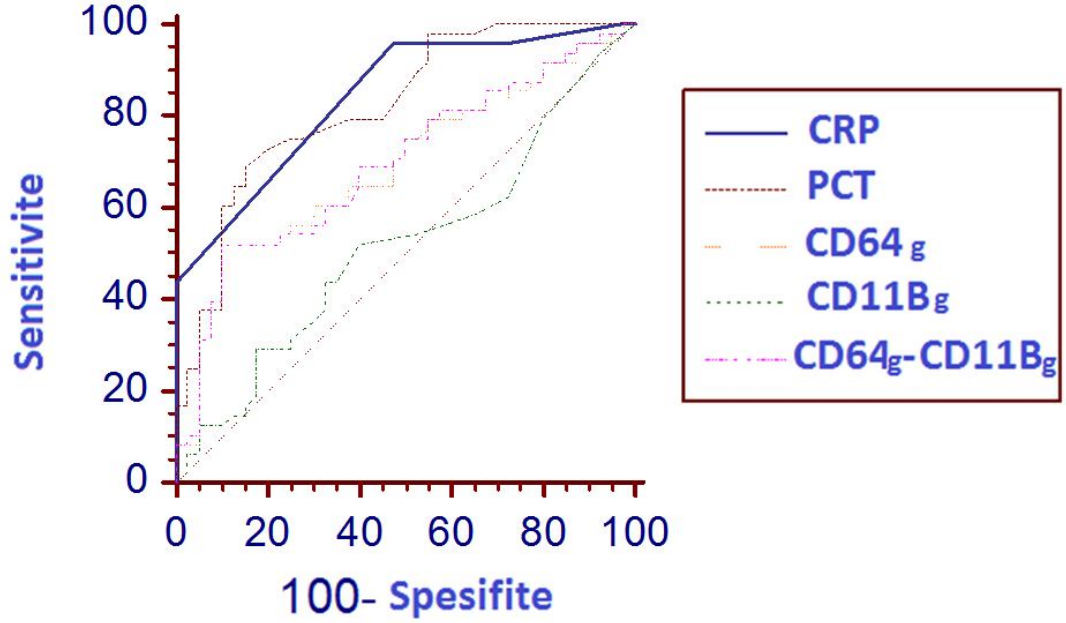
Absolü nötrofil sayısı (ANS) 0.saat düzeyleri area 0.640, p değeri 0.0169, minimum değer 390, maksimum değer 29080, cutt-off 3791, sensitivite (%)70.83, spesifite (%)57.5, PPI (%)66.7, NPI (%)62, 2 olarak saptanmıştır. Tablo–25. de klinik sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g–CD11b_g, CD64_m–CD11b_m, platelet, WBC, I/T, ABS, ANS düzeylerinin ROC analizi ile area, p değeri, minimum ve maksimum düzeyleri, cuttoff, sensitivite, spesifite, Pozitif prediktif index (PPI) ve negatif prediktif index (NPI)) değerleri 0 ve 24.saat verileri değerlendirilmiştir.

Tablo 25. Klinik sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m, platelet, WBC, I/T, ABS, ANS düzeylerinin ROC analizi ile area, p değeri, minimum ve maksimum düzeyleri, cuttoff, sensitivite, spesifite, Pozitif prediktif index (PPI) ve negatif prediktif index (NPI)) değerleri 0 ve 24.saat verileri

		Area	p	min	max	Cutt off	Sensitivite. %	Spesifite. %	PPI. %	NPI. %
CRP (mg/dl)	0.saat	0.891	0.0001	0.01	204.0	3.19	66.67	100	100	71.4
	24.saat	0.841	0.0001	0.01	204.0	0.66	95.83	52.5	70.8	91.3
Prokalsitonin (ng/ml)	0.saat	0.929	0.0001	0.1	100.0	0.17	89.58	87.5	89.6	87.5
	24.saat	0.821	0.0001	0.08	100	0.17	68.75	85	84.6	69.4
CD64 _g	0.saat	0.684	0.0014	7.2	95.6	67	50	87.5	82.8	59.3
	24.saat	0.690	0.0009	3.8	94.8	64.9	52.08	90	86.2	61
CD64 _m	0.saat	0.678	0.0021	11.8	88.6	71.6	75	57.5	67.9	65.7
	24.saat	0.668	0.0041	18.5	88.1	69.6	68.75	60	67.3	61.5
CD11b _g	0.saat	0.604	0.0863	73.8	100.0	99.1	60.42	67.5	69	58.7
	24.saat	0.518	0.7726	44.3	100	99.3	52.08	60	61	51.1
CD11b _m	0.saat	0.655	0.0085	19.1	98.5	94.2	93.75	35	63.4	82.4
	24.saat	0.600	0.1002	28.4	96.4	92.7	79.17	42.5	62.3	63
CD64 _g -CD11b _g	0.saat	0.685	0.0013	6.1	95.4	65.6	45.83	90	84.6	58.1
	24.saat	0.695	0.0006	3.8	94.6	64.5	52.08	90	86.2	61
CD64 _m -CD11b _m	0.saat	0.682	0.0016	11.8	88.5	72.7	79.17	55	67.9	68.7
	24.saat	0.671	0.0033	18.5	88	69.6	68.75	60	67.3	61.5
Platelet (/mm ³)	0.Saat	0.653	0.0095	22000	940000	235000	43.75	90	84	57.1
WBC (/mm ³)	0.saat	0.559	0.3335	930	36350	13960	33.33	92.5	84.2	53.6
I/T	0.saat	0.892	0.0001	0.03	0.44	0.13	95.83	82.5	86.8	94.3
ABS	0.saat	0.904	0.0001	54	5090	686	79.17	97.5	97.4	79.6
ANS	0.saat	0.640	0.0169	390	29080	3791	70.83	57.5	66.7	62.2



Şekil 1. Klinik sepsis grubunda 0.saat CRP, PCT, CD64_g, CD11B_g, CD64_g-CD11B_g düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi



Şekil 2. Klinik sepsis grubunda 24.saat CRP, PCT, CD64_g, CD11B_g, CD64_g-CD11B_g düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi

Kanıtlanmış sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla CRP (mg/dl) düzeyi için area 0, 914–0, 866, p değeri 0, 0001–0, 0001, minimum değer 0.32–0.12, maksimum değer 199. 0–166. 0, cutt-off 3, 19–3, 19, sensitivite (%)70–50, spesifite (%) 100–100, PPI (%) 100–100, NPI (%)76. 9–66.7 olarak saptanmıştır.

Prokalsitonin (ng/ml) düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0. 928–0.862, p değeri 0. 0001–0. 0001, minimum değer 0.11–0, 09, maksimum değer 254, 9–126, 9, cutt-off 0.16–0.16, sensitivite (%) 92.5–87.5, spesifite (%)82.5–80, PPI (%)84.1–81.4, NPI (%)91.7–81.4 olarak saptandı.

Cluster of differentiation 64 granulosit düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.697–0.643, p değeri 0.0008–0.0203, minimum değer 4.1–7.1, maksimum değer 98.8–98, cutt-off 64.9–50.6, sensitivite (%) 60–45, spesifite (%) 90–95, PPI (%) 85.7–90, NPI (%)69.2–63.3 olarak saptandı.

Cluster of differentiation 64 Monosit düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.622 –0.617, p değeri 0.0515–0.0634, minimum değer 1.00–27.1, maksimum değer 99.0–97.5, cutt-off 78–70.1, sensitivite (%)85–62.5, spesifite (%) 40–60, PPI (%)58.6–61, NPI (%)72.7–61.5 olarak saptandı.

Cluster of differentiation 11B granulosit düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.624–0.568, p değeri 0.0472–0.2910, minimum değer 0.00–44.3, maksimum değer 99.9–99.9, cutt–off 99.3–99.2, sensitivite (%)72.5–52.5, spesifite (%) 60–65, PPI (%)64.4–60, NPI (%)68.6–57.8 olarak saptanmıştır.

Cluster of differentiation 11B Monosit düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.582–0.593, p değeri 0.2000–0.1430, minimum değer 21.0–44.9, maksimum değer 99.2–97.6, cutt–off 75.5–79.1Sensitivite (%) 30–32.5, spesifite (%) 87.5–87.5, PPI (%)70.6–68.5, NPI (%)55.6–45.3 olarak saptanmıştır.

Cluster of differentiation 64 granulosit –Cluster of differentiation 11B granulosit düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.708–0.650, p değeri 0.0003–0.0145, minimum değer 0.00–6.9, maksimum değer 98.7–97.9, cutt–off 63.7–50, sensitivite (%)60.0–45, spesifite (%) 90–95, PPI (%) 85.7–90, NPI (%) 69.2–63.3 olarak saptanmıştır.

Cluster of differentiation 64 monosit –Cluster of differentiation 11B monosit düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.620–0.619, p değeri 0.0555–0.0583, minimum değer 1.0–27.1, maksimum değer 98.4–95.7, cutt–off 78–69, 7, sensitivite (%)85–62.5, spesifite (%) 40–60, PPI (%)58.6–61, NPI (%)72.7–61.5 olarak saptanmıştır.

Platelet (mm³) sayısı 0.saat değerleri area 0.675, p değeri 0.0036, minimum değer 20000, maksimum değer 822000, cutt–off 274000, sensitivite (%)57.5, spesifite (%)77.5, PPI (%)71.9, NPI (%) 64.6 olarak saptanmıştır.

Lökosit sayısı (WBC) (mm³) sayısı 0.saat değerleri area 0.499, p değeri 0.9923, minimum değer 1950, maksimum değer 42010, cutt–off 5600, sensitivite (%)17.5, spesifite (%)100, PPI (%) 100, NPI (%) 54.8 olarak saptanmıştır.

İmmatur/total oranı oranı oranı 0.saat düzeyleri area 0.963, p değeri 0.0001, minimum değer 0.14, maksimum değer 0.68, cutt–off 018, sensitivite (%)97.5, spesifite (%)90, PPI (%)90, 7, NPI (%)97, 3 olarak saptanmıştır.

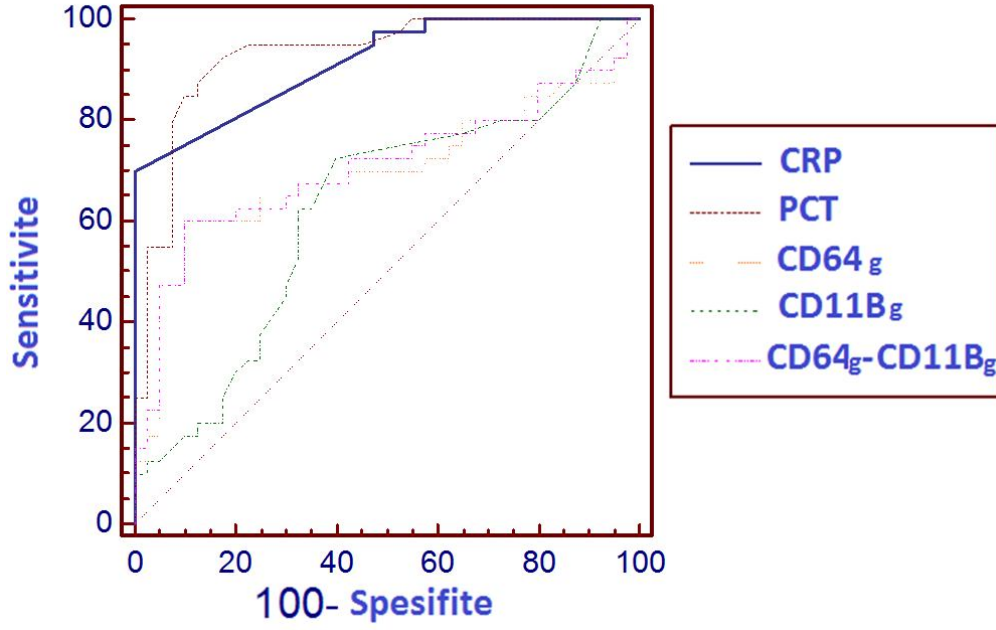
Absolü bant sayısı 0.saat düzeyleri area 0, 929, p değeri 0, 0001, minimum değer 216, maksimum değer 5122, cutt–off 500, sensitivite (%)87.5, spesifite (%)87.5, PPI (%) 87.5, NPI (%)87.5 olarak saptanmıştır.

Absolü nötrofil sayısı 0.saat düzeyleri area 0.585, p değeri 0.1828, minimum değer 741, maksimum değer 45000, cutt–off 3791, sensitivite (%) 65, spesifite

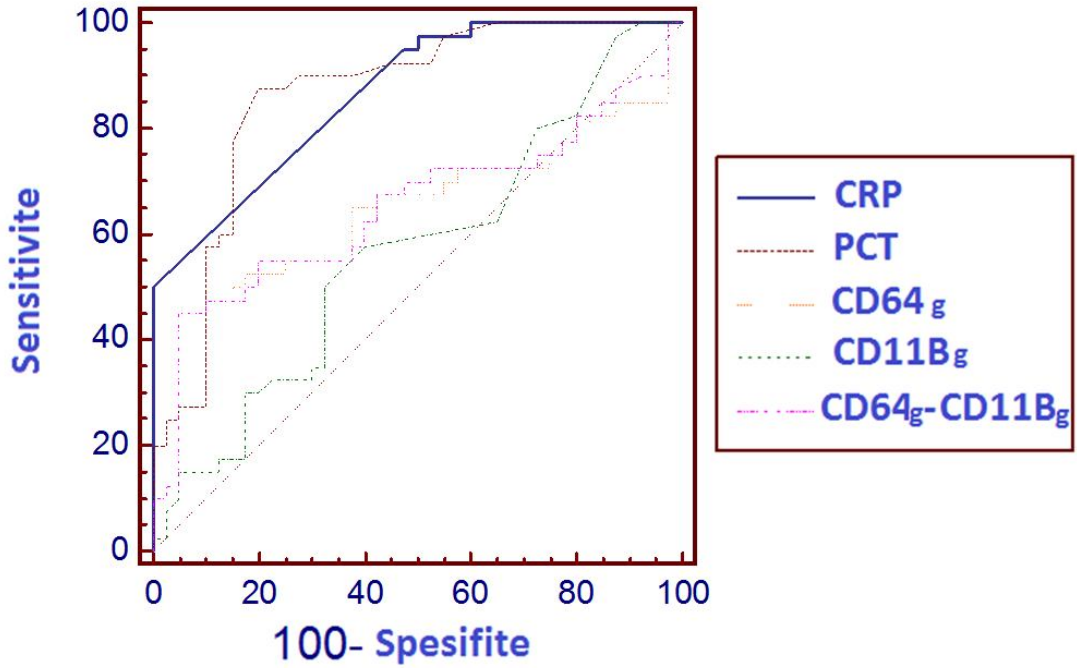
(%)57.5, PPI (%)60.5, NPI (%) 62.2 olarak saptanmıştır. Tablo 26. da kanıtlanmış sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m, platelet, WBC, I/T, ABS, ANS düzeylerinin ROC analizi ile area, p değeri, minimum ve maksimum düzeyleri, cutoff, sensitivite, spesifite, Pozitif prediktif index (PPI) ve negatif prediktif index (NPI)) değerleri 0 ve 24.saat verileri değerlendirilmiştir.

Tablo 26. Kanıtlanmış sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m, platelet, WBC, I/T, ABS, ANS düzeylerinin ROC analizi ile area, p değeri, minimum ve maksimum düzeyleri, cutoff, sensitivite, spesifite, Pozitif prediktif index (PPI) ve negatif prediktif index (NPI)) değerleri 0 ve 24.saat verileri

		Area	P	min	max	Cutt off	Sensitivite, %	Spesifite, %	PPI, %	NPI, %
CRP (mg/dl)	0.saat	0.914	0.0001	0.32	199.0	3.19	70	100	100	76.9
	24.saat	0.866	0.0001	0.12	166.0	3.19	50	100	100	66.7
Prokalsitonin (ng/ml)	0.saat	0.928	0.0001	0.11	254.9	0.16	92.5	82.5	84.1	91.7
	24.saat	0.862	0.0001	0.09	126.9	0.16	87.5	80	81.4	81.4
CD64 _g	0.saat	0.697	0.0008	4.1	98.8	64.9	60	90	85.7	69.2
	24.saat	0.643	0.0203	7.1	98.0	50.6	45	95	90	63.3
CD64 _m	0.saat	0.622	0.0515	1.00	99.0	78	85	40	58.6	72.7
	24.saat	0.617	0.0634	27.1	97.5	70.1	62.5	60	61	61.5
CD11b _g	0.saat	0.624	0.0472	0.00	99.9	99.3	72.5	60	64.4	68.6
	24.saat	0.568	0.2910	44.3	99.9	99.2	52.5	65	60	57.8
CD11b _m	0.saat	0.582	0.2000	21.0	99.2	75.5	30.0	87.5	70.6	55.6
	24.saat	0.593	0.1430	44.9	97.6	79.1	32.5	87.5	68.5	45.3
CD64 _g -CD11b _g	0.saat	0.708	0.0003	0.00	98.7	63.7	60.0	90.0	85.7	69.2
	24.saat	0.650	0.0145	6.9	97.9	50	45	95	90	63.3
CD64 _m -CD11b _m	0.saat	0.620	0.0555	1.0	98.4	78	85	40	58.6	72.7
	24.saat	0.619	0.0583	27.1	95.7	69.7	62.5	60	61	61.5
Platelet (/mm ³)	0.saat	0.675	0.0036	20000	822000	274000	57.5	77.5	71.9	64.6
WBC (/mm ³)	0.saat	0.499	0.9923	1950	42010	5600	17.5	100	100	54.8
I/T	0.saat	0.963	0.0001	0.14	0.68	0.18	97.5	90	90.7	97.3
ABS	0.saat	0.929	0.0001	216	5122	500	87.5	87.5	87.5	87.5
ANS	0.saat	0.585	0.1828	741	45000	3791	65	57.5	60.5	62.2



Şekil 3. Kanıtlanmış sepsis grubunda 0.saat CRP, PCT, CD64g, CD11Bg, CD64g-CD11Bg düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi



Şekil 4. Kanıtlanmış sepsis grubunda 24.saat CRP, PCT, CD64g, CD11Bg, CD64g-CD11Bg düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi

Tüm sepsisli hasta grubu (klinik ve kanıtlanmış sepsis) ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında 0 ve 24.saat düzeyleri sırasıyla CRP (mg/dl) düzeyi için area 0,

902–0.852, p değeri 0.000–0.000, minimum değer 0.01–0.01, maksimum değer 204–204, cutt-off 3.19–0.66, sensitivite (%) 68.18–95.45, spesifite (%) 100–52.5, PPI (%)100–81.6, NPI (%) 58.8–84 olarak saptanmıştır.

Prokalsitonin (ng/ml) düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.929–0.840, p değeri 0.000–0.0001, minimum değer 0.1–0, 08, maksimum değer 254.9–126.9, cutt-off 0.17–0.16, sensitivite (%)88.64–79.55, spesifite (%)87.5–80, PPI (%)94–89.7, NPI (%)77.8–64 olarak saptanmıştır.

Cluster of differentiation 64 granulosit düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0, 690–0, 669, p değeri 0, 0003–0, 0016, minimum değer 4.1–3.8, maksimum değer 98.8–98, cutt-off 65.8–64.9, sensitivite (%)52.27–50, spesifite (%) 90–90, PPI (%)92–91.7, NPI (%)46, 2 –45 olarak değerlendirilmiştir.

Cluster of differentiation 64 Monosit düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.653–0.644, p değeri 0.0048–0.0078, minimum değer 1.0–18.5, maksimum değer 99–97.5, cutt-off 78.9–70.1, sensitivite (%) 87.5–65.9, spesifite (%) 40–60, PPI (%)76.2–78.4, NPI (%) 59.3–44.4 olarak saptandı.

Cluster of differentiation 11B granulosit düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.613–0.541, p değeri 0.0394–0.46, minimum değer 0.00–44.3, maksimum değer 100–100.cutt-off 99.3–99.3, sensitivite (%)69.32–54.5, spesifite (%) 60–60, PPI (%)79.2–75, NPI (%)47, 1–37.5 olarak saptandı.

Cluster of differentiation 11B Monosit düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.622–0.597, p değeri 0.0263–0.0793, minimum değer 19.1–28.4, maksimum değer 99–97.6, cutt-off 84, 22–94.1, sensitivite (%) 44.32–80.68, spesifite (%) 77.5–37.5, PPI (%)81.2–74, NPI (%) 38.7–46.9 olarak saptanmıştır.

Cluster of differentiation 64 granulosit –Cluster of differentiation 11B granulosit düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.685–0.675, p değeri 0.0002–0.001, minimum değer 0.00–3.8, maksimum değer 98.7–97.9, cutt-off 65.6–64.5, sensitivite (%) 52.2–50, spesifite (%) 90–90, PPI (%) 92–91.7, NPI (%) 46.2–45 olarak değerlendirilmiştir.

Cluster of differentiation 64 monosit –Cluster of differentiation 11B monosit düzeyi için 0 ve 24.saat değerleri sırasıyla area 0.654–0.675, p değeri 0.0044–0.001, minimum değer 1–3, 8, maksimum değer 98.4–97.9, cutt-off 78.2–64.5, sensitivite

(%) 88.64–50, spesifite (%) 40–90, PPI (%)76.5–91.7, NPI (%) 61.5–45 olarak saptanmıştır.

Platelet (mm^3) sayısı 0.saat değerleri area 0.663, p değeri 0.0024, minimum değer 20000, maksimum değer 940000, cutt–off 313000, sensitivite (%)62.5, spesifite (%)70, PPI (%)82.1, NPI (%)45.9 olarak değerlendirilmiştir.

Lökosit sayısı (WBC) (mm^3) sayısı 0.saat değerleri area 0.533, p değeri 0.55, minimum değer 930, maksimum değer 42010, cutt–off 13960, sensitivite (%)29.55, spesifite (%) 92, 5, PPI (%) 89.7, NPI (%) 37.4 olarak saptanmıştır.

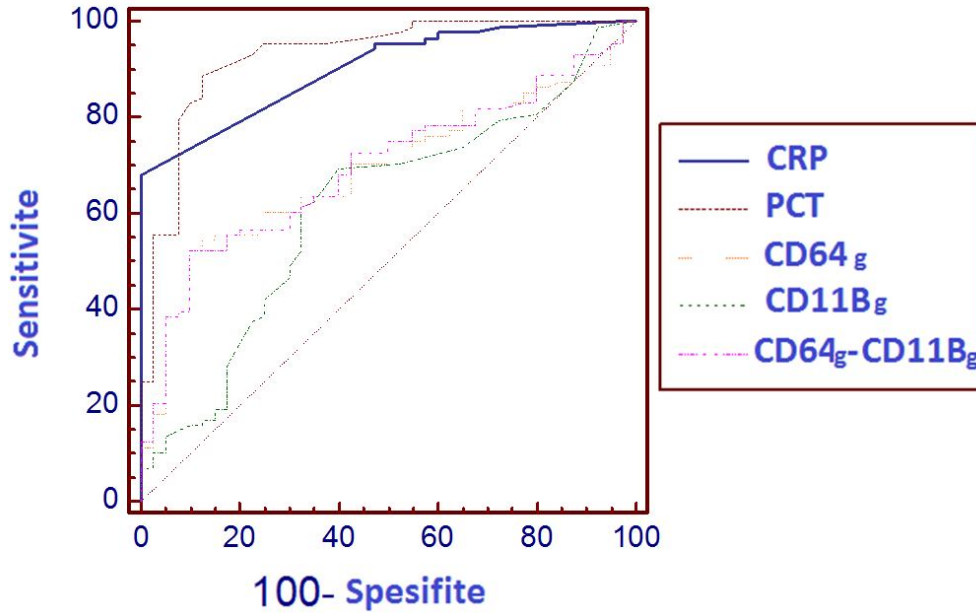
İmmatur/total oranı oranı oranı 0.saat düzeyleri area 0.925, p değeri 0.0001, minimum değer 0.03, maksimum değer 0.68, cutt–off 0.13, sensitivite (%) 97.73, spesifite (%) 82.5, PPI (%) 92.5, NPI (%) 94.3 olarak saptanmıştır.

Absolü bant sayısı sayısı 0.saat düzeyleri area 0.916, p değeri 0.0001, minimum değer 54, maksimum değer 5122, cutt–off 686, sensitivite (%) 77.27, spesifite (%)97.5, PPI (%) 98.6, NPI (%) 66.1 olarak saptanmıştır.

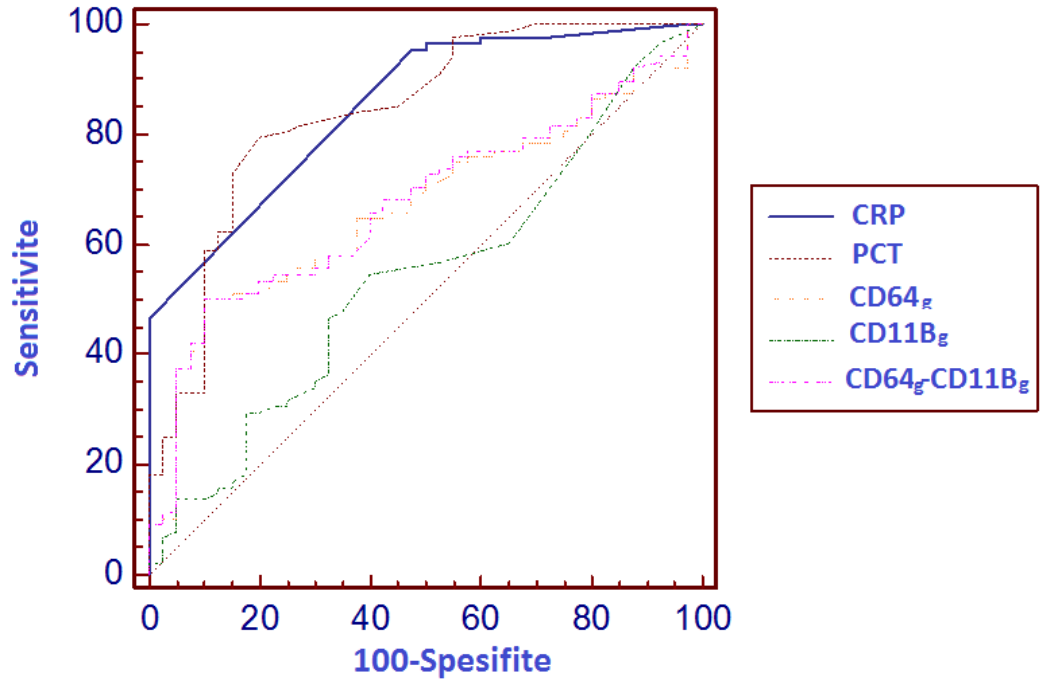
Absolü nötrofil sayısı sayısı 0.saat düzeyleri area 0.615, p değeri 0.0266, minimum değer 390, maksimum değer 45000, cutt–off 3791, sensitivite (%)68.18, spesifite (%)57.5, PPI (%)77.9, NPI (%)45.1 olarak saptanmıştır. Tablo 27. de genel sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g–CD11b_g, CD64_m–CD11b_m, platelet, WBC, I/T, ABS, ANS düzeylerinin ROC analizi ile area, p değeri, minimum ve maksimum düzeyleri, cuttoff, sensitivite, spesifite, Pozitif prediktif index (PPI) ve negatif prediktif index (NPI)) değerleri 0 ve 24.saat verileri değerlendirilmiştir.

Tablo 27. Genel sepsis grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında CRP, prokalsitonin, CD64_g, CD64_m, CD11b_g, CD11b_m, CD64_g-CD11b_g, CD64_m-CD11b_m, platelet, WBC, I/T, ABS, ANS düzeylerinin ROC analizi ile area, p değeri, minimum ve maksimum düzeyleri, cuttoff, sensitivite, spesifite, Pozitif prediktif index (PPI) ve negatif prediktif index (NPI)) değerleri 0 ve 24.saat verileri

		area	P	min	max	cuttoff	Sensivite. %	Spesifite. %	PPI. %	NPI. %
CRP (mg/dl)	0.saat	0.902	0.000	0.01	204	3.19	68.18	100	100	58.8
	24.saat	0.852	0.000	0.01	204	0.66	95.45	52.5	81.6	84
Prokalsitonin (ng/ml)	0.saat	0.929	0.000	0.1	254.9	0.17	88.64	87.5	94	77.8
	24.saat	0.840	0.0001	0.08	126.9	0.16	79.55	80	89.7	64
CD64 _g	0.saat	0.690	0.0003	4.1	98.8	65.8	52.27	90	92	46.2
	24.saat	0.669	0.0016	3.8	98	64.9	50	90	91.7	45
CD64 _m	0.saat	0.653	0.0048	1.0	99	78.9	87.5	40	76.2	59.3
	24.saat	0.644	0.0078	18.5	97.5	70.1	65.9	60	78.4	44.4
CD11b _g	0.saat	0.613	0.0394	0.00	100	99.3	69.32	60	79.2	47.1
	24.saat	0.541	0.46	44.3	100	99.3	54.5	60	75	37.5
CD11b _m	0.saat	0.622	0.0263	19.1	99	84.22	44.32	77.5	81.2	38.7
	24.saat	0.597	0.0793	28.4	97.6	94.1	80.68	37.5	74	46.9
CD64 _g -CD11b _g	0.saat	0.685	0.0002	0.00	98.7	65.6	52.2	90	92	46.2
	24.saat	0.675	0.001	3.8	97.9	64.5	50	90	91.7	45
CD64 _m -CD11b _m	0.saat	0.654	0.0044	1	98.4	78.2	88.64	40	76.5	61.5
	24.saat	0.675	0.001	3.8	97.9	64.5	50	90	91.7	45
Platelet (/mm ³)	0.saat	0.663	0.0024	20000	940000	313000	62.5	70	82.1	45.9
WBC (/mm ³)	0.saat	0.533	0.55	930	42010	13960	29.55	92.5	89.7	37.4
I/T	0.saat	0.925	0.0001	0.03	0.68	0.13	97.73	82.5	92.5	94.3
ABS	0.saat	0.916	0.0001	54	5122	686	77.27	97.5	98.6	66.1
ANS	0.saat	0.615	0.0266	390	45000	3791	68.18	57.5	77.9	45.1



Şekil 5. Genel sepsis grubunda 0.saat CRP, PCT, CD64_g, CD11B_g, CD64_g-CD11B_g düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi



Şekil 6. Genel sepsis grubunda 24.saat CRP, PCT, CD64_g, CD11B_g, CD64_g-CD11B_g düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi

4. TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk bir ayında bakteriyemi ile birlikte olan ve enfeksiyona sistemik bulgularında eşlik ettiği klinik bir sendromdur. Neonatal sepsis insidansı 1–8 /1000 canlı doğumdur. Günümüzde sahip olduğumuz olanaklara, etkili antibiyotiklere karşın sepsisin tanısındaki zorluklar; mevcut klinik bulgularının nonspesifik olması, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam oranlarının artması, yapılan girişimler, ameliyatlar gibi nedenlerle sepsis halen yenidoğanlarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Kesin tanı kriteri olan kan kültürünün tüm hastalarda sağlanamaması ve sonuçların en az 24–48 saatte elde edilmesi, zaten bağışıklık sistemi henüz gelişmemiş olan yenidoğanlarda sepsis tanı ve tedavisinin acil olması nedeniyle çalışmalarda hızlı ve doğru tanı yöntemlerinin geliştirilmesine odaklanılmıştır. Ayrıca bebekte enfeksiyon olup olmadığının belirlenmesinin bir başka yararı da gereksiz antibiyotik kullanımını ve buna bağlı olarak çoklu antibiyotik direncine sahip bakterilerin neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonları, hastanede kalış süresini, bebeğin anneden ayrı kalma süresini azaltmasıdır.

Term erkek bebeklerin sepsis insidansı, term kız bebeklerin sepsis insidansından 2 kat fazladır (22, 39). Fakat bu fark çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde belirgin değildir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda E/K oranı 1, 1–1, 5 arasında değişkenlik göstermektedir (97-99). Ng ve ark. (100) kanıtlanmış sepsis grubunda E/K:1.13; klinik sepsis grubunda E/K:1.07; kontrol grubunda E/K:1 bulunmuşken, Du ve ark. (101) sepsis grubunda E/K:1.6; kontrol grubunda E/K: 1.9 olarak bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada klinik sepsis grubunda E/K: 1, 08; kanıtlanmış sepsis grubunda E/K: 1, 6; kontrol grubunda E/K:2, 07'dan oluşuyorken bu çalışmamız literatür bilgileriyle uyumlu olarak saptanmıştır.

Neonatal sepsiste maternal ve neonatal birçok risk faktörü vardır. Yenidoğan sepsisinde en önemli risk faktörü prematürite ve düşük doğum ağırlığı olarak saptanmıştır. Preterm yenidoğanlarda doğum tartısı azaldıkça sepsis riski ve sepsise bağlı mortalite hızı artmaktadır (5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda sepsisli bebeklerde düşük doğum ağırlığı oranı %65–75 arasında değişmekteyken;

Bhandari ve ark. (102), Dilli ve ark. (103), Abid ve ark (104), Du ve ark. (101)'nin yapmış olduğu çalışmalarda doğum kilosu açısından septik grupla kontrol

grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmış, kontrol grubunun doğum kilosu septik gruba göre belirgin yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda klinik sepsis grubunda %62, kanıtlanmış sepsis grubunda %75 oranında düşük doğum ağırlıklı bebek bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda sepsisli bebeklerde %65–75 oranında prematür bebeğe rastlanmıştır (97, 98). Literatür bilgilerinde prematürite açısından septik grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır (101,103, 104). Çalışmamızda klinik sepsis grubunda %35; kanıtlanmış sepsis grubunda %65 oranında prematür bebeğe rastlanmıştır.

Sepsis tanı zamanı açısından değerlendirildiğinde Dicle Üniveristesinde 2008 yılında yapılan çalışmada erken neonatal sepsis oranı %26, 6 iken, geç neonatal sepsis oranı %73,4 olarak bulunmuştur (99). Afyon Kocatepe Üniveristesinde yapılan çalışmada erken neonatal sepsis oranı %45, geç neonatal sepsis oranı %55 olarak bulundu (98). İstanbul Üniversitesinde yapılan retrospektif bir çalışmada erken neonatal sepsis oranı %39, 4, geç neonatal sepsis oranı %60, 6 olarak bulunmuştur.

Yenidoğan sepsisinde annede EMR varlığı %1–2 iken prematürelere bu oran %4–6 ‘ya çıkmaktadır. Literatür bilgilerinde bu bulguların postnatal yaşa göre etken organizmanın kaynağı ve klinik bulguları değiştiğinden erken ve geç olarak ayırmanın yararlı olduğu düşünülmektedir (97) Erken sepsis için en önemli risk faktörleri % 62 oranında annede EMR/ Koryoamnionit ve annede idrar yolu enfeksiyonu ile %85, 9 prematürelilik olarak saptanmıştır (97).Ülkemizde yapılan çalışmalarda EMR’li olarak doğan anne bebeği % 15–26 arasında değişmektedir (98, 99, 105). Dilli ve ark. (103) %26, 1, Abdollahi ve ark. (106) %6.3 oranında EMR’li doğan anne bebeğine rastlamıştır. Çalışmamızda klinik sepsis grubunda %14, 6; kanıtlanmış sepsis grubunda %15 oranında rastlanmıştır.

Yurdakök (105)’ün yaptığı çalışmada koryoamnionitli anne bebeği olarak doğan kanıtlanmış sepsis grubunda %17.6, klinik sepsis grubunda %8.7 hasta saptanırken bizim çalışmamızda klinik sepsis grubunda %6.3, kanıtlanmış sepsis grubumuzda hiç hastaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda EMR/Koryoamnionitli anne ebebeği ve prematürite riskleri açısından literatür bilgileriyle uyumlu olarak saptanmıştır (97).

Sepsise eşlik eden klinik tablolara bakıldığında Ng ve ark.'nın (100, 107) yapmış olduğu çalışmada daha çok solunum sistemi (BP, MAS, apne, YDGT, pneumotoraks), anne ve bebekte ateş saptarken; çalışmamızda da benzer olarak daha çok solunum sistemi (RDS, YDGT, BPDP, Bronkopnömoni) ve kardiovasküler sistem (PDA, ASA–PFO, Kalp kapak hastalığı) bulgularının olduğu saptanmıştır ve literatür bilgileriyle uyumlu saptanmıştır.

Yenidoğan sepsisine yol açan bakteriler ülkeler, coğrafi bölgeler ve aynı coğrafi bölgede değişik zaman dilimlerinde farklılıklar göstermektedir (22).Yapılan çeşitli çalışmalarda kan kültürü pozitifliği %6–82 arasında değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş olan ülkelerdeki sepsis etkenleri B grubu streptokok, E.coli, Listeria monositogenes, S.aureus, KNS, gram negatif basiller oluştururken; gelişmekte olan ülkelerin sepsis etkenlerini Klebsiella, Enterobacter, Serratia türleri, KNS, E.coli, S.aureus oluşturmaktadır (108, 109). Ülkemizdeki sepsis etkenleri ise KNS, S.aureus, E.coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, pseudomonas ve candida türleri oluşturmaktadır (110).

Zaidi ve ark.'nın (111) yaptığı çalışmada Klebsiella türleri (%25), E.coli (%15), S.aureus (%18) majör patojenler olup GBS ise bölgesel farklılıklar olmakla birlikte, rölatif olarak daha nadir (%7) oranında bildirilmiştir. Ng ve ark.'nın (100) yaptığı çalışmada KNS (%44), Klebsiella (%10), candida %10 oranında; Zeiteunn ve ark. (85) S.epidermidis (%12), citrobacter (%12), Klebsiella (%6); Du ve ark. (101) KNS% (12, 5), Klebsiella (%4), E.coli (%3), Elewady ve ark. (112) Klebsiella (%11), Acinetobacter (%6), Pseudomonas (%6), Bhandari ve ark. (102) KNS (%10), E.coli (%5), Klebsiella (%2) oranında saptanmıştır. Alpay ve ark.'nın (98) yaptığı çalışmada erken sepsis olgularında en fazla Klebsiella ve stafilokoklar izole edilmişken, geç sepsis olgularında Stafilokok, Klebsiella, Pseudomonas saptanmıştır. İstanbul Üniversitesinde (97) yapılan çalışmada erken sepsis olgularında S.epidermidis (%18.3), Klebsiella (%13.9), GBS (%5.6); geç sepsis etkenleri olarak; KNS (%32.2), S.aureus (%16.1), Klebsiella türleri (%13.9) izole edilmiştir. Meral ve ark.'nın (113) yapmış olduğu çalışmada en sık KNS, Klebsiella ve E.coli izole edilmiştir. Çalışmamızda en sık KNS (%20), Klebsiella pneumoniae (%17,8), Acinetobacter baumannii (%17,5), Pseudomonas aeruginosa (%15) saptanmış ve

çalışmamız gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmaların aksine gelişmekte olan ülkeler ve ülkemizde yapılan çalışmalarla uyumlu saptanmıştır

Literatürde batı ülkelerinde erken sepsiste B grubu streptokok halen daha önemini korumaktadır. Türkiyede GBS kolonizasyon oranı %2–7 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda kültür sonuçlarında GBS ‘ye rastlanılmamıştır.

Candida enfeksiyonları yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki sepsis etkenleri arasında son yıllarda artan sıklıkla görülmektedir. Perk’in (97) yaptığı çalışmada candida (%4.4), Yurdakök’ün (105) yaptığı çalışmada candida (%5.8) olarak bulunurken bizim çalışmamızda candida %2.5 daha düşük düzeyde saptanmıştır.

Trombosit sayısı yenidoğan sepsisi tanısında güvenilir değildir (39). Trombositopeni yenidoğan sepsisinin özgün olmayan ve geç bir bulgusudur. Ancak buna rağmen diğer hematolojik parametrelerle değerlendirildiğinde sepsis tanısında yol gösterici olabilir. Bu yüzdendir ki sepsis erken tanısında kullanılan Rodwell ve töllner skorlama sistemlerinde parametre olarak kullanılmaktadır. Trombositopeni ortalama 1 hafta sürer, trombositopenin nedeni bakteri ya bakteriyel ürünlerin trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adezyonu arttırması ayrıca immun mekanizmalar yoluyla olan yıkımdır (39). Çalışmamızda literatür bilgilerine paralel olarak ortalama değerlerde belirgin değişiklik yoktu.

Sepsis tanısının konulmasında özellikle yaşamın ilk 3 gününde WBC’nin değerli olduğuna dair literatürde çok az kanıt mevcuttur (1, 55). Doğumdan hemen sonra yapılan WBC’nin enfeksiyonlu bebeğin saptanmasındaki duyarlılığı düşük olduğundan, ilk kan örneklerinin doğumdan birkaç saat sonra alınması, doğumdan hemen sonra kan alındığında işlemin 12–24 saat sonra yinelenmesi önerilir (1, 55). WBC’nin normal sınırlarının alt ve üst değerleri oldukça geniştir ve WBC bebeğin gestasyon yaşı, kan örneğinin alınma zamanı, yeri (venöz, kapiller veya arteriyel), ve enfeksiyon dışı nedenlere göre değişiklik gösterebilir (1, 55)

Çalışmamızda klinik sepsis grubu ve kanıtlanmış sepsis grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek lökosit sayısına sahip olduğu 3 grup arasında lökosit sayısının anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Toplam lökosit sayılarının cutt-off değerlerinin (kanıtlanmış sepsis grubu için 5600/mm³, klinik sepsis grubu için 13960/mm³, genel sepsis grubu için 13960/mm³) sensitiviteyi oldukça düşük (sırasıyla %17.5, %33, % 29.55), spesifiteyi oldukça yüksek (sırasıyla %100,

%92.5, 92.5) olduğu görüldü. Yurdakök ve ark.'nın (105) yaptığı çalışma bizim çalışmamızla benzerlik gösterirken; Elewady ve ark. (112) sensitiviteyi daha yüksek (%64), spesifiteyi benzer düzeyde (%92) saptamış, Choo ve ark. (114) sensitivite (%14) ve spesifiteyi (%47) daha düşük seviyede saptamıştır.

Çalışmalarda I/T oranının lökosit sayısından daha güvenilir bir değişken olduğu, I/T oranının $\geq 0,2$ 'den büyük olmasının neonatal sepsis tanısında sensitivitesinin %60–90, spesifitesinin %50 ve negatif prediktif indexinin %96–100 olduğu bildirilmiştir (10). Yurdakök ve ark. (100) sensitivite, spesifite ve NPI 'yı (sırasıyla %%63, %67, %64) daha düşük düzeyde saptarken, Elewady ve ark. (107) sensitiviteyi daha düşük (%80), spesifite ve NPI'yi (sırasıyla %100, %100) daha yüksek düzeyde saptamıştır. Çalışmamızda kanıtlanmış sepsis grubunda klinik sepsis grubuna göre I/T oranı daha yüksek (sırasıyla 0.3, 0.23), kontrol grubunda ise düşük (0.09) ve birbirleriyle karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlıydı. I/T oranının sensitivitesi klinik, kanıtlanmış ve genel sepsis grubunda benzer bulunurken (sırasıyla %95, %97, %97), spesifitesi kanıtlanmış sepsis grubunda (%90), klinik ve genel sepsis grubundan daha yüksek bulundu. PPI kanıtlanmış ve genel sepsis grubunda (sırasıyla %90, %92), klinik sepsis grubuna göre (%86) daha yüksek bulunurken, NPI düzeyi kanıtlanmış sepsis grubunda en yüksek düzeyde bulundu (%97). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre I/T oranının 0, 2'den yüksek olması enfeksiyonu desteklemektedir. Sepsis tanısı için toplam lökosit sayısından daha iyi bir belirteçtir. Bu oranın 0, 12'nin altında olması enfeksiyon olasılığının azaldığı anlamına gelebilir.

Çalışmamızda klinik ve kanıtlanmış sepsis grubunun ANS düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek ve klinik sepsis grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardı. Klinik, kanıtlanmış ve genel sepsis grubunun cutoff düzeyi aynı ve $3791/\text{mm}^3$ olarak saptanırken sensitiviteyi benzer (sırasıyla %70, %65, %68), spesifiteyi eşit (%57, 5) düzeydeydi. Choo ve ark. (114) yaptıkları çalışmalarda sensitivite ve spesifiteyi (sırasıyla %45, %50) daha düşük düzeyde saptarken, Elewady ve ark. (112) benzer düzeyde (sırasıyla %72, %56), Bhandari ve ark. (102) sensitiviteyi daha yüksek (%84), spesifiteyi daha düşük (%34) düzeyde bulmuştur.

Çalışmamızda ABS düzeyi klinik ve kanıtlanmış sepsis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde ve 3 grup arasında anlamlı farklılık saptandı.

Toplam ABS düzeyinin cutt-off değerlerinin (klinik sepsis grubu için 686 /mm³, kanıtlanmış sepsis grubu için 500 /mm³, genel sepsis grubu için 686/mm³) sensitivite en yüksek kanıtlanmış sepsis grubunda (%87) saptanırken, klinik ve genel sepsis grubunda daha düşük düzeyde (sırasıyla %79, % 77) saptandı. Spesifitelerinin oldukça yüksek düzeyde (sırasıyla %97, %87, %97) olduğu görüldü. Elewady ve ark. (112) klinik sepsis grubunda sensitivite ve spesifiteyi daha yüksek düzeyde saptarken (sırasıyla %96, %92), Bhandari ve ark. (102) daha düşük düzeyde saptamıştır (% 61, %87).

Çalışmalarda CRP 'nin genel olarak duyarlılığı %35–95, özgüllüğü %60–96 arasında değişmektedir. Belirtilerin başlamasından 24–48 saat sonra tekrarlanan CRP ölçümleri ile duyarlılığı %78.9–98'e, özgüllüğün %84–97'ye çıktığı görülmüştür (10). Çalışmamızda en yüksek duyarlılık (%70) ve özgüllüğe (%100) sahip cutt-off değeri 3, 19 mg/dl bulundu. Bu değere göre PPI %100, NPI %77, ROC eğrisi altında kalan alan %91 idi. Klinik, kanıtlanmış ve genel sepsis grubunun cutt-off değeri aynı bulundu. Buna karşın Klinik, kanıtlanmış ve genel sepsis grubunda sensitivite değerleri benzer (sırasıyla %67, %70, %68) bulunurken, spesifiteleri ve PPI düzeyini %100 bulduk.3 grubunda NPI düzeylerini daha düşük seviyede bulduk (sırasıyla %71, %77, %59).

Choo ve ark. (114), Ng ve ark. (107), Du ve ark. (101) ve Yurdakök'ün (105) yaptığı çalışmalarda ROC eğrisi altında kalan alan bizim çalışmamıza göre daha düşük düzeyde saptanırken (sırasıyla %52, %77, %68, %77), Dilli ve ark. (103) ve Abid ve ark.'nın (104) (sırasıyla %87, %90) benzer düzeyde saptamıştır.

Choo ve ark. (114), Kocabaş ve ark. (115) ile Yurdakök ve ark.'nın (105) yapmış olduğu çalışmada cutt-off düzeyi bizim çalışmamıza göre daha düşük düzeyde saptanırken (sırasıyla 1 mg/dl, 1 mg/dl, 0, 16 mg/dl), bazı çalışmalarda daha yüksek düzeyde saptanmıştır (100, 103, 104, 107, 116)

Bizim çalışmamızda sensitivite %68 olarak saptanırken. Adib ve ark. (104), Choo ve ark. (114), Ng ve ark. (107), Du ve ark. (101) daha düşük düzeyde saptarken (sırasıyla %45, %9.%49, %40); Dilli ve ark. (103), Nuppenon ve ark. (116), Kocabaş ve ark. (115) (sırasıyla %80, %82, %80) daha yüksek düzeyde saptamıştır.

Yüzde yüz olarak saptanan spesifite değerini Kocabaş ve ark. (115) ile Nuppenon ve ark. (116) %100, Ng ve ark. (100) %96 olarak saptamış, çoğu çalışmalarda bu oran daha düşük düzeyde saptanmıştır (103, 114, 105, 107).

Kocabaş ve ark. (115) Nuppenon ve ark. (116), Abid ve ark. (117), PPI değerini bizim çalışmamızdaki gibi %100 olarak bulurken, bazı çalışmalarda daha düşük düzeyde saptanmıştır (103, 114, 104).

Du ve ark. (101) çalışmamıza benzer olarak NPI değerini %56 olarak saptamış, Adib ve ark. (104) ve Choo ve ark. (114) (sırasıyla %30, %50) daha düşük düzeyde saptarken, Kocabaş ve ark. (115) ile Ng ve ark. (100) daha yüksek düzeyde (sırasıyla %100, %87) saptamıştır.

Yirmidörtüncü saatte bakılan CRP düzeyi için en yüksek sensitiviteye (%95) sahip cutt-off değeri 0, 66 mg/dl saptanırken bu değere ait spesifite %52, PPI %81, NPI %84, ROC eğrisi altında kalan alan %85 olarak saptanmıştır. Ng ve ark.'nın (107) yaptığı çalışmalarda cutt-off düzeyi daha yüksek (10 mg/dl), bu değere ait sensitivite (%60), PPI ve NPI (sırasıyla %64, %80) daha düşük, spesifite daha yüksek (%83) düzeyde saptanmıştır.

Sıfır ve 24.saat CRP düzeyinin karşılaştırılmasında cutt-off düzeyi 3, 19 dan 0, 66 mg/dl düşünce ROC eğrisi altında kalan alan (%90'dan %85'e), spesifite (100'den %52'ye), PPI (%100'den %81'e) değerinde düşme saptanırken, sensitivite (%68'den %95'e) ve NPI (%58'den %84'e) değerinde yükselme saptanmıştır.

Prokalsitonin son yıllarda sistemik bakteriyel enfeksiyonların tanısında ve izleminde erken özgün bir belirteç olan prokalsitonin, yenidoğan bakteriyel enfeksiyonlarının tanımlanmasında yüksek duyarlılık göstermektedir.

Çalışmamızda prokalsitoninin en yüksek spesifiteye (%87.5) sahip cutt-off değeri 0,17 ng/ml, sensitivitesi %88, PPI %94, NPI %77, 8, ROC eğrisi altında kalan alan %93 olarak saptandı. Mino Adib ve ark. (104), Abdollahi ve ark. (106), Zeitoun ve ark. (85)'nin cutt-off değeri daha yüksek saptanırken (sırasıyla 1.1 ng/ml, 1.7 ng/ml, 36,4 ng/ml) bu değerlere ait sensitivite (sırasıyla %70, %76, %65), spesifite (sırasıyla %80, %78, %60), PPI (sırasıyla %80, %93, %60), NPI (sırasıyla %75, %72, %60) daha düşük seviyede bulundu. Yurdakök'ün (100) yaptığı çalışmada cutt-off değeri daha düşük (0,14 ng/ml) olarak saptanmasına rağmen bu değere ait ROC eğrisi altında kalan alan, sensitivite, spesifite, PPI, NPI de düşük

seviyede saptandı. Enguix ve ark.'nın (118) yaptığı çalışmada sensitivite ve spesifiteyi (sırasıyla %98, %88) daha yüksek düzeyde bulmuştur.

Sıfır ve 24.saat prokalsitonin düzeyi karşılaştırıldığında benzer cutt-off değerlerine göre (0,17'den, 0,16'ya), ROC eğrisi altında kalan alan (%93 'den, %84'e), sensitivite (%88'den %75'e), spesifite (%87'den %80'e), PPI (%94'den %89'a) ve NPI (%77'den %64'e) düzeyinin azaldığı görülmüştür.

Yirmidördüncü saat prokalsitonin düzeyi için Abdollahi ve ark.'nın (106) yapmış olduğu çalışmada cutt -off değeri (4,7) ve NPI (%70)'yı çalışmamıza göre daha yüksek düzeyde saptarken, sensitivite, PPI (%76) düşük, spesifite (%80) benzer düzeyde saptanmıştır.

Çalışmamızda 0.saatte CD64_g'ün ROC eğrisi altında kalan alanı %69 saptanırken, YK Choo ve ark. (114), Ng ve ark. (107), Zeitoun ve ark. (85), Du ve ark. (101), (sırasıyla %95, %88, %94, %86) daha yüksek düzeyde saptamıştır.

Cluster of differentiation 64 granulosit sensitivitesi %52 oranında saptanırken YK Choo ve ark. (114) (%9) daha düşük, Ng ve ark.'nın (100), Zeitoun ve ark. (85), Streimish ve ark. (119) daha yüksek düzeyde saptamıştır (sırasıyla %95, %92, %100).

Yüzde doksan olarak saptadığımız spesifite değerini Ng ve ark.'nın (107) benzer düzeyde saptarken (%89), Zeitounve ark. (85), Du ve ark. (101) daha düşük (sırasıyla %71, %70), Elewady ve ark. (112) (%100) daha yüksek düzeyde saptamıştır.

Pozitif tahmin değeri %92, NPI değeri %46 olarak saptadığımız çalışmamızda YK Choo ve ark. (114), Ng ve ark. (100), Zeitoun ve ark. (85), Du ve ark. (101) PPI değerini daha yüksek, NPI değerini daha düşük seviyede bulmuştur.

Sıfır ve 24.saat karşılaştırmasında cutt-off değeri 65.8'den 64.9 ' a düşerken, ROC eğrisi altında kalan alan (%69'dan %66'ya), sensitivite (%52'den %50'ye), NPI (%46. 2 'den %45) de düşme saptanmış, spesifite düzeyi ve PPI (%92'den %91, 7) düzeyinde belirgin değişiklik saptanmamıştır. Ng ve ark. (100) aynı cutt-off değeri için 0 ve 24.saat çalışmasında sensitivite, spesifite ve NPI'da yükselme saptarken PPI değerinde değişiklik saptamamıştır. Yine Ng ve ark.'nın (107) yaptığı başka bir çalışmada aynı cutt-off değerinde 0 ve 24.saatler arasında ROC eğrisinin

altında kalan alan, sensitivite ve NPI düzeyinde yükselme saptanırken, spesifite ve PPI düzeyinde düşme saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda CD64_m 0.saatte ROC eğrisi altında kalan alan en yüksek düzeydeyken (%67), cutt-off değeri (71,6) ve sensitivite (%75) en düşük, spesifite (%57) en yüksek seviyede saptanmıştır. Cutt-off değeri arttıkça sensitivite ve PPI değerinin arttığı, spesifite ve NPI değerinin düştüğü görülmüştür.

Sıfır ve 24.saat CD64_m düzeyi karşılaştırıldığında ROC eğrisi altında kalan alanda belirgin farklılık gözlenmezken (%65'den %64'e), cutt-off değeri (78'den 70'e), sensitivite (%87'den %65'e), NPI değerinde (%59'dan %54'e) düşme, spesifite (%40'dan %60'a) ve PPI (%76'den %78'e) değerinde yükselme saptanmıştır. Literatür bilgilerinde yenidoğan sepsisinin erken tanısında CD64_m düzeyiyle ilgili yeterli yayına rastlanmamıştır.

Çalışmamızda CD11b_g düzeyi için cutt-off değeri 99, 3 alındığında eğri altında kalan alan %61 olarak saptanmış bu değere ait sensitiviteyi %69 olarak saptarken Ng ve ark. (100) bizim çalışmamıza benzer düzeyde (%70), Abid ve ark. (117), Du ve ark. (101) ile Nuppenon ve ark. (116) daha yüksek düzeyde saptamıştır (sırasıyla %75, %75, %100).Literatür bilgilerinde spesifite düzeyi daha yüksek düzeyde saptanırken (%64-%100) çalışmamızda %60 düzeyinde bulunmuştur (101, 116,117). PPI değeri %79 olarak saptanmış Abid ve ark. (117) ile Nuppenon ve ark. (116) daha yüksek düzeyde saptarken (%100), NG ve ark. (100) ile Du ve ark. (101) daha düşük düzeyde (sırasıyla %50, %72) saptamıştır. NPI düzeyi literatür bilgilerinde daha yüksek düzeyde bulunmuştur (100, 101, 116, 117).

Sıfır ve 24.saat CD11b_g düzeyi karşılaştırılmasında aynı cutt-off değerinde ROC eğrisi altında kalan alan (%61'den %54'e), sensitivite (%69'dan %64'e), PPI (%79'dan %75'e) ve NPI (%47'den %37'ye) düzeyinde düşme saptanırken, spesifitede değişiklik saptanmamıştır.

Cluster of differentiation 11B Monosit için ROC eğrisi altında kalan en yüksek alan düzeydeyken (%65), cutt-off değeri 94,2 olarak saptanmış bu değere ait sensitivite ve NPI en yüksek, spesifite ve PPI en düşük düzeyde saptanmıştır.0 ve 24.saat karşılaştırmasında cutt-off değeri arttıkça ROC eğrisi altındaki alanın azaldığı (%62'den %59'a) sensitivite (%44'den %80'e) ve NPI'in (%38'den %46'ya) artarken, spesifite (%77'den %37'ye) ve PPI düzeyinin (%81'den %74'e)

azaldığı saptanmıştır. Literatür bilgilerinde yenidoğan sepsisinin erken tanısında CD11b_m düzeyiyle ilgili yeterli yayına rastlanmamıştır.

Cluster of differentiation 64 granulosit –Cluster of differentiation 11B granulosit düzeyi için en yüksek ROC eğrisi altında kalan alan %70 bu değere ait cutt-off değeri 63, 7 iken en yüksek sensitivite (%60) ve spesifite (%90) saptandı. Duve ark. (101) ROC eğrisi altında kalan alanı (%89), sensitivite (%74), spesifite (%90), PPI (%94), NPI (%74) düzeyini bizim çalışmamıza göre daha yüksek seviyede saptamışlardır. Çalışmamızda 0 ve 24.saatler arasında ROC eğrisi altında kalan alan, cutt-off, sensitivite, spesifite ve PPI düzeyleri arasında belirgin farklılık saptanmazken NPI düzeyinde düşme saptanmıştır (%61'den %45'e).

Cluster of differentiation 64 monosit –Cluster of differentiation 11B monosit 0.saatte en düşük sensitivite ve en yüksek spesifiteye sahip cutoff değeri 72.7 olarak saptanırken bu değere ait ROC eğrisinin altında kalan alan, PPI ve NPI %68 saptandı. 0 ve 24.saatler arasında ROC eğrisi altında kalan alan (%65'den %67'ye), spesifite (%40'dan %90'a) ve PPI (%76'dan %91'e) düzeyinde artış saptanırken, cutt-off, sensitivite (%88'den %50'ye) ve NPI (%61'den %45'e) düzeyinde azalma saptanmıştır. Literatür bilgilerinde yenidoğan sepsisinin erken tanısında CD64_m-CD11b_m düzeyiyle ilgili yeterli yayına rastlanmamıştır.

Çalışmamızda Yenidoğan sepsisi tanısı için I/T, ABS, PCT 'nın duyarlılıklarının, CRP, PCT, CD64, I/T, ABS'nin özgüllüklerinin yüksek olduğu; CD64 'ün tahmin güçlerinin orta güvenilirlikte; CD11B 'nin ise zayıf güvenilirlikte olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak

1-Çalışmamızda Kanıtlanmış sepsis grubunda I/T düzeyinin; klinik ve genel sepsis grubunda prokalsitonin düzeyinin ROC eğrisi altında kalan alanı en yüksek düzeyde saptanırken bunu I/T, ABS ve CRP düzeyi izlemektedir.

2- Her üç grupta da en yüksek sensitivite I/T de, en yüksek spesifite ve PPI CRP' de saptanmıştır.

3- Prokalsitoninin ROC eğrisi altında kalan alan, sensitivite ve spesifite yönünden CRP 'ye daha üstün olduğu görülmüştür.

4-CD64_g düzeyi literatürde yeni tanı parametreleri arasında sayılsada bizim çalışmamızda ROC eğrisi altında kalan alan ve sensitivite düşüklüğü nedeniyle orta

düzeyde anlamlı bir parametre olarak bulunmuş, diğer parametrelerin yerini şunda tutamadığı görülmüştür.

5- Cluster of differentiation 64 granulosit–Cluster of differentiation 11B granulosit düzeyinin spesifitesinin ve CD64_m–CD11B_m düzeyinin sensitivitesinin yüksek olması, ROC eğrisi altında kalan alanlarının orta düzeyde olması nedeniyle erken sepsis tanısında alternatif olarak kullanılabilir orta düzeyde güvenilirliği olan parametreler olarak saptanmıştır.

6- Cluster of differentiation 64 monosit–Cluster of differentiation 11B monosit'in 24.saatte bakılan değerleri anlamsız olarak saptanmış ($p>0.05$) olmasından dolayı erken sepsis tanısında zayıf güvenilirlikte kullanılabilir bir parametre olduğu düşünülmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the Newborn. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby, 2004: 545–561.
2. Edwards MS. Postnatal bacterial infectious. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, (eds). *Fanaroff & Martin's Neonatal–Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*. 9th ed. St Louis, Missouri: Elsevier Mosby, 2011: 793–829.
3. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005; 365: 891–900.
4. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 220–224.
5. Morven S. Postnatal bacterial infections. Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal Perinatal Medicine (7th ed)*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2002: 706–747.
6. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Clinical and Laboratory Challenge. *Clin Chem* 2004; 50: 279–287.
7. Tsolia M, Psoma M, Gavriili S, Petrochilou V, Mcihalas S, Legakis N, Karpathios TH. Group B streptococcus colonization of Greek pregnant women and neonates: prevalence, risk factors and serotypes. *Clinical Microbiology and Infection* 2003; 9: 832–838.
8. Stoll BJ. Infections of neonatal infant. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. (18th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2009: 794–811.
9. Tripathi S, Malik GK. Neonatal Sepsis: past, present and future; a review article. *Int J Med* 2010; 5: 45–54.
10. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatric Clinics of North America* 2004; 51: 939–959.

11. Arısoy ES. Yenidoğan Sepsisi: tanı ve tedavi yaklaşımları. ANKEM Dergisi 2010; 24: 168–175.
12. Makhoul IR, Yacoub A, Smolkin T, Sujov P, Kassis I, Sprecher H. Values of C–reactive protein, procalcitonin, and Staphylococcus–specific PCR in neonatal late–onset sepsis. Acta Paediatrica 2006; 95: 1218–1223.
13. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Yenidoğan Sepsisi ve Bebek Ölümleri. ANKEM Dergisi 2007; 21: 101–107.
14. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No. 1, Neonatal Sepsis. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2002; 6: 5–11.
15. Benitz WE, Gould JB, Druzin MI. Risk factors for early onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. Pediatrics 1999; 103: 77.
16. Wright LL, Verter J, younes N. Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants. The NICDH Neonatal research Network. Am J obstet Gynecol 1995; 173: 269–274.
17. Brazilian Neonatal Research Network. Antenatal corticosteroid use and clinical evolution of preterm newborn infants. J Pediatr (Rio J) 2004; 80: 277–284.
18. Fliden Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster reicher A, Amitay M, Shinwell ES: Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: 289–292.
19. Ovalı F. Yenidoğan enfeksiyonları. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd Şti 2006: 109–154.
20. Ganatra HA, Stoll BJ, Zaidi AK. International perspective on early–onset neonatal sepsis. Clin Perinatol 2010; 37: 501–523.
21. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community–based studies. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 3–9.

22. Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial disease. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases (5th ed). Philadelphia: Saunders, 2004: 929–966.
23. Polin RA, Paraviccini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. Taeusch HW, Ballard RA and Gleason CA (eds). Avery's Diseases of the Newborn (8th ed.) Philadelphia: Elsevier Inc., 2005: 551–577.
24. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight Preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the national institute of child health and human development neonatal research network, 2002–2003. *Ped Inf Dis J* 2005; 24: 635–639.
25. Öztürk MA. Enfeksiyon Hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G. (eds). Neonatoloji. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği, 2004: 354–383.
26. Cowles T, Gonik B. Perinatal Infections. Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of Fetus St. Louis: Mosby, 2002: 372–374.
27. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B Streptococcal Disease in the Era of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. *N Eng J Med* 2000; 342: 15–20.
28. Çam H. Sepsis etyopatogenezi. İstanbul: 40. Türk Pediatri Kongresi. Konuşma Metinleri ve Özet Kitabı, 2004: 199–203.
29. Somer A. Escherichia Coli Enfeksiyonları. Feyzi O, Ertuğrul T (eds). Pediatri 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 511–513.
30. Çoban A, Neonatal Sepsis: etyoloji, klinik tanı. Neonatolojide Güncel Sorunlar. 1. Ulusal Neonatoloji Kongresi, 1991: 201–207.
31. Çoban, A. Yenidoğan Enfeksiyonları. Pediatri Neyzi O, Ertuğrul T (eds). (3. Baskı) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd, 2002: 431–441.
32. Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient. *Curr Op Infec Dis* 2004; 17: 237–241.

33. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. *Pediatrics* 2005; 116: 595–602.
34. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D, İçağasıoğlu D, Gültekin A, Toksoy HB, et al. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27: 63–68.
35. Yalaz M, Arslanoğlu S, Çetin H, Aydemir I, Tünger A, Akisu M, Kültürsay N. Üçüncü Basamak Yenidoğan Yoğun Bakım Merkezinde Kanıtlanmış Nozokomiyal Sepsis Etkenlerinin Değerlendirilmesi: iki yıllık analiz. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 5: 5–9.
36. Rao PS, Baliga M, Shivananda PG. Bacteriology of Neonatal Septicaemia in a Rural Referral Hospital in South India. *J Tropic Pediat* 1993; 39: 203–233.
37. Bhutta ZA. Enterobacter sepsis in the newborn a growing problem in Karachi. *J Hospital Inf* 1996; 34: 211–216.
38. Koç E. Neonatal Sepsiste Etyopatogenez. *Güncel Pediatri* 2005; 3: 108–109
39. Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. Dağoğlu T, Ovalı F (eds). *Neonatoloji* (2. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 765–810.
40. Yurdakök M. Neonatal Sepsis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45: 85–99
41. Çiftçi E. Yenidoğan Enfeksiyonları: Sepsis ve Menenjitin Klinik Bulguları ve Tanısı. *J Ped Inf* 2011; 5: 157–159.
42. Balk RA. Severe Sepsis and Septic Shock: Definitions, Epidemiology, and Clinical Manifestations. *Critical Care Clinics* 2000; 16: 179–192.
43. Puopolo KM. Bacterial and fungal infections. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual and Neonatal Care* (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 274–300.
44. Cengiz AB. Yenidoğan Sepsisinde Değerlendirme ve Yönetim. *Güncel Pediatri* 2007; 5: 126–131.

45. Platt JS, O'Brien WF. Group B Streptococcus Prevention of early onset neonatal sepsis. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2003; 58: 191–196.
46. Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 217–224.
47. Kılıçturgay K. Yenidoğanda İmmunite. *İmmunoloji*. Bursa: Güneş & Nobel Tıp Kitapevi, 1997: 367–369.
48. Borghesi A, Stronati M. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *J Hosp Inf* 2008; 68: 293–300.
49. Darmstadt GL, Dinulos JG. Neonatal skin care. *Ped Clin NA* 2000; 47: 757–882.
50. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. Infant Remington JS, Klein JO, Wilson CB (Eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*. 7th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 222.
51. Gallagher PG, Baltimore RS. Sepsis neonatorum. McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, and Jones MD (eds). *Oski's Pediatrics: Principles and Practice* (4th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 482–492.
52. Voora S, Srinivasan G, Lilien L D, Yeh TF, Pildes RS. Fever in full term newborns in the first 4 days of life. *Pediatrics* 1982; 69: 40–44.
53. Rooney JC, Hill D J, Danks DM. Jaundice associated with bacterial infection in the newborn. *Am J Dis Child* 1971; 122: 39–41.
54. Sikuler E, Guetta V, Keynan A, Neuman L, Schlaeffer F. Abnormalities in bilirubin and liver enzyme levels in adult patients with bacteremia. A prospective study (see comments). *Arc Int Med* 1989; 149: 2246–2248.
55. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939–959.
56. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn pediatric. *Crit Care Med* 2005; 6: 545–549.
57. Garne JS, Jarvis WR, Emoni TG. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128–140.

58. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR. The neonatal blood count in health and disease. *J Pediatr* 1979; 95: 89–93.
59. Spector SA, Ticknor W, Grosman M. Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infections. *Clin Pediatr* 1981; 20: 385.
60. Tolliner U. Early diagnosis of septicemia in newborn clinical studies sepsis score. *Eur J Pediatr* 1982; 138: 331–337.
61. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 125–131.
62. St Geme JW, Bell LM, Baumgart S. Distinguishing sepsis from blood culture contamination in young infants with blood cultures growing coagulase-negative staphylococci. *Pediatrics* 1990; 86: 57–62.
63. Kara A, Kanra G, Cengiz AB. Pediatric blood culture: time to positivity. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 251–255.
64. Wiswell TE, Hachey WE. Multiple site blood cultures in the initial evaluation for neonatal sepsis during the first week of life. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 365–369.
65. Ignjatovic M. Bacterial causes of meningitis in newborns. *Srp Arh Celok Lek* 2001; 129: 36–41.
66. Garges HP, Moody MA, Cotten CM. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006; 117: 1094–100.
67. Rabalais GP, Branfin DR, Daum RS. Evaluation of a commercially available latex agglutination test for rapid diagnosis of Group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 177–181.
68. Chiesa C, Panero A, Osborn JF. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004; 50: 279–287.

69. Klein JO, Marcy SM. Bacterial infections and meningitis. Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1995: 835–890.*
70. Philip AGS, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980; 65: 1036–1040.
71. Rozycki HJ, Stahl GE, Baumgart S. Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 440–445.
72. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D. Comparison of C–reactive protein and white cell count with differential in neonates at risk for septicemia. *Eur J Pediatr* 154: 138–144, 1995
73. Papoff P. Use of hematologic data to evaluate infections in neonates. First Edition Christensen RD. *Hematologic problems of the neonate. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 389–404.*
74. Linda L Belling, RN, NNP. Neonatal sepsis. *Pediatrics (Neonatology)* 2006; 26: 1–27.
75. Ainbender E, Cabatu F, Kuzman DN. Serum C–reactive protein and problems of newborn infants. *J Pediatr* 1982; 101: 3438–3442.
76. Damas P, Canivet JL, de Groot D. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997; 25: 405–412.
77. Turner MA, power S, Emmerson AJB. Gestational age and the C reactive protein response. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 272–273.
78. Van Rossum AMC, Wulkan RW, Oudesluys–Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 620–630.
79. Husby G, Natvig JD. A serum component related to non immunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils. *J Clin Invest* 1974; 53: 1054–1061
80. Linke RP, Sipe JD, Pollack PS, Ignoczak TF, Glenner GG. Isolation of a low molecular weight serum component antigenically related to an amyloid fibril protein of unknown origin. *Proc Natl Acad Sci* 1975; 72: 1473–1476.

81. Laurenti F, Fassi F, Campi E, Ceri E, Ligi L, Donato AI, et al. Originale significato delle proteine “maqqiari” della fase acuta. *Aggiornamenti in Neonatologia* 1996; 4: 173–193.
82. Sanchez PJ, Siegel JD. Sepsis Neonatorum. Mcmillan JA, De Angelis CD, Freigin RD, Warshaw JB (eds). *Oski’s Pediatrics*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999: 404–413.
83. Bont ES, Martens A, Raan J, Samson G, Fetter WPF, Okken A, Leji LM. Tumor necrosis factor–alpha, interleukin 1–beta and interleukin 6 plazma levels neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1993; 33: 380–383.
84. Delgado M, Pozo D, Martinez C. Vazoactive polypeptide inhibit endotoxin induced TNF α production by macrohager: in vitro and in vivo studies. *J Immunol* 1999; 162: 2358–2367.
85. Zeitoun AA, Gad SS, Attia FM, Abu Maziad AS, Bell EF. Evaluation of neutrophilic CD64, interleukin 10 and procalcitonin as diagnostic markers of early–and late–onset neonatal sepsis, *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 299–305.
86. Icardi M, Erickson Y, Kilborn S, Stewart B, Grief B, Scharnweber G. CD64 index provides simple and predictive testing for detection and monitoring of sepsis and bacterial infection in hospital patients, *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3914–3919.
87. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2008; 21: 223–227.
88. Yadav AK, Wilson CG, Prasad PL, Menon PK. Polymerase Chain Reaction in Rapid Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Indian Pediatrics* 2005; 42: 681–685.
89. Gardner SL. Sepsis in the neonate. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2009; 21: 121–141.
90. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database of systematics Reviews* 2010; 17: 86-92.
91. Hawk M. C–Reactive protein in neonatal sepsis. *Neonatal Network* 2008; 27: 117–120.

92. Uçar B, Yıldız B, Akşit MA, Yarar C, Çolak Ö, Akbay Y, Çolak E. Serum amyloid, procalcitonin tumor necrosis factor- α , and Interleukin-1 β Levels in neonatal late-onset sepsis. *Media Inflamm* 2008; 737141: 1–7
93. Weiss MD, and Burchfield DJ. Adjunct therapies to bacterial sepsis in the neonate. *Newborn Infant Nurs Rev* 2004; 4: 46–50.
94. Gathwala G, Bala H. Colony stimulating factors as adjunctive therapy in neonatal sepsis. In *J Pediatr* 2006; 73: 393–394.
95. Lookwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction preterm delivery. *Clin Obst Gynecology* 1995; 38: 675–687
96. Gül HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pahsa A. Üçüncü Trimestr Hamilelerde Vaginal Grup B Streptokok Kolonizasyonu. *Klimik Dergisi* 2005; 18: 27–29
97. Perk Y. Yenidoğan Sepsisinde Antibiyotik Direncinin Altı (2002–2007) Yıllık Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deneyimi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2010.
98. Alpay F. Yenidoğan Sepsisinin Tanı ve İzleminde Töllner Skorlamasının CRP ve Lökosit Sayısı ile Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Afyon karahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2011.
99. Devecioğlu CM. Yenidoğan sepsisinde IL6, IL8, TNF- α ve CRP'nin Tanı ve Prognozdeki Önemi. Uzmanlık Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2008.
100. Ng PC, Li K, Wong RP, Chui KM, Wong E, Fok TF. Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infant. *Pediatr Res* 2002; 51: 296–303.
101. Du J, Li L, Dou Y, Li P, Chen R, Liu H. Diagnostic utility of neutrophil CD64 as a marker for early-onset sepsis in preterm neonates. *PLoS One* 2014; 9: 102647
102. Bhandari V, Wang C, Rinder C, Rinder H. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker. *Pediatrics* 2008; 121: 129–134.

103. Dilli D, Oğuz ŞS, Dilmen U, Köker MY, Kızılgün M. Predictive values of neutrophil CD64 expression compared with interleukin-6 and C-reactive protein in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal* 2010; 24: 363–370.
104. Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, Saheb Fosoul F, Fouladi S, Kazemzadeh H. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15: 777–782.
105. Yurdakök M. Serum C-reaktif protein, Prokalsitonin, İnterlökin-6 Düzeyleri ile Nötrofil ve Monosit Hacim, iletkenlik, Saçılım ve Hacim Dağılım Genişliği Değişkenlerinin Yenidoğan Sepsisindeki Tanısal Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2012.
106. Abdollahi A, Shoar S, Nayyeri F. Diagnostic Value of Simultaneous Measurement of Procalcitonin, Interleukin-6 and hs-CRP in Prediction of Early-Onset Neonatal Sepsis 2012;4: 48-54.
107. Ng PC, Li G, Chui KM, Li K, Wong RP. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early onset neonatal infection. *Pediatr Res* 2004; 56: 1–9.
108. Mehr SS, Sadowsky JL, Doyle LW, Carr J. Sepsis in neonatal intensive care in late1990s. *J Pediatr Child Health*. 2002; 7: 15–23.
109. Kültürsay N. Neonatal sepsiste patogenez. XI. Ulusal Neonatal Kongresi. Samsun. Kongre kitabı, 2001: 151–158.
110. Türker G, Babaoğlu K, Karadeniz A, Gökalp AS. Yenidoğan Yoğun bakım ünitesi nozokomiyal enfeksiyonları. Samsun: Neonatoloji Kongresi. Kongre Kitabı, 2001: 188.
111. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborn and young in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 10–18.
112. Elawady S, Botros SK, Sorour AE, Ghany EA, Elbatran G, Ali R. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker of sepsis in neonates. *J Incestig Med* 2014; 62: 644–649.
113. Meral C, Karademir F. Neonatal sepsis olgularının ve etkenlerinin retrospektif Değerlendirilmesi. *TAF Prev Med Bull* 2009; 8: 329–332.

114. Choo YK, Cho HS, Seo IB, Lee HS. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64 and C-reactive protein as a single test for the early detection of neonatal sepsis. *Korean J Pediatr* 2012; 55: 11–17.
115. Kocabaş E, Sarıkçıoğlu E, Aksaray N, Seydaoğlu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, Interleukin-6, Interleukin-8 and TNF- α in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2007; 49: 7–20.
116. Nupponen I, Andersson S, Järvenpää AL, Kautiainen H, Repo H. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2001;108: 12.
117. Van Rossum AMC, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 620–630.
118. Enguix A, Rey C, Concha KM, Medina A, Coto D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001; 27: 211–215.
119. Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, Wang C, Renna S, Koval N, et al. Neutrophil CD64 with hematologic criteria for diagnosis of neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 2014; 31: 21–30.

6. ÖZGEÇMİŞ

03.01.1983 tarihinde Çemişgezek'te doğdum. İlköğretimimi Elazığ İstiklal, Atatürk ve Gazi ilkokulunda, Orta öğretimimi Elazığ Yüzüncüyıl ortaokulunda, lise eğitimimi Elazığ Balakgazi (YDA) lisesinde okudum. 2001–2007 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi aldım. 2007–2009 yılları arasında Diyarbakır Bismil Devlet hastanesi entegre 112 ASH ve acil servisinde devlet yükümlülük hizmetimi tamamladım. Ağustos 2009 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD'da Araştırma görevlisi olarak eğitimime başladım. Halen aynı hizmette eğitimimi sürdürmekteyim.