

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

**YENİDOĞAN SEPSİSİNDE YENİ BİYOMARKIRLARDAN
İRİSİN VE PRESEPSİN DÜZEYLERİ ÇALIŞILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Selçuk DOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erdal TAŞKIN**

**ELAZIĞ
2017**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN VEKİLİ

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.

Prof. Dr. Erdal TAŞKIN _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

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

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında emeği geçen, bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, her konuda desteklerini esirgemeyen hocam Prof. Dr.Erdal TAŞKIN'A, uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarından dolayı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a bölüm hocalarıma sonsuz teşekkür ederim ve saygılarımı sunarım. Örneklerin çalışmasındaki ve tezi yazmamdaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a ve tez istatistiklerinin yapılmasında ki yardımlarından dolayı 4 yıllık eğitim hayatımda iyi bir arkadaşlık sergileyen Uzm. Dr. Eren MÜNGEN'e, tüm yaşamım boyunca bana her türlü destek olan, fedakârlıkta bulunan sevgili aileme ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Gülden'e çok 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 geliştirilmiştir. Bu çalışmada serum C-reaktif protein (CRP), İrisin (IRI) ve Presepsin ve beyaz küre sayısı (WBC) düzeylerinin yenidoğan sepsisinde karşılaştırılması amaçlandı.

Bu çalışma Fırat Üniveritesi Hastanesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Eylül 2015 ile Kasım2016 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma grubu sepsis (n=30) ve kontrol grubundan (n=28) oluşuyordu. Örnekler antibiyoterapi başlamadan önce alındı.

Sepsis tanısı için en uygun kesim noktası değerleri CRP için 10,6 mg/dL (duyarlılık %96, özgüllük %93), presepsin için 1.99 mg/l (duyarlılık %89, özgüllük %63) olarak bulundu. Eğri altında kalan alanlar CRP, presepsin ve IRI için sırasıyla ile 0.977, 0.831 ve 0,157 olarak bulundu. CRP ve presepsin değerleri sepsis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derece ($p<0.05$) yüksek olarak bulundu. Bunun tersine IRI düzeyi kontrol grubunda sepsis grubuna göre anlamlı düzeyde ($p<0.05$) yüksek olarak bulundu.

Sonuç olarak yenidoğan sepsisi tanısı için CRP ve presepsin değerlerinin duyarlılığının yüksek olduğu görülmüştür. İrisinde ki bu düşüşün diagnostik bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: CRP, yenidoğan, sepsis, presepsin, IRI

ABSTRACT

IRISIN AND PRESEPSIN AS NOVEL NEONATAL SEPSIS BIOMARKERS

Sepsis is one of the leading causes of morbidity and mortality in newborns, and its diagnosis and treatment is urgent. Definitive diagnosis is made based on the presence of bacterial multiplication in the blood culture. However, the absence of signs and symptoms specific to sepsis, prolonged time to obtain the results of the blood culture, and the probability to obtain false positive results complicates the diagnosis. Several laboratory methods have been developed to make a definitive and early diagnosis. The aim of this study is to compare serum C-reactive protein (CRP), irisin (IRI) and presepsin, and white blood cell count (WBC) in neonatal sepsis.

This study was performed in Fırat University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Neonatal Intensive Care Unit between September 2015 and November 2016. The study population comprised sepsis (n=30) and control (n=28) groups. All samples were collected before the initiation of antibiotic therapy.

The most appropriate cut-off values for the diagnosis of sepsis were 10,6 mg/dL for CRP (sensitivity 96%, specificity 93%) and 1.99 mg/L for presepsin (sensitivity 89%, specificity 63%). Area under the curve for CRP, presepsin, and IRI were 0.977, 0.831 and 0,157, respectively. The CRP and presepsin values of the sepsis group were significantly higher than the control group ($p<0.05$). Furthermore, IRI levels were significantly higher in the control group than the sepsis group ($p<0.05$).

In conclusion, we found that sensitivity of CRP and presepsin values were higher for the diagnosis of neonatal sepsis. Therefore, we suggest that the decrease in irisin can be used as a diagnostic marker.

Key Words: C-reactive protein, neonatal, sepsis, presepsin, irisin.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Patogenez	1
1.1.1. Erken yenidoğan sepsisinde patogenez	1
1.1.2. Geç yenidoğan sepsisinde patogenez	2
1.2. Risk Faktörleri	2
1.3. Yenidoğan sepsisi ile ilgili mikroorganizmalar	4
1.3.1. Erken neonatal sepsisle ilgili mikroorganizmalar	4
1.3.1.1. Grup B streptokok	4
1.3.1.2. E.coli	5
1.3.1.3. Diğer mikroorganizmalar	5
1.3.2. Geç yenidoğan sepsisi ile ilgili mikroorganizmalar	5
1.3.2.1. Koagulaz negatif stafilokok	6
1.4. Klinik bulgular	7
1.5. Prognoz	7
1.6. Tanı	8
1.7. Tanı Koydurucu Mikrobiyolojik Tetkikler	9
1.7.1. Kan Kültürü	9
1.7.2. Bos kültürü ve bos incelemeleri	9
1.7.3. İdrar kültürü	9
1.7.4. Trakeal aspirat kültürü	10
1.8. Spesifik olmayan tanı ve tarama testleri	10
1.8.1. Tam Kan Sayımı ve Periferik Yayma	10

1.9. Akut Faz Reaktanları	11
1.9.1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı	11
1.9.2. C-Reaktif Protein	11
1.9.3. Prokalsitonin	11
1.9.4. Serum Amiloid A	12
1.10. Sitokinler	12
1.11. Bakteri genomlarının ölçülmesi	13
1.12. Tarama testlerinin birlikte kullanımı	13
1.13. Yenidoğansepsisi tedavisi	14
1.14. İrisin	16
1.15. Presepsin	19
1.15.1. Sepsiste presepsinin rolü	20
1.16. Sepsis ve enflamasyon	20
2. GEREÇ ve YÖNTEM	22
2.1. Hasta Grubu	22
2.2. Kontrol Grubu	23
2.3. Örneklerin Toplanması Ve Analizi	24
2.4. Labaratuar İncelemeleri	24
2.4.1. Kan Kültürü	24
2.4.2. Hemogram	24
2.4.3. CRP Düzeyi	25
2.4.5. Presepsin Düzeyi	25
2.5. İstatistiksel yöntemler	25
3. BULGULAR	27
4. TARTIŞMA	33
5. KAYNAKLAR	43
6. EKLER	54
7. ÖZGEÇMİŞ	55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Yenidoğan sepsisinde anneye ait risk faktörleri	3
Tablo 2.	Yenidoğan enfeksiyonları için bebeğe ait risk faktörleri	4
Tablo 3.	Yenidoğanda sepsise yol açan mikroorganizmalar	6
Tablo 4.	EMR'li bebeklerde skorlama	8
Tablo 5.	Töller skorlama sistemi	9
Tablo 6.	Rodwell sepsis skorlama sistemi	11
Tablo 7.	Erken sepsis taraması	13
Tablo 8.	Neonatal sepsis ve bazı neonatal bakteriyel enfeksiyonlarda önerilen ampirik tedaviler	16
Tablo 9.	Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	27
Tablo 10.	Sepsis grubunun kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar	28
Tablo 11.	Hasta ve kontrol grupları arasındaki EMR, İYE ve steroid kullanımı arasındaki ilişki	28
Tablo 12.	Sepsis hastalarının vücut ağırlıkları ve doğum haftası ile CRP, presepsin, irisin ve WBC arasındaki korelasyonun araştırılması	28
Tablo 13.	Sepsis grubunda prematür ve matür grupların karşılaştırılması	29
Tablo 14.	Kontrol grubunda prematür ve matür bebeklerin karşılaştırılması	29
Tablo 15.	CRP ve presepsindeğerlerinin üremeye olan hassasiyeti	29
Tablo 16.	ENS ve GNS demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	30
Tablo 17.	Kontrol ve sepsis grupları arasında beyaz küre,CRP, IRI, Presepsin, Hgb, Htc değerleri arasındaki istatistiksel analiz	30
Tablo 18.	Sepsisli bebeklerde CRP, Iri, beyaz küre ve Presepsin biyomarkörleri arasındaki Spearman korelasyon analizi	31
Tablo 19.	CRP ve Presepsin değerlerinin ROC analizi sonuçları	31
Tablo 20.	İrisin Ters ROC analizi sonuçları	32

ŞEKİL LİSTESİ

- | | | |
|-----------------|---|----|
| Şekil 1. | İrisin hormonunun amino asit dizilimi | 17 |
| Şekil 2. | İrisin'in sentezlendiği başlıca dokular ve muhtemel biyokimyasal ve fizyolojik Etkileri | 18 |
| Şekil 3. | Kronik kalp hastalığında İrisin düzeyinin değişiminin varsayımsal etkilenişi | 19 |



KISALTMALAR LİSTESİ

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CRP	: C-reaktif protein
DIC	: Dissemine intravasküler koagulopati
EAKA	: Eğrinin altında kalan alan
EMR	: Erkem membran rüptürü
ESH	: Eristrosit sedimantasyon
FNDC5	: Fibronectin III Domain Containing Protein
GBS	: Grup B streptokok
GM-CSF	: Granulosit makrofaj koloni stimulan faktor
Hb	: Hemoglobin
I/M	: İmmatur/matur notrofil oranı
I/T	: İmmatur/total notrofil oranı
IFN-γ	: İnterferon-gama
Ig	: İmmunglobulin
IL-10	: İnterlökin-10
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IRI	: İrisin
IVIG	: İntravenoz İmmunglobulin
KNS	: Koagulaz-negatif stafilokok
LBP	: Lipopolsakkarit bağlayıcı protein
LP	: Lomber ponksiyon
PCT	: Prokalsitonin
PGC-1α	: PPAR γ Ko-aktivatör-1 α
PMN	: Polimorfonükleer lökosit
ROC	: Receiver operating characteristic
SAA	: Serum amiloid A
TNF-α	: Tumor nekroz factor- α
UCP1	: Uncoupling Protein 1

1. GİRİŞ

Yenidoğan sepsisi infantlar arasında hala önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Bilhassa çok düşük doğum ağırlıklı infatlarda (<1500 gram) 1-5/1000 den 49-170/1000 e kadar değişen insidanslarda görülmektedir (1).

Yenidoğan sepsisi kan, idrar, BOS, periton enfeksiyonları ve özellikle steril vücut alanlarından başlayan enfeksiyonları içermektedir. Bakteri ve virüsler en sık etkenlerdir aynı zamanda mantarlar ve parazitler yenidoğan sepsisi etyolojisinde küçük ama önemli rol oynamaktadır (2).

Yenidoğan sepsisi ortaya çıkış zamanına ve enfeksiyonun tipine göre erken ve geç başlangıçlı sepsis olarak ayrılmıştır (3-7). Erken yenidoğan sepsisi bulguları ve semptomları genellikle doğum sonrası ilk 7 gün içinde ortaya çıkmaktadır (3,6-10). Erken yenidoğan sepsisi olan bebekler de genellikle bir veya daha fazla risk faktörü vardır (5). Erken membran rüptürü, koryoamnionit, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve doğum kanalının GBS'ler ile kolonize olması erken yenidoğan sepsisi için risk faktörleridir (3- 6, 11).

Geç yenidoğan sepsisi doğum sonrası 7. gün ile 30.gün arasında gelişir. Prematürite de uzamış yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışlarının yangın komplikasyonlarından (12).

1.1. Patogenez

1.1.1. Erken yenidoğan sepsisinde patogenez

Erken yenidoğan sepsisi intrapartum dönemde veya doğumdan hemen önce anneden bulaş ile olur. İnsidansı 1000 yenidoğanda yaklaşık 1-2 civarındadır. Mortalite oranı term yenidoğanlarda %3 iken çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaklaşık %16 civarındadır (13- 15).

Bebeklere doğum öncesi veya doğum esnasında anne perinesinde kolonize olmuş bakterilerin asendan bulaşması veya doğum esnasında yenidoğanın bedeni ile mikroorganizmanın direk teması ile enfeksiyon oluşur. Maternal kan yoluyla bulaşma ve koryoamnionit erken yenidoğan sepsisini uyaran etkenler olarak düşünülüyor. Enfekte amniyotik sıvının uterus içinde veya doğum kanalında aspirasyonu veya sindirilmesi etkili şekilde pnömoni veya sepsise neden olur (14).

En yaygın patojen kaynağı annenin vajinal bakterial florasıdır, bu nedenle annenin antibiyotik kullanımı yenidoğan enfeksiyonlarını önleyebilir (12). Bununla birlikte profilaktik antibiyotik kullanımı yenidoğan enfeksiyonları için potansiyel bir risk oluşturmaktadır (16).

1.1.2. Geç yenidoğan sepsisinde patogenez

Geç yenidoğan sepsisi özellikle çok düşük ağırlıklı prematüre ve prematüre yenidoğanlarda doğum sonrası çevresel kaynaklı olarak oluşur. Geç yenidoğan sepsisinin yönetimindeki gelişmeler predizpozen faktörler olan uzamış hastane yatışı, mekanik ventilasyon, invaziv girişim ve cihaz uygulanması gibi nedenlerle oluşan sepsiste hayatta kalma oranında artmayı sağlamıştır. Ayrıca çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların immün sisteminin gelişmemesi yenidoğanları özellikle duyarlı hale getirir (3, 4, 12).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda %70 enfeksiyon nedeni gram pozitif organizmalar (%48 etken koagulaz negatif stafilokoklar), %18 gram negatif ve %12 etken mantarlar olarak bulunmuş. Otuz dört -otuz yedi hafta geç pretermelerde görülme oranı %6-10 arasındadır (17). Mortalite oranı postnatal yaş ile artmakta doğum sonrası 8-14. günde %36 15-28 gün arası %52 olmaktadır.

1.2. Risk Faktörleri

Erken yenidoğan sepsisinden anne kaynaklı nedenler risk faktörü iken, geç sepsisli yenidoğanlarda hastanede yatış ve yapılan işlemler ön plandadır (3, 4). Erken yenidoğan sepsisi için başlıca risk faktörleri, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, apgar skorunun <6 olması, EMR, annede koryoamnionit, idrar yolu enfeksiyonu, GBS kolonizasyonudur (3, 4). Prematüre doğum bebeklerde erken sepsis insidansı zamanında doğan bebeklere göre 10-15 kat artırır (3). Prematüre doğumlarda, transplental yolla yeterince immunglobulin G geçişi olmadığı için, ayrıca immün sistem yeterince gelişmediği için sepsise eğilim artmaktadır (3, 4). Ayrıca ikiz gebelik, uzun süreli internal fetal monitarizasyon, erkek cinsiyet, resüsitasyon uygulanması da risk faktörlerindedir (3-5, 9, 11).

Geri kalmış toplumlarda sosyoekonomik düzeydeki yetersizlik, sağlık hizmetlerindeki yetersizlik, gebe izlemlerinin yeterince yapılamaması, doğumun sağlık görevlisi olmadan yapılması, doğum sonrası göbek bakımının yetersiz kalması

gibi nedenler düşük doğum ağırlığı veya prematüritenin de eklenmesiyle yenidoğan sepsisi insidansını artırmaktadır (18, 19).

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)
✓	İzoimmünizasyon
✓	Erken membran rüptürü
✓	Çoğul gebelik
✓	Polihidramnios
✓	Refrakter preterm eylem
İntrapartum komplikasyonlar	
✓	Prematüre doğum
✓	Erken membran rüptürü (>12 saat)
✓	Peripartum ateş veya enfeksiyon
✓	Fetal distress veya hipoksi
✓	Müdahaleli doğum
✓	Serklaj
✓	Açıklanamayan fetal taşikardi
✓	Doğum travması

Tablo 2.Yenidoğan enfeksiyonları için bebeğe ait risk faktörleri

İmmün sistemin immatüritesi
✓ İmmatür retiküloendotelial sistem
✓ Humoral immün yanıtın yetersizliği
✓ İmmunglobulin düzey ve fonksiyonlarının düşüklüğü
✓ Hücresele ve fagositik aktivite azlığı
✓ Prematürite (immün sistemin immatüritesini dahada arttırır.)
Anatomik defektler (3.–5.günden sonraki sepsislede)
✓ Gastroşizis
✓ Myelodisplazi
✓ Obstriktif 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 arteriozus
✓ Bronkopulmoner displazi
✓ Nekrotizan enterokolit

1.3. Yenidoğan sepsisi ile ilgili mikroorganizmalar

1.3.1. Erken neonatal sepsisle ilgili mikroorganizmalar

Yenidoğan sepsisi bakteriler, mantarlar, virüsler ve protozonlar tarafından oluşturulur. Özellikle bakteriler en sık etkenlerdir. *Streptococcus agalactia* ve *Escherichia coli* en yaygın ajanlardır. Bunları *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *Viridans streptococlar*, *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus Influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Enterokoklar* ve *Pseudomonas aeruginosa* izler (14, 20).

1.3.1.1. Grup B streptokok

Streptococcus agalactia intrapartum profilaktik antibiyotik kullanımına rağmen yenidoğan sepsisi (GBS hastalıklarının %70'i) ve menenjitin hala daha ağırlıklı etkenidir (21).

Grup B streptokok serotip 3 sıklıkla menejit ile ilişkili iken tip 1a, 2,3 ve 5 erken yenidoğansepsisi ile ilişkilidir (22). Annede genitoüriner ve gastrointestinal GBS kolonizasyonu yenidoğan kontaminasyonu için kaynak olabilir. Enfeksiyon doğumdan sonra 12 saat içinde pnömoni ve sepsis formu şeklinde görülmesine rağmen, yaşamın ilk yedi günü içinde enfeksiyon oluşabilir (23). Gestasyonel yaş GBS erken yenidoğan sepsisine bağlı ölümlerle çok büyük bağlantıya sahiptir, zamanında doğan yenidoğanlarda mortalite oranı %2- 3 iken gestasyonel yaşı < 33 hafta olan %20- 30 arasındadır (21).

1.3.1.2. E.coli

Escherichia coli insan ürogenital ve barsak sisteminde kolonize yaygın bir gram negatif bakteridir. Çok düşük doğum ağırlıklı infantların erken yenidoğan sepsisinin ana belirleyicisi ve zamanında doğan yenidoğanlarda erken yenidoğan sepsisiyle ilgili ikinci en yaygın ajandır. Antijenik yapısı patojenik gücünü belirleyen çeşitli virülans faktörlerine sahiptir (adezin molekülü, fimbria, demir iyonlarını tutucu sistem, hemolizin, kapsül (K1, K5) lipopolisakkarit o antijenleri ve belirsiz fonksiyonlara sahip moleküller). Bu moleküllerden K1 ve O18 yenidoğan menenjit ve septisemi ile yüksek oranda ilişkilidir (24). Ampisiline karşı çok büyük derecede direnç geliştirmiştir (%85) (25).

1.3.1.3. Diğer mikroorganizmalar

Grup B streptokokve *E.Coli* erken yenidoğan sepsisinin %70 oluşturan en yaygın ajanlardır (7, 26). Bununla birlikte diğer organizmalarda düşünülmelidir. *L.monositogenes* barsaklarda kolonize olan fakültatif anaerobik gram pozitif bakteridir. Ölü doğum, spontan abortus, invaziv hastalıklar ile ilişkilidir (14). *Streptococcus pyogenes* ve *viridans*, *H. İnfluenza*, *S. Aureus*, *Enterokoklar* ve *P.Aeruginosa* yaygın olmayan fakat yenidoğan enfeksiyonuna neden olan patojenlerdir (27, 28).

1.3.2. Geç yenidoğan sepsisi ile ilgili mikroorganizmalar

Yapılan araştırmalara göre geç yenidoğan sepsisinin %70 nedeni gram pozitif bakterilerdir. Koagülaz negatif stafilokoklar en yaygın patojenlerdir, tüm geç yenidoğan sepsisinin % 48 gram pozitif infeksiyonların %68 ini oluşturur. KNS'ları

%8 ile *S.Aureus* %3 ile enterokoklar ve %2 ile de GBS'lar takip eder. Gram negatif organizmalar geç yenidoğan sepsisinin %18 nin nedenidir. Mantarlar %12 nedeni oluştururken *C.Albicans* en yaygın mantar türüdür (29).

1.3.2.1. Koagülaz negatif stafilokok

Koagülaz negatif stafilokoklar stafilokokların koagülaz üretmeyen tipidir. *S.Epidermidis* nazokomiyal enfeksiyonların en yaygın nedenidir. *S.Capitis*, *S.hemoliticus* ve *S.hominis* nadir izole edilirken *S.Aureus* %8 enfeksiyonda izole edilmiştir (30). *S.Epidermidis* genellikle deride ve mukozal membranlarda kolonizedir ve nadiren sağlıklı dokularda enfeksiyona neden olur. Fakat kalıcı medikal cihazların plastik yüzeyine yapışma ve üremeyi çok rahat sağlayabilmektedir (13, 31). İmmün yetmezlikli hastalar ve prematüre yenidoğanlar KNS enfeksiyonları için oldukça savunmasızdırlar (32).

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
-

1.4.Klinik bulgular

Erken ve genç yenidoğan sepsisinde klinik belirtiler hastalığa özel değildir. Medikal tanı preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda immun sistem tam olarak gelişmediği için yanıtıcı semptomlar olduğundan özellikle zordur (12).

İnleme solunum sayısının artması, burun kanadı solunumu, siyanoz, çekilme apne, sarılık, ishal, karaciğer büyümesi, kusma, karında şişkinlik, bradikardi yada taşikardi, hipotansiyon, dolaşım bozukluğu görülebilir (3, 6, 32-35).

Yenidoğan sepsisinde tüm organ ve sistemler etkilenebilir. Santral sinir sistemi etkilenmesi sonucu artmış fontanel gerginliği letarji, konvülziyon, uyuşukluk görülebilir. İştahsızlık, kusma, ishal, abdominal distansiyon, nekrotizan enterokolit, yaygın gastrointestinal semptomlardır. Deri lezyonları sıklıkla mukozal peteşi, impetigo, selülit ve abse seklindedir. Kardiyovasküler sistem tutulumu (miyokardit, perikardit, endokardit, kalp yetmezliği), septik şok, idrar yolu enfeksiyonu, osteomyelit ve derin enfeksiyon olasılığı oldukça yüksektir (12).

Erken yenidoğan sepsisinde belirti ve bulgular genellikle erken ortaya çıkar. Yenidoğanların büyük kısmında doğumdan hemen sonra, ilk 24 saatte %90'ında, 48 saat içinde ise hemen bütün yenidoğanlarda klinik bulgu ve belirtiler görülür (3, 33, 34). Genellikle erken yenidoğan sepsisinde birden çok organ ve sistem tutulurken geç yenidoğan sepsisi çok sistemli ya da pnömoni, artrit, osteomyelit gibi tek odaklı olabilir (3, 33, 34).

1.5. Prognoz

Geç yenidoğan sepsisi gelişen yenidoğanların %5- 10 erken yenidoğan sepsisi olan bebeklerin %5- 20 si kaybedilmektedir. Yenidoğan sepsisinde tedavi edilmeyen hastaların %50 ye yakını ex olmaktadır (12). Menenjit görülme bile yenidoğan sepsisli prematüre bebeklerde salınan proenflamatuar moleküllerin beyin gelişimi üzerine olumsuz etkileri olduğu, uzun dönem serebral palsy gelişimi riskini artırdığı görülmüştür. Menenjit gelişen hastalarda izlemde nörolojik zedelenme olasılığı %15- 30 arasında değişen oranlarda görülür (12).

1.6.Tanı

Hiçbir laboratuvar testi tek başına yenidoğan sepsisi için tanı koydurucu olmamasına rağmen akut faz reaktanları ve inflamatuvar sitokinler tanıda yardımcı olabilir. Bu nedenle gecikmeler etkilenmiş yenidoğanlar olmasına neden olabilir. Etkilenen infantların belirlenmesindeki bu gecikme uzun süreli ve gereksiz tedaviye, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına, sağlık harcamalarının artmasına ve serebral palsi ve intraventrikuler hemoraji gibi komplikasyonların oluşmasına sebep olabilir (12).

Tanı koyabilmek için birkaç klinik ve hematolojik parametre birlikte kullanılmasına rağmen doğru bir kombinasyon bulunamamıştır (12). 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 (12). 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

Sepsis olgularına klinik yaklaşım sağlayan yöntemlerden biri olan “Töllnersepsis skorlama sistemi”dir. Bu skorlama sistemine göre; 5 puan altı (0–4) sepsisşüphesi olmayan yenidoğanları, 5–10 puan sepsis şüphesini, 10 puan üzeri ise olasısepsise işaret eder (12). Töllner skorlama sistemi Tablo5’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	

1.7. Tanı Koydurucu Mikrobiyolojik Tetkikler

1.7.1. Kan Kültürü

Sepsis tanısı için altın standart etkenin kan kültüründe üretilmesidir (6, 33, 36). Kan kültürünün spesitivitesi %50-80 arasında değişmektedir. Kan kültürü alınmadan önce antibiyotik başlanması, anneye doğum öncesi antibiyotik verilmesi veya alınan kan miktarının az olması nedeniyle kan kültüründe mikroorganizma üretilmeyebilir (4, 11, 36). Yenidoğanlarda kan kültürü için alınması gereken en az kan hacmi 0.75-1 mldir (3-5, 11).

1.7.2. Bos kültürü ve bos incelemeleri

Erken başlangıçlı sepsisli bebeklerin %20 sinden azında menenjit görüldüğü söylenmiştir (3, 6, 11). Erken sepsisli bebeklerden menenjiti de olanların 1/3'ünde kan kültürü negatifliği saptanmıştır (11, 37, 38). Sepsisli yenidoğan bebeklerin %20-25'inde sepsise menenjit eşlik eder. Bu nedenle tüm sepsis olgularında şüphelenilen bebek varsa (kan kültüründe üreme olsun veya olmasın) LP yapılmalıdır (3, 5, 11).

1.7.3. İdrar kültürü

Kültürde üreme olması gerçek enfeksiyondan çok bakteriyemiye düşündürdüğünden ve erken sepsiste pozitif idrar kültürü oranı düşük olduğundan erken sepsisin rutin araştırmasında özellikle yaşamın ilk 3 gününde idrar kültürü alınması tavsiye edilmez (3, 5, 11, 16). Geç yenidoğan sepsisinde idrar kültürünün pozitif olma ihtimali daha yüksek olduğundan ve sepsisin ana kaynağı üriner sistem

olabileceğinden geç yenidoğan sepsisinde üretral kateter ile idrar kültürü alınması önerilir (3, 5, 11).

1.7.4. Trakeal aspirat kültürü

Yaşamın ilk 12 saati içinde alınan trakeal aspirat kültürlerinin anlamlı olduğu belirtilmiştir (11). Sepsis şüphesi olan solunum yetmezliği veya pnömoni nedeniyle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan yenidoğanlarda kültürleri alınması tanıda yardımcıdır (11).

1.8. Spesifik olmayan tanı ve tarama testleri

1.8.1. Tam Kan Sayımı ve Periferik Yayma

Beyaz küre (WBC) göstergeleri (total WBC sayısı, periferik yayma incelemesinde absolü nötrofil sayısı (ANS), immatür/total nötrofil oranı (I/T) veya immatürnötrofil sayısı) en sık bakılan tetkiklerdir. Özellikle WBC sayısının normal değerlerinin alt ve üst sınırları oldukça geniştir ve WBC sayısı bebeğin gebelik yaşı, kan örneğinin alınma zamanı ve yeri (venöz, kapiller veya arteriyel) ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (5, 8, 11, 39, 40). Periferik yayma immatür nötrofillerin doğru sayılması da değerlendirmeyi yapan kişinin tecrübesine bağlıdır (5, 11, 36, 40). Doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinde tam kan sayımını komponentlerinin enfekte bebeğin belirlenmesi açısından sensitivitesi düşüktür (5). Sepsisin belirlenmesi, anormal WBC sayılarının yararlılığı, immatür/total nötrofil oranının 0.2 ya da daha yüksek olması yenidoğan sepsisi için duyarlı bir belirteçtir. İmmatür/total oranı normalse enfeksiyon olmama olasılığı çok yüksektir. Ayrıca immatür total oranının 0.8 ya da daha yüksek olması kemik iliği nötrofil yedeğinin tükendiğini gösterir ve prognozun kötü olduğuna delildir (33). Doğumdan hemen sonra bakılan WBC sayısının enfeksiyonlu bebeğin saptanmasında duyarlılığı düşük olduğundan doğum sonrası 12-24. saatte tekrarlanması önerilir (5).

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.

Tablo6. Rodwell sepsis skorlama 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/mm ³ Veya doğumda <25000/mm ³ Veya 12–14 saatlerde <30000/mm ³ Veya 2.günden sonra <21000/mm ³ olması
6. Nötrofillerde vakuolizasyon, döhle cisimcikleri veya toksik granülasyon görülmesi
7. Trombosit sayısının <150000/mm ³ olması

1.9. Akut Faz Reaktanları

1.9.1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Eritrosit sedimentasyon hızının yenidoğanlarda eritrosit sayısının göreceli olarak ESH yaşamın ilk 2 haftası içinde değişiklikler göstermesi, anemi gibi çevresel nedenlerden etkilenmesi, klinik bulgulardan sonra ortaya çıkması ve klinik düzelmesine rağmen uzun süre ESH'nın daha uzun süre sonra normale dönmesinedeniyle yenidoğan sepsisinin tanı ve izleminde kullanımı çok azdır (5).

1.9.2. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein enfeksiyon ve inflamatuvar sürece yanıt olarak karaciğerden sentezlenir. Yenidoğan sepsisinin tanısında immatur total oranından ve total lökosit sayısından daha yüksek sensitivite ve spesiviteye sahiptir (38). CRP inflamatuvar uyarının başlamasından 4-6 saat sonra dolaşıma girer ve 24-48. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır (11). On iki yirmi dört saat arayla yapılan seri ölçümler sonucu CRPyenidoğan enfeksiyonunu belirlemede en yararlı yöntemdir (5, 11). Seri CRP ölçümlerinin yapılması CRP'nin prediktif değeri yüksek olduğundan antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar verilmesine de yardımcıdır (5).

1.9.3. Prokalsitonin

Prokalsitonin bakterial enfeksiyonlarda CRP den daha spesifik görünen, sistemik enfeksiyona yanıt olarak hepatosit ve monositlerden üretilen peptid yapıda bir moleküldür (39). Prokalsitonin ölçümünün sepsiste tarama testi olarak kullanılması öneren çalışmalar vardır (8, 11, 36). PCT bakteri endotoksinleri ile temastan 4 saat sonra artar, en yüksek düzeylere 6-8 saat içinde ulaşır. PCT 24 saat

yüksek düzeyde kalır (40). PCT nin 8.1 mg/dl nin üzerinde bulunmasının sepsis tanı kriteri olarak kullanılabilceği düşünölmektedir (40). Serum PCT düzeyi CRP den daha önce artmaktadır, fakat doğum sonrası PCT düzeyinin fizyolojik olarak artması erken sepsis tanısı için PCT nin duyarlılığını kısıtlamaktadır (6, 8, 40).

1.9.4. Serum Amiloid A

Serum amiloid A sepsisin başlamasından 8-24 saat sonra artmaya başlar. Ancak normal doğumun SAA düzeyinde geçici bir yükselmeye neden olması SAA düzeyinin erken sepsis taramasında elde edilen değerin yorumlanmasında zorluklar oluşturabilir. Ancak CRP dandaha güçlü bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (40).

1.10. Sitokinler

Enflamatuvar cevabı uyaran protein, glikoprotein ve lipidlerdir. (5). Yenidoğan sepsisinde interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve G-CSF de aralarında bulunduğu çok sayıda sitokinin düzeylerinde artış saptanmıştır (41).

Çeşitli yaş gruplarında bakteriyel sepsis etiopatogenezine yönelik yapılan çalışmalarda, bakterinin konak hücreye girişinden itibaren immün mekanizmaların devreye girdiği ve çok sayıda sitokin ve enflamasyon mediatörünün rol oynadığı belirtilmiştir (41). Bu sitokinler arasında IL-1 ve IL-6 ve TNF- α en önemli rolü oynamaktadır. IL-6 monosit ve makrofaj başta olmak üzere birçok hücre tarafından salgılanır. İmmunglobulin salgılayan plazma hücrelerinin farklılaşması için de IL-6 ya ihtiyaç vardır (42, 43). IL-6 karaciğerde CRP, fibrinojen, gibi akut faz reaktanlarının yapımında da önemli rol oynar (42, 44).

İnterlökin-10 monositler, B lenfositler ve T lenfositler tarafından üretilir. İnvitro olarak pro-inflamatuvar sitokinlerin invitro olarak da hücrel immünitenin supresyonu gibi birçok antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (45, 46). Ayrıca intestinal immün yanıtı düzenleyici özelliğe sahiptir (45).

Tumor nekroz factor- α lökositözu uyarır, nötrofillerin aktivasyonu, marginasyonu transendotelial migrasyonunu artırır. Monosit ve makrofajların maturasyonunu artırır (47, 48). Travmalı hastalarda iyileşme ve infeksiyon ile mücadele için gerekli enerjinin vücut depolarından salınımında önemli yer

tutmaktadır (49). Çeşitli çalışmalar sepsisli hastaların önemli bir bölümünde TNF- α seviyelerinde artma olduğunu göstermiştir (49, 50).

1.11. Bakteri genomlarının ölçülmesi

Son yıllarda erken ve geç sepsis tanısı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile bakteriyel 16S ribonükleik asit (rRNA) gen tayininin yararlı olabileceği bildirilmektedir (11, 40). PCR'nin birkaç saat gibi kısa bir süre de ve 0.2-0.3 ml kadar az kan volümü ile tanı konulabilmesi kan kültürüne göre avantajlarını oluşturmaktadır.

1.12. Tarama testlerinin birlikte kullanımı

Tarama testlerinden birkaçının birlikte kullanımı ile %100 negatif prediktif doğruluk veren tarama protokolleri oluşturulmuştur (5, 11). Bu uygulama sepsis taraması için BK ve CRP değerinin birlikte kullanılması yapılmaktadır (11).

Klinik bulgu ve semptomları ile erken yenidoğan sepsisi düşünülen bir yenidoğanda antibiyotik tedavisine başlamadan önce tam kan sayımı ve CRP değerlendirilmeli, kan kültürü alınmalı, solunum sıkıntısı varsa akciğer çekilmeli ve LP yapılmalıdır (11). Antibiyotik alırken kültür pozitif veya sepsis skoru büyük eşit 2 (Tablo 7) veya LP bulguları anormal bulunuyorsa veya semptomlar 24 saatten uzun sürer ve klinik seyir sepsis ile uyumlu ise antibiyotik tedavisi 7-10 güne (menenjitte 14-21 güne) tamamlanmalıdır.

Tablo 7. Erken sepsis taraması (>2 puan taramamanın pozitif olduğunu gösterir)

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

Maternal GBS kolonizasyonu, EMR, korioamnionit ve prematürelilik gibi nedenlerden dolayı erken sepsis riski taşıyan asemptomatik bebeklerde doğumda yapılan sepsis taraması yaralı olmadığından, asemptomatik kalan bebeklerde ilk tarama (BK ve CRP) yaşamın 12-24. saatlerinde yapılmalı ve bu bebekler semptom

ve bulguların ortaya çıkıp çıkmadığı açısından ilk 48 saat içinde özellikle izlenmelidir (11).

1.13. Yenidoğan sepsisi tedavisi

Yenidoğanda klinik bulgu ve semptomlar ile yenidoğan sepsisinden şüphelenildiğinde tanıya yönelik tetkikler yapıldıktan ve bütün kültürler alındıktan sonra tedavi hemen başlanılmalıdır (3- 5, 11)

Erken sepsis tedavisinde ampirik olarak ampisilin ve gentamisin başlanması önerilir (3, 4, 6, 11). Ampisilin GBS, listeria, proteus, enterokokların çoğuna ve *E.coli* suşlarının yarısına etkilidir (4). Stafilokoklar, anaerob bakteriler ve mantarlar erken sepsisin nadir etkenleri olduklarından ampirik antibiyotiklerin genellikle bunlara karşı etkili olması çok gerekli değildir (4, 11). Erken yenidoğan sepsisinde 3. kuşak sefalosporinler hızla direnç geliştirmesi nedeniyle önerilmez (3, 6). Tedavi süresi 7-10 gündür, klinik cevap alındıktan sonra en az 5-6 gün daha tedaviye devam edilmelidir (3, 4, 6). Tedaviye yanıt 24-48 saat içinde başlamalı, WBC ve immatür/total oranı 72. saatte kadar düzelmeli ve CRP düzeylerinde de 48-72 saat içinde anlamlı bir düşüş olmalıdır. Antibiyotik tedavisi başlanan bebekte sepsisiğin risk faktörü yok ve kültürler negatif ve sepsis skoru < 2 ise ve semptomlar ve bulgular 24 saatte azalır, bu bulgular infeksiyon dışı durumla uyumlu bulunursa 48 saat sonunda antibiyotik kesilerek taburcu edilebilir (11).

Geç başlangıçlı toplum kaynaklı sepsisliyenidoğan bebeklere ampisilin ve aminoglikozid (genellikle gentamisin) antibiyotiklerinin birlikte başlanması önerilir. Tedavi süresi erken sepsiste olduğu gibi 7-10 gündür (3, 4).

Hastanede yatan bebeklerde gelişen nazokomiyal enfeksiyonların etkenleri genellikle stafilokoklar, enterokoklar, bazı entero bakteria türleri, pseudomonos türleri ve *C.albicanstır* (46). Bu nedenle hastanede gelişen geç sepsiste vankomisin ile birlikte gentamisin (veya amikasin) veya vankomisin ile birlikte seftazidim başlanmalıdır. Tedavi süresi 10-14 güne tamamlanmalıdır (3, 4). Vankomisin, metisiline dirençli olanlar da dahil koagülaz negatif stafilokoklar ve *S.Aureus*'a ve bunun yanı sıra GBS'ler, enterokoklar ve *S.Viridans*'a etkilidir (29). Pseudomonas sepsisinde piperasilin, tikarsilin, karbenisilin veya seftazidimden biri bir aminoglikozit ile birlikte kombine edilmelidir (5, 6). Anaerob bakterilere karşı

klindamisin, piperasilin veya metronizadol tedavide kullanılabilir ilaçlardır (3, 4, 6). Amfoterisin B yenidoğan mantar enfeksiyonlarında tedavinin ilk tercih ilacıdır (3, 4, 6).

Menenjitli yenidoğanların %70 inde etken GBS'ler ve *E.coli*dir (5). Erken ve geç yenidoğan menenjitinde ampisilin ile birlikte sefotaksim ya da gentamisin kombinasyonu önerilir (3, 11). Geç yenidoğan menenjitinde, tedavi seçeneği olarak vankomisin ile birlikte sefotaksim veya seftazidim başlanabilir, ayrıca tedaviye bir aminoglikozit de eklenebilir (3). Etken GBS ya da *L.monocytogenesis* ampisilin tek ya da gentamisin ile kombine olarak kullanılabilir. *E.coli* ya da başka bir barsak çomaklarından biriye tek olarak ya da bir aminoglikozit eşliğinde sefotaksim, *P.aeruginosa* ise seftazidim ve bir aminoglikozit; enterokoksa ampisilin ve gentamisin, ampisiline direnç varsa vankomisin ve gentamisin antibiyotikleri önerilmektedir (5, 6).

Sepsiste destek tedavisine dikkat edilmeli, elektrolit ve glukoz düzeyleri normal sınırlarda tutulmalı, asidoz ve hipovolemi önlenmeli, şok hemen tanımlanarak tedavisine başlanmalıdır (3, 4, 6). Hastanın hipokside kalmamasına dikkat edilmeli gerektiğinde mekanik ventilatör kullanılmalıdır (3, 4, 6, 11). Hastada DIC gelişmişse taze donmuş plazma verilmeli, eritrosit ve trombosit eksikleri yerine konulmalıdır (3, 6, 11). Adrenal yetmezlik durumunda steroid tedavisi başlanmalıdır (6). Yenidoğan sepsisinde rutin intravenöz immünglobulin (IVIG) önerilmemektedir (11, 16, 34). Metaanaliz çalışmasında sepsiste IVIG tedavisinin mortalite hızında azalmaya neden olduğu gösteren çalışmalar olmasına rağmen tersini iddia eden yayınlarda vardır (6, 11, 34).

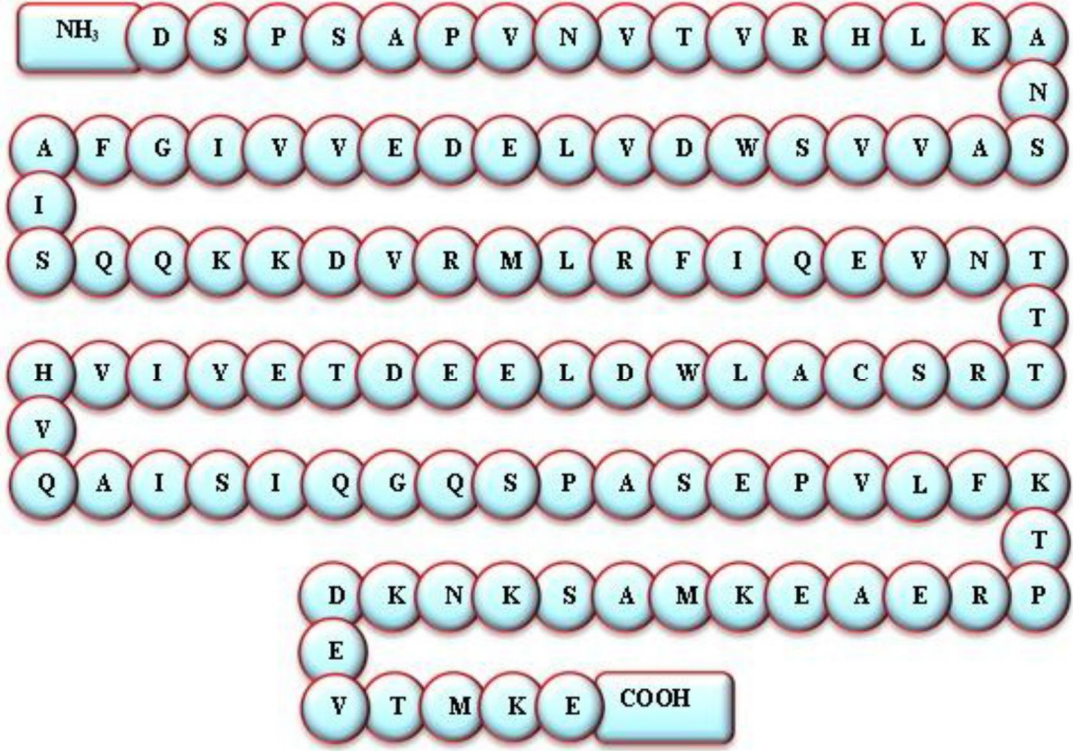
Tablo 8. Neonatal sepsis ve bazı neonatal bakteriyel enfeksiyonlarda önerilen ampirik tedaviler

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

1.14. İrisin

İrisin, beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşmesini sağlayarak enerji kullanımını teşvik eden termojenik bir proteindir. İrisin egzersiz sırasında iskelet kasında bulunan fibronektin tip III domain içeren protein 5 (FNDC5) moleküllerinin parçalanmasıyla dolaşıma salınmaktadır (51). İrisinin bilinen en önemli fizyolojik rolü, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokuna dönüşümünü sağlamasıdır (52). İrisin bu gelişimi başta uncoupling protein1 (UCP1) olmak üzere diğer kahverengileşmeyi sağlayan proteinlerin düzeylerini arttırarak gerçekleştirir (52).

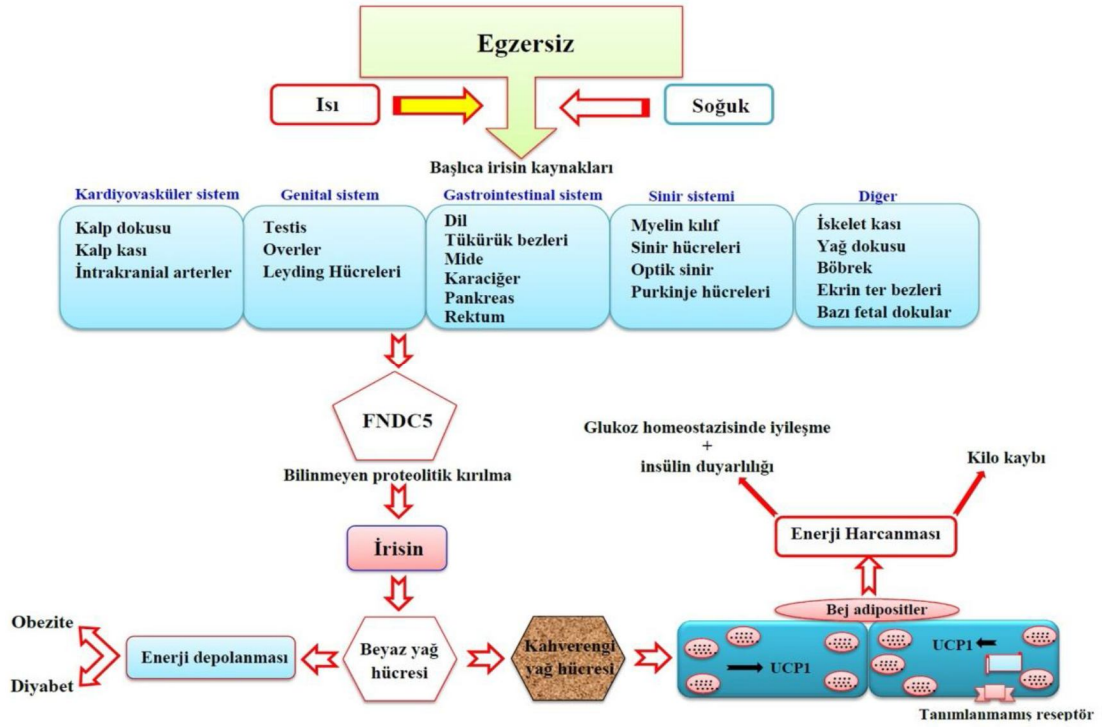
İrisin ilk kez kas dokudan izole edilmiş, 12 kDa ağırlığında ve 112 aminoasitten oluşan glikoprotein yapıları bir hormondur (51). İrisin; FNDC5 molekülünün proteolitik bir ürünüdür. Bu reseptör uygun membrana bağlanmayı sağlayan ve daha sonra bölünecek olan bir N-terminal sinyal sekansı bulundurmaktadır. Bu sinyal sekansını N terminal FNIII benzeri alan ve esnek C-terminal kuyruk içeren irisin domainini takip eder. İrisin domaini, kısa bir transmembranel bölge ile sitozolik bölgeye bağlıdır. İrisin domaininin matür FNDC5'in proteolitik bir ürünü olduğu söylenmektedir (53). İrisin hormonu fare ve insanlarda yapısal olarak bir birine %100 şekilde benzemektedir (51). İrisin iskelet kası, yağ dokusu, kalp dokusu, intrakraniyal arterler başta olmak üzere böbrekler, miyelin kılıf, nöral hücreler, optik sinir, overler, purkinje hücreleri, rektum, tükürük bezleri, ektrin ter bezi, mide, testisler ve dilde üretilmektedir (54).



Şekil 1. İrisin hormonunun amino asit dizilimi (fare, sıçan ve insanlarda aynı dizilim) (51)

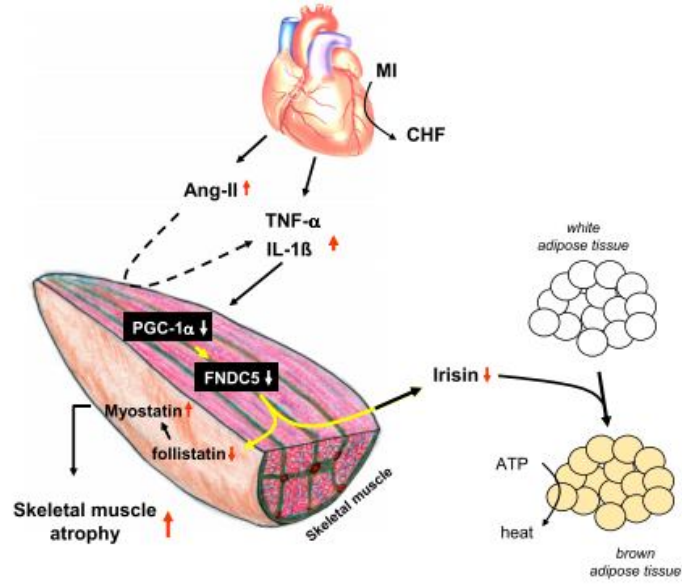
Fibronectin III Domain Containing Protein gen ifadesinin artışına egzersiz tarafından uyarılan ve enerji harcanmasına neden olan peroksisom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR γ) ve PPAR γ koaktivatör 1 alfa (PGC1- α) yardım eder. PGC1- α biyolojik sistemlerde enerji metabolizmasının programlanmasında arabulucudur ve birçok hücre tipinde mitokondriyal biyogenez ile oksidatif metabolizmayı kontrol eder (54). PGC1- α mRNA seviyesi ve fiziksel egzersizle IRI FNDC5 gen ekspresyonu ve IRI seviyeleri arasında ilişki olduğu bulunmuştur (55- 57). İnsan dokusunda, FNDC5 ekspresyonun dağılımı farede tanımlanan bulgulara benzer şekilde, yağ dokusuna göre kasta daha fazla artmıştır (57). Aslında, dolaşımdaki IRI konsantrasyonunun düşüşü yaşlanmaya bağlı kas kitlesi kaybıyla ilgilidir (57).

İrisin seviyeleriyle enerji harcaması yüksek oranda korele bulunmuştur. Serbest yağ kitlesi ile bağlantı kurulamayan bireysel enerji ihtiyaçlarının açıklanmasında IRI yardımcı olabilir. Bu yüzden obezite tedavisinde IRI düzeyini arttırıcı yöntemler umut vericidir (58).



Şekil 2. İrisin'in Sentezlendiği Başlıca Dokular ve Muhtemel Biyokimyasal ve Fiziyojik Etkileri (57)

İrisin temel olarak kalp ve iskelet kasından üretilmektedir. Özellikle kalp kası İri'nin en önemli kaynağıdır. Bu nedenle kalp kasının toplam hacmi İri düzeyini doğrudan etkilemektedir (51). Matsuo ve ark. (59) yapmış oldukları çalışmada kronik kalp yetmezliği olan hastalarda iskelet kasından FNDC5 salınımının PGC-1 α 'nın baskılanmasıyla ilişki olarak azaldığı gösterilmiştir. FNDC5'in bu indirgenmesine dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin ve/veya ang 2 artmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Kronik kalp yetmezliğinde iskelet kasındaki FNDC5 in baskılanması ya adipoz dokunun kahverengileşmesini yavaşlatmak ve enerji homeostazisini koruyarak ya da kas atrofisini düzenleyerek koruyucu bir mekanizma olarak davranabileceği şeklinde açıklamışlar.



Şekil 3. Kronik kalp hastalığında İrin düzeyinin değişiminin varsayımsal etkilenişi (59)

Aydin ve ark. (60) yapmış oldukları bir çalışmada, 47 ± 3 °C’de Türk Hamamı sonrası tükürük ve kan İri konsantrasyonları araştırmışlardır. Normal kilolularda tükürükteki İri konsantrasyonunu serumdakinden yüksek bulmuşlardır. Serumdaki İri konsantrasyonundaki artış sadece Türk Hamamı sonrasında ortaya çıkmıştır. Tükürükteki İri artışı hem egzersiz sonrası hem de Türk Banyosu sonrası olduğu saptanmıştır. İrisinin ısı ile mi yoksa egzersizle mi daha fazla salındığını anlamak için; 45 dakika egzersiz veya 45 dakika hamamda duş yaptırılmış, egzersiz ve duş sonrası İri miktarlarında artış olduğu ve hamamda duş alma ile daha fazla İri’ in dolaşıma ve tükürüğe geçtiğini rapor edilmiştir. İrisin artışı obez deneklerde daha fazla olmuştur.

1.15. Presepsin

CD 14; mononükleer hücrelerin membranlarında bulunan, lipopolisakkarit (LPS) ve lipopolisakkarit/lipopolisakkarit bağlayıcı protein kompleksine (LPBP) yüksek afiniteli bir reseptör görevi yapan, yaklaşık 55 kDa ağırlığında bir proteindir. LPS_LPBP_CD14 kompleksi hücre membranından ayrılarak dolaşıma karışır ve çözünür CD14’ü oluşturur (sCD14) (61). Plazma proteaz aktivitesi ile oluşan bir başka sCD14 ise sCD14-subtipi (presepsin) olarak adlandırılır. Presepsin CD14’ün N-18 terminal ucunda bulunan 13 kDa ağırlığında bir polipeptittir (61).

1.15.1. Sepsiste presepsinin rolü

Lipopolisakkarit bağlayıcı protein-LPS kompleksinin bir reseptörü olarak, CD14 bir dizi transdüksiyonu uyararak kademeli iltihaplanmaya neden olarak sistemik enflamasyona neden olur (62). Sepsis ve CD14 arasındaki ilişki üzerine yapılan bazı klinik çalışmalar sCD14 seviyesinin sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında septik şoklu ve sepsisli hastalarda yüksek oranda arttığı görülmüştür ve bu değişiklik daha çok hastalığın prognozu ve ciddiyetiyle alakalıdır (63, 64). sCD14 kooner arter hastalığı kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, yüksek kan şekeri olan hastalarda da yükseldiği için spesivitesi düşüktür (65, 66). Presepsin bakteriyel enfeksiyona vücudun verdiği karşılık olarak ortaya çıkmıştır ve vücutta ne kadar presepsin üretildiği açık olmamasına rağmen basit bir iltihabı hastalığa cevap vermesi açısından daha büyük bir rol oynayabilir. Araştırmacılara göre presepsin'in yüksek duyarlılığı nedeniyle diagnostik belirteç olduğuna inanılır (66).

Gram negatif bakterilerin rol oynadığı sepsis sürecinden başlangıç basamak hücre duvarında bulunan lipopolisakkaridlerin LPS-bağlayıcı protein varlığında CD14 opsonik reseptörüne bağlanması sorumludur (67). CD14 makrofaj ve monositlerden salgınır. Hücre yüzeyinde (mCD14) bulunur ayrıca dolaşımda da (sCD14) görülür. sCD14 infeksiyöz ajanlarda ki LPS'ye cevap olarak dolaşıma salgınır (68). Endotelial ve epitalyal hücreler gibi yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan hücreler sCD14 ile etkileşir ve LPS ile uyarılır (67). LPS ve LPS bağlayıcı protein CD 14 ile birleşir ve bu kompleks yapı Toll-like reseptör grubundan TLR4-MD-2 sinyal kompleksi ile hücre düzeyinde etkileşime girerek bir dizi hücre içi sinyal ileti mekanizmaları ile dolaşıma sitokinler ve mediyatörler salgınır (69, 70).

1.16. Sepsis ve enflamasyon

Çeşitli yaş gruplarında bakteriyel sepsis etiyopato genezine yönelik yapılan çalışmalarda, bakterinin konak hücreye girişinden itibaren immün mekanizmaların devreye girdiği ve çok sayıda sitokin ve enflamasyon mediatörünün rol oynadığı belirtilmiştir (41). Bu sitokinler arasında IL-1 ve IL-6 ve TNF- α en önemli rolü oynamaktadır. IL-6 monosit ve makrofaj başta olmak üzere birçok hücre tarafından salgılanır. İmmunglobulin salgılayan plazma hücrelerinin farklılaşması için de IL-6 ya

ihtiyaç vardır (42, 43). IL-6 karaciğerde CRP, fibrinojen, gibi akut faz reaktanlarının yapımında da önemli rol oynar (42, 44).

Yenidoğanlar, özellikle de prematüre bebekler işlevsel olarak henüz tam gelişmemiş bir bağışıklık sistemine sahiptir. Hücresel ve humoral bağışıklık sistemleri zayıftır. İmmünglobülin G dışındaki immünglobülinlerin düzeyi oldukça düşüktür. Gebeliğin son üç ayında annede bulunan IgG yapısında antikorlar plasentadan bebeğe geçer. Sekresyonlarda IgA bulunmamaktadır. Spesifik patojenlere karşı yeterli immünglobülin bulunmaz, mukozal kolonizasyon kolayca gelişir. Kompleman aktivitesi sağlıklı bir erişkinin yarısı kadardır. Bu nedenle kemotaktik faktör yapımı ve bakterilerin opsonizasyonla öldürülmesi yetersizdir. Yenidoğan polimorfonükleer lökositlerin kemotaksis, fagositoz ve bakterileri öldürme kapasiteleri zayıftır. Kan damarlarında endotel yüzeylerine tutunma, damar içinden dokulara geçebilme ve kemotaktik faktörlere bağlanabilme yetenekleri azdır. Dokulara geçebilenlerin kemotaktik faktörlere yanıt olarak granüllerini boşaltabilme yetenekleri de azdır. Neonatal nötrofiller daha az şekil değiştirebilir olmaları nedeniyle dokularda enflamasyon ve enfeksiyon alanına daha az ulaşabilirler. Ayrıca yenidoğanların, özellikle prematüre bebeklerin nötrofil depo havuzları ve kemik iliğinden nötrofil yapımı kapasiteleri azdır. Monosit konsantrasyonları erişkindeki düzeylerde, fakat makrofaj kemotaksis yetenekleri azdır, bu durum erken çocukluk dönemine kadar sürer. T hücre işlevlerinde ciddi bir yetersizlik yoktur. Ancak yenidoğanlarda mononükleer hücrelerin doğal bağışık yanıtları (Th1 hücreleri uyaran TNF- α ve IFN- γ salınımı) oldukça azdır, buna karşın antienflamatuar etkisi olan Th2 hücreleri uyaran IL-6 gibi sitokin salınımı yetenekleri kısmen daha iyidir. "Toll-like" reseptörlerin (enfeksiyon etkenlerinin tanınmasını sağlarlar) hücre yüzeyinde sunumu yenidoğanlarda ve erişkinlerde aynıdır. Tüm bu özellikler bebeğin anne karnındaki yaşamına göre düzenlenmiştir ve bebeğin aşırı enflamasyon yanıtı vererek zarar görmesini önlemeye yöneliktir. Fakat bu özellikler doğum sonrası dönemde bebeğin enfeksiyonlar karşısında zayıf kalmasına yol açmaktadır. Bu nedenle özellikle düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde sepsis riski daha fazladır (71-74).

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: 24.06.2016 tarihli, sayı: 97132852/050.01.04 FÜBAP: Proje no TF 16.31).

Bu alışma Fırat Üniversitesi Hastanesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Eylül 2015 ile Kasım 2016 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, bir saatten uzun)
- 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 4 saat süreyle)
- 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, yumuşakdoku 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 oluşturdular. 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 skoru ≥ 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.

2.3. Örneklerin Toplanması Ve Analizi

Fırat Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım kliniğinde yatmakta olan ve klinik olarak sepsis şüphesi olan 30 hastadan tanı konulduğu anda hemogram(Lökosit sayısı,Hgb ve Htc), CRP, presepsin düzeyleri alınarak kan kültürü gönderildi ve hasta kliniği gerektiriyorsa idrar, BOS ve diğer (göbek kültürü, rektal, trakeal aspirat kültürü) kültürler gönderildi. Hastalara sepsis şüphesine yönelik ampirik antibiyoterapi başlandı.

Kontrol grubu olarak kabul edilen 28 hastadan ise sadece bir defa olmak üzere hemogram (WBC, Hgb, Htc), CRP, IRI, presepsin 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 hergün 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.

2.4.3. CRP Düzeyi

Akut faz reaktanları için 2–3 cc kan kuru tüpe alındı..CRP için BEHRİNG BN2,yöntemle CRP düzeyleri kantitatif olarak belirlendi. CRP için 3.44 mg/dl üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi.

2.4.4. IRI Düzeyi

Kan IRI düzeyi için hastaların rutin tetkileri alınırken alınan kan Aprotininli tüplere alındı. Kanlar -80 derecede buzdolabında saklandı. Toplanan serum örneklerinin çalışma yönteminin ilkesi; ELISA antijen ile antikorun birleşmesine dayanmaktadır. Human (irisin) intra-assay CV (gün içindeki değişimi <%10 iken), inter-assay CV (günler arası değişimi <%12) olarak üretici firma tarafından belirtilmiştir. İrisin için kitin minimum limiti 0,095 ng/mL olarak belirtilmiştir. Numuneler üretici firmanın kataloğunda (Human (irisin) katalog no: E201612209003 (Rel Assay Diagnostic tarafından üretilmiştir) Çalışma sonunda numuneler ChroMate mikropate (ChroMate 4300 Florida, ABD) okuyucusu ile 450 nanometre de okutuldu

2.4.5. Presepsin Düzeyi

Kan presepsin düzeyi için hastaların rutin tetkileri alınırken alınan kan Aprotininli tüplere alındı. Kanlar -80 derecede buzdolabında saklandı. Toplanan serum örneklerinin çalışma yönteminin ilkesi; ELISA antijen ile antikorun birleşmesine dayanmaktadır. Human (Presepsin) intra-assay CV (gün içindeki değişimi <%10 iken), inter-assay CV (günler arası değişimi <%12) olarak üretici firma tarafından belirtilmiştir. Human (Presepsin) için kitin minimum limiti 0,02 mg/L olarak belirtilmiştir. Numuneler üretici firmanın kataloğunda Human (Presepsin) katalog no: E201612209002Rel Assay Diagnostic tarafından üretilmiştir) belirtildiği şekilde çalışıldı. Çalışma sonunda numuneler ChroMate mikropate (ChroMate 4300 Florida, ABD) okuyucusu ile 450 nanometre de okutuldu.

2.5. İstatistiksel yöntemler

İstatiksel analizler IBM SPSS Statistics 21 programı kullanılarak yapıldı. Bulgularortalama \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. Değerlendirilen birimler arasında korelasyon sperman korelasyon metoduyla değerlendirildi. Testlerin tümünde P <0, 05anlamli olarak değerlendirildi. Ayrıca düzey ölçümü yapılan nicel verilerin tanısal güçlerini belirlemek için ROC analizi ile kesim noktaları (cuttoff), duyarlılık (sensitivite), özgülük(spesifite) ve ROC eğrilerinin altında kalan alan hesaplandı.



3. BULGULAR

Bu çalışma kliniğimizde Eylül 2015-Kasım 2016 yılları arasında klinik olarak sepsis düşünülen, yaşları 0-28 gün arasında değişen 58 yenidoğan üzerinde yapılmıştır. Sepsis grubu 13 erkek (%43,3) ve 17 kız (%56,7) kontrol grubu ise 16 erkek (%57,1), 12 kız (%42,9) hastadan oluşuyordu. Olguların demografik özellikleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Hasta grubunun yaş ortalaması 15,63 ±10,16 gün, kontrol grubunun yaş ortalaması 17,36 ±8,15 gün olarak bulundu. Hasta grubundaki bebeklerin 19'u (%63,3) sezaryen, 11'i (%36,7) vajinal yolla, kontrol grubunun 21'i (%75) sezaryen, 7'si (%25) vajinal yolla doğmuştu. Hasta grubunun doğum kilosu ortalama 2300 ± 1082 gr, kontrol grubunun 2442 ± 857 gr idi. Sepsis grubunun doğum haftası 34,37± 4,52 kontrol grubunun ise doğum haftası ortalaması 35,21±3,44 bulunmuştur. Sepsisli bebeklerin 13'ü matür (%43) 17'si prematür (%57 olarak doğmuştur). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, doğum haftası, doğum şekli, doğum kilosu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 9).

Ortalama beşinci dakika Apgar skorları sepsis grubunda 6,77±1,43 kontrol grubunda 7,86±1,43 olarak bulundu. Apgar skoru sepsis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük bulundu.

Tablo 9.Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yaş (gün)	15,63 ± 10,16	17,36 ±8,15	>0.05
Cinsiyet			
Erkek (s/%)	13(%43,3)	16(%57,1)	>0.05
Kız (s/%)	17(%56,7)	12(%42,9)	>0.05
Doğum haftası	34,37± 4,52	35,21±3,44	>0.05
Doğum şekli			
C/S (s/%)	19 (%63,3)	21 (%75)	>0.05
Vajinal (s/%)	11 (%36,7)	7 (%25)	>0.05
Doğum Ağırlığı (gr)	2300 ± 1082	2442,5 ± 857	>0.05
5. dakika APGAR Skoru	6,77±1,43	7,86±1,43	0.007

p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sepsis grubu vakalarının 9'unun (%30) kan kültüründe, 3'ünün (%10) balgam kültüründe ve 1'inin yara yeri kültüründe (%3.3) üreme saptandı. Kan kültüründe en sık üreyen mikroorganizmalar *K.Pneumonia* ve kandida türleri idi (Tablo 10). Balgam kültürüne ise *A.Baumannii* 2 (%50), *K.Pneumonia* 1 (%25) ve *P.Aeruginosa* 1 (%25) üremiştir. Hastalarımızın birinde yara yerinde üreme olup *S.Marcancens* üremiştir.

Tablo 10. Sepsis grubunun kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar

	Sayı (%)
<i>K.Pneumonia</i>	4 (%44.4)
<i>A. baumannii</i>	2 (%22.2)
<i>C.Albicans</i>	1 (%11.1)
<i>C.Parapsilosis</i>	2 (%22,2)

Hasta grubunun 9'unda (%30) EMR, 5'inde (%16,7) İYE ve 5'inde (%16,7)annede antenatal dönemde steroid kullanımı görülmüştür. Kontrol grubunda ise 3'ünde (%10,7) EMR, 3'ünde İYE (%10,7) ve 3'ünde(%10,7) ise annede steroid kullanımı bulunmuştur. Değerler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grupları arasındaki EMR,İYE ve steroid kullanımı arasındaki ilişki

	Hasta (s/%)	Kontrol (s/%)	P değeri
EMR	9 (%30)	3 (%10,7)	>0.05
İYE	5 (%16,7)	3 (%10,7)	>0.05
Antenatal Steroid kullanımı	5 (%16,7)	3 (%10,7)	>0.05

Kültürdeki üremelere göre hastaların IRI, presepsin, CRP, WBC değerleri karşılaştırıldı. Kültürde mikroorganizma üreyen ve üremeyen sepsis hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Hasta grubunun vücut ağırlıkları ve doğum haftası ile presepsin, IRI, CRP ve WBC arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Sepsis hastalarının vücut ağırlıkları ve doğum haftası ile CRP, presepsin irisin ve WBC arasındaki korelasyonun araştırılması

		Vücut ağırlığı	Doğum haftası
Presepsin (mg/l)	Korelasyon katsayısı	0.11	0,162
	P değeri	>0.05	>0.05
CRP (mg/dl)	Korelasyon katsayısı	0.44	0.079
	P değeri	>0.05	>0.05
İrisin (ng/ml)	Korelasyon katsayısı	.312	0,295
	P değeri	>0.05	>0.05
WBC (µl)	Korelasyon katsayısı	0.161	0.060
	P değeri	>0.05	>0.05

Sperman korelasyon $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sepsis grubunda bulunan prematür ve matür bebekler kendi aralarında değerlendirildi. Yapılan analiz sonucunda her iki grupta matür ve prematür bebekler arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo13).

Tablo 13. Sepsis grubunda prematür ve matür grupların karşılaştırılması

	Prematür	Matür	P değeri
WBC (µl)	13518±6122	12597±6896	>0.05
Hgb (gr/dl)	11.9±2.8	11.2±2.9	>0.05
Htc (%)	35.7±8.8	35.8±9.2	>0.05
CRP(mg/dl)	79.1±59.3	100.8±63.6	>0.05
IRI(ng/ml)	4.6±2.8	5.9±3.7	>0.05
Presepsin(mg/l)	2.4±1.2	3.6±2.9	>0.05

Kontrol gruplarında bulunan prematür ve matür bebekler kendi aralarında değerlendirildi. Yapılan analiz sonucunda her iki grupta matür ve prematür bebekler arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo 14).

Tablo 14. Kontrol grubunda prematür ve matür bebeklerin karşılaştırılması

	Prematür	Matür	P değeri
WBC (µl)	9997±6968	11.835±5810	>0.05
Hgb (gr/dl)	13.9±4.5	14.0±4.2	>0.05
Htc (%)	40.2±12.8	42.2±13.8	>0.05
CRP (mg/dl)	9.2±23.0	4.3±3.4	>0.05
IRI (ng/ml)	12.9±6.1	11.4±6.5	>0.05
Presepsin (mg/l)	1.1±0.6	1.7±0.4	>0.05

Çalışmada üreme olan ve üreme olamayan sepsis hastaları arasında bakteriyel üreme hassasiyeti için anlamlı belirteç olabilecek biyomarkörler; CRP ve presepsin değerleri analiz edildi (Tablo 10). CRP için yapılan analizde p değeri 0.16 saptanarak, CRP'nin üreme olan ve üreme olmayan sepsis hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı gösterildi. Analizde üreme olan grubunun median değeri 106.6±59.1mg/dl olarak bulunurken üreme olmayan grubun ortalaması ise 74.8±61.8 mg/dl bulunmuştur.

Ayrıca presepsini için yapılan analizde p değeri 0.82 saptanarak, presepsinin de üreme olan ve üreme olmayan sepsis hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı gösterildi. Analizde üreme olan grubunun ortalama değeri 3.21±2.16 mg/l olarak bulunurken üreme olmayan grubun ortalaması ise 3.01±2.59 mg/l bulunmuştur.

Tablo 15. CRP ve presepsin değerlerinin üremeye olan hassasiyeti

	Grup	Ortalama	P değeri
CRP (mg/dl)	Üreme var	106.6±59,1	>0.05
	Üreme yok	74,8±61.8	
PRESEPSİN (mg/l)	Üreme var	3.21±2.16	>0.05
	Üreme yok	3.01±2.59	

p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sepsis grubundaki bebeklerden 3'ü (%10) ex olmuştur. Sepsis grubundaki bebeklerin 11'i (%36,7) erken, 19'u (%63,3) geç başlangıçlı sepsisli. ENS'li hastaların 2'si (%11) GNS'li hastaların 1'i (%19) ex olmuştur. İki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Erken neonatal sepsisli geç neonatal sepsisli bebekler karşılaştırılmış bakılan parametreler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. ENS ve GNS demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	ENS	GNS	P değeri
Vücut ağırlığı (gram)	1994±1094	2478±1603	>0.05
5. dk. Apgar	6.27±1.1	7.05±1.5	>0.05
WBC (µl)	13299±5679	12695±6987	>0.05
Hgb (g/dl)	12.5±3.1	11.0±2.5	>0.05
Presepsin (mg/l)	2.85±1.66	3.20±2.70	>0.05
CRP (mg/dl)	96.3 57.8	87.4 65.0	>0.05
İri (ng/ml)	4.43± 3.50	5.6 ±3.30	>0.05

p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sepsis grubu ile kontrol grubu arasında beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit, CRP, IRI ve presepsin değerleri karşılaştırıldı. Beyaz küre sayıları, Hgb, Htc değerleri arasından anlamlı bir fark bulunmazken, CRP ve presepsin değerleri sepsis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek; IRI değerleri anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 17).

Tablo 17. Kontrol ve sepsis grupları arasında beyaz küre,CRP, IRI, Presepsin, Hgb, Htc değerleri arasındaki istatistiksel analiz

	Sepsis	Kontrol	P değeri
Beyaz Küre (µl)	13.027±6.451	10.785±6.449	>0.05
CRP (mg/dl)	90.7±61.6	7.1±17.4	<0.01
İrisin (ng/ml)	5.3±3.3	13.0±6.1	<0.01
Presepsin (mg/l)	3.1±2.3	1.4±0.6	<0.01
Hgb (gr/dl)	11.5±2.8	14.0±4.3	>0.05
Htc (%)	35.7±8.1	41.1±13.0	>0.05

p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

C-reaktif protein, IRI, presepsin ve beyaz küre arasında sperman korelasyon yapıldı. İrisin ve CRP arasında negatif korelasyon bulundu. Fakat bakılan diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı.

Tablo 18. Sepsisli bebeklerde CRP, İri, beyaz küre ve Presepsin biyomarkörleri arasındaki Spearman korelasyon analizi

Korelasyon katsayısı* (p)	CRP	İri	Presepsin	Beyazküre
CRP (mg/dl)		-0,488 (p<0.001) ^a	0,15 (0,48)	0,244 (p>0.05)
İri (ng/ml)	-0,488(p<0.001) ^a		-0,84 (0,31)	0,075 (p>0,05)
Presepsin (mg/l)	0,15 (p>0.05)	-0,84 (>0.05)		0,260 (p>0,05)
Beyaz küre (µl)	0.244(p>0.05)	0,075 (p>0,05)	0.260(p>0,05)	

p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

^aİrisin ve CRP arasındaki korelasyonu göstermektedir

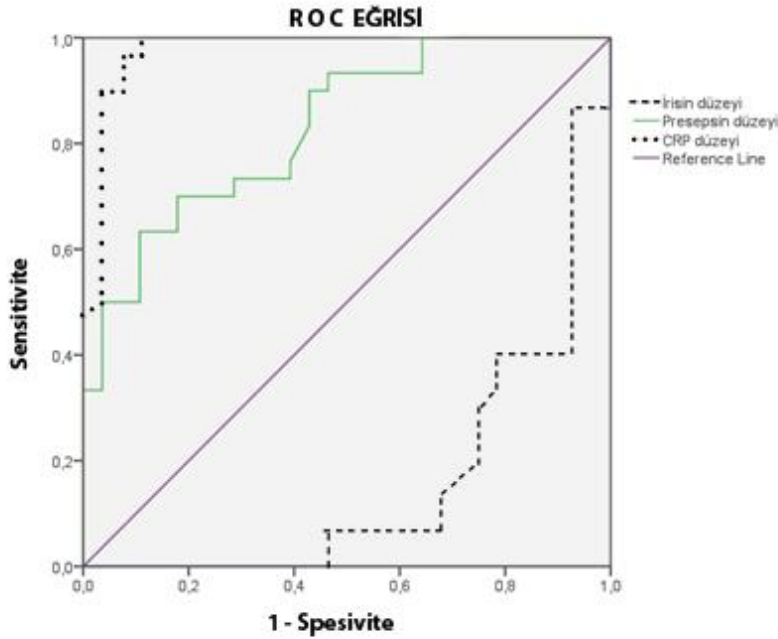
C-reaktif protein, Presepsin ve İRI sayılarına ROC analizi uygulanarak belirteçlerin eğri altında kalan alanları, özgüllük, duyarlılık ve cut off değerleri hesaplandı. CRP için eğri altında kalan alan 0.977, özgüllüğü %93 duyarlılığı % 96 ve cut off değeri 10.6 mg/dl olarak hesaplandı (Tablo 19).

Presepsin için yapılan çalışmada ise eğri altında kalan alan 0.831, özgüllüğü % 63 duyarlılığı % 89 ve cut off değeri 1.99 mg/lolarak bulunmuştur (Tablo 13)

İrisin için eğri altında kalan alan ise 0.157 bulundu.

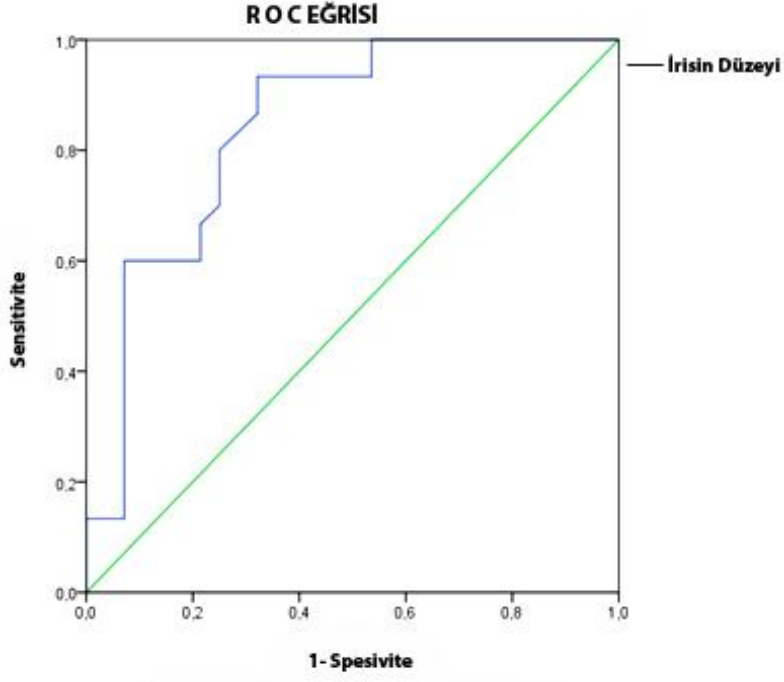
Tablo 19. CRP ve Presepsin değerlerinin ROC analizi sonuçları

	EAKA	Duyarlılık	Özgüllük	Kesim noktası
CRP (mg/dl)	0.977	%96	%93	10.6
Presepsin (mg/l)	0.831	%89	%63	1.99



Ayrıca IRI için ters ROC analizi uygulandı. Kesim noktası 4.15 ng/ml alındığı zaman spesivite % 92 sensitivite % 60 olarak bulundu. Eğri altında kalan alan ise 0.843 olarak değerlendirildi.

Tablo 20. İrisin Ters ROC analizi sonuçları



4.TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi infantlar arasında hala önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Bilhassa çok düşük doğum ağırlıklı infatlarda (<1500 gram) 1-5/1000 den 49-170/1000 de ye kadar değişen insidanslarda görülmektedir (1).

Kan kültürünün geç sonuç vermesi ve her hastada pozitif sonuç vermemesi nedeniyle yenidoğan sepsisinin tanısının konulmasında yardımcı tanı yöntemleri ortaya çıkmıştır. CRP ve WBC klinikte sıklıkla kullanılan yardımcı yöntemlerindendir. Presepsin son yıllarda yenidoğan sepsisinde kullanılan bir yöntem olmakla birlikte İrı ile alakalı yenidoğan sepsisinde yapılan çalışma bulunmamaktadır.

Prematüre doğum erken sepsis insidansını term doğuma göre 10-15 kat artırır (3). Prematüre doğumlarda, transplasental yolla yeterince immunglobulin G geçişi olmadığı için, ayrıca immun sistem yeterince gelişmediği için sepsise eğilim artmaktadır. Çalışmamızda sepsisli hastaların %57 prematür % 43 matür doğmuştur.

Erken yenidoğan sepsisi için başlıca risk faktörleri, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, apgar skorunun <6 olması, EMR, annede koryoamnionit, idrar yolu enfeksiyonu, GBS kolonizasyonudur (3, 4). Çalışma gurubunun %30'unda EMR , % 16.7 idrar yolu enfeksiyonu bulunmuştur.

Sepsisin kesin tanısı neden olan mikroorganizmanın kültürde üretilmesi ile konur. Kan kültürünün özgüllüğü %50-80 arasında değişmektedir. Kan kültürü alınmadan önce antibiyotik başlanması, anneye doğum öncesi antibiyotik verilmesi veya alınan kan miktarının az olması nedeniyle kan kültüründe mikroorganizma üretilmeyebilir (4, 11, 36). Çalışmamızda sepsisli 30 olgunun 9'unda (%30) kan kültüründe üreme olmuştur. Chacko ve Sohi nin (75) yapmış oldukları çalışmaya göre %41,6 oranında kan kültüründen de üreme bulmuşlardır. Procianoy ve Silveira (76) çalışmasında seksen olgunun 18 inde (%21) kan kültüründe üreme bulunmuştur. Ülkemizde Kara ve ark. (77) tarafından yapılan yapılan çalışmada kan kültüründe üreme oranı %57.1 olarak bulunmuştur.

Erken Yenidoğan sepsisi bakteriler, mantarlar, virüsler ve protozonlar tarafından oluşturulur. Özellikle bakteriler en sık etkenlerdir. *Streptococcus Agalactia* ve *Escherichia coli* en yaygın ajanlardır. Bunları *Listeria Monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *Viridans Streptococlar*, *Streptococcus Pneumonia*,

Haemophilus influenza, *Staphylococcus aureus*, *Enterokoklar* ve *Pseudomonas aeruginosa* izler (14, 20). Yapılan araştırmalara göre geç yenidoğan sepsisinin %70 nedeni gram pozitif bakterilerdir. Koagulaz negatif stafilokoklar en yaygın patojenlerdir, tüm geç yenidoğan sepsisinin % 48 gram pozitif infeksiyonların %68 ini oluşturur. KNS'ları %8 ile *S.Aureus* %3 ile enterokoklar ve %2 ile de GBS'lar takip eder. Gram negatif organizmalar geç yenidoğan sepsisinin %18 nin nedenidir. Mantarlar %12 nedeni oluştururken *C.Albicans* en yaygın mantar türüdür (29).

Osman ve ark (78) yaptıkları çalışmada en çok üreyen mikroorganizma koagulaz negatif stafilokok (%17,5) bunu *Stafilokokus aereus* (%12,5) ve *K.pneumonia* (%10) takip etmektedir. De Benedetti ve ark. (79) yapmış olduğu araştırmaya göre *K.pneumonia* (%47,5), *Pseudomonas aeruginosa* (%20), *E.Coli* (%10), *C.Albicans* (%10) oranlarında üremiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Kültürle kanıtlanmış yenidoğan sepsis tanısı alan 52 yenidoğanın 24'nde (% 46,1) reme olmuştur. (KNS) en fazla redi, 11'inde (% 21,2) *Klebsiella pneumoniae*, 5'inde (% 9,6) *Escherichia coli*, 2' sinde (% 3,8) *A. Baumannii*, 2 hastada (%3,8) *S.Aureus* ve birer hastada (%1,9) *Enterococcus faecium*, *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus sabrinus*, *Candida spp*, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), *Klebsiella oxytoca*, *Streptococcus viridans*(*S. viridans*)ve *Achromobacter species* remeleri olmuş (77).

Bizim alışmamızda ise kan kültüründe *Klebsiella pneumoniae* 4 (%44.4), *Acinetobacter baumannii* 2 (%22.2), *Kandida parapsilosis* 2 (%22.2) ve *Kandida albicans* 1 (%11.1) vakada redi.

Erken sepsisli bebeklerin %5-20'si, geç sepsisli bebeklerin %5-10'u kaybedilmektedir. Yenidoğan sepsisinde tedavisiz vakalarda mortalite oranı %50'ye kadar çıkmaktadır (80). Çalışmamızda sepsis grubunda 3 olguda exitus olan olgunun 1 tanesi erken neonatal sepsis 2 geç neonatal sepsisli olgulardır. Bulut ve ark (81) yaptıkları çalışmada 117 sepsisli olgunun %9.4  (11) exitus olmuş. şahin ve ark. (82) yaptıkları bir çalışmada sepsisli 24 olgunun 7'si (%29) exitus gelişmiş. Bizim alışmamızda da Bulut ve ark. (81) yapmış oldukları çalışmaya eşit oranda (%10) yenidoğan exitus olmuştur.

Sepsis tanısının konulmasında özellikle yaşamın ilk 3 gününde WBC'nin değerli olduğuna dair literatürde çok az kanıt mevcuttur (11). 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 (11). 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 (11).

Beyaz küre (WBC) göstergeleri (total WBC sayısı, periferik yayma incelemesinde absolüt nötrofil sayısı (ANS), immatür/total nötrofil oranı (I/T) veya immatür nötrofil sayısı en sık bakılan tetkiklerdir. Özellikle WBC sayısının normal değerlerinin alt ve üst sınırları oldukça geniştir ve WBC sayısı bebeğin gebelik yaşı, kan örneğinin alınma zamanı ve yeri (venöz, kapiller veya arteriyel) ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (5, 8, 11, 40). Periferik yayma immatür nötrofillerin doğru sayılması da değerlendirmeyi yapan kişinin tecrübesine bağlıdır (5, 11, 36, 40). Doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinde tam kan sayımını komponentlerinin enfekte bebeğin belirlenmesi açısından sensitivitesi düşüktür (5). Sepsisin belirlenmesi, anormal WBC sayılarının yararlılığı, immatür/total nötrofil oranının 0.2 ya da daha yüksek olması yenidoğan sepsisi için duyarlı bir belirteçtir. İmmatür/total oranı normale enfeksiyon olmama olasılığı çok yüksektir. Ayrıca immatür total oranının 0.8 ya da daha yüksek olması kemik iliği nötrofil yedeğinin tükendiğini gösterir ve prognozun kötü olduğuna delildir (33). Doğumdan hemen sonra bakılan WBC sayısının enfeksiyonlu bebeğin saptanmasında duyarlılığı düşük olduğundan doğum sonrası 12-24. saatte tekrarlanması önerilir (5).

Çalışmamızda sepsis grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek lökosit sayısına sahip olduğu fakat 2 grup arasında lökosit sayısının anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır.

C-reaktif protein enfeksiyon ve inflamatuvar sürece yanıt olarak karaciğerden sentezlenir. Yenidoğan sepsisinin tanısında immatur total oranından ve total lökosit sayısından daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (38). CRP inflamatuvar uyarının başlamasından 4-6 saat sonra dolaşıma girer ve 24-48. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır (11). On iki yirmi dört saat aralığıyla yapılan seri ölçümler sonucu CRP yenidoğan enfeksiyonunu belirlemede en yararlı yöntemdir (5,

11). Seri CRP ölçümlerinin yapılması CRP'nin prediktif değeri yüksek olduğundan antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar verilmesine de yardımcıdır (5).

Parnaby ve ark. (83) yaptığı çalışmada CRP serum konsantrasyonunun enfeksiyon şüphesi olan yoğun bakım ünitesi hastalarında artış gösterdiği, fakat odağın saptanmasında veya bakteriyemi tanısında ne tek başına ne de diğer belirteçlerle birlikte kullanıldığında herhangi bir anlamlı tanısal değerinin olmadığı gösterilmiştir.

Ganesan ve ark. (84) yenidoğan sepsisinde yapmış oldukları çalışmada CRP'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %67.5 ve %80 olarak bulunmuş, ayrıca kültür negatif olan hastalara göre kültürde üreme olan hastalarda önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır.

Çelik ve ark. (85) yapmış oldukları bir çalışmada CRP değerini gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara göre fungal enfeksiyonlarda daha yüksek bulunmuş. Bizim çalışmamızda mantar üreyen sepsis olguları ile üremeyen oldular arasında CRP değeri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Fakat Mohsen ve ark. (86) yapmış oldukları bir araştırmaya göre PCT düzeyinin CRP düzeyi ile kıyaslandığında daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir.

Mithal ve ark. (87) intrauterin kaynaklı erken neonatal sepsisli hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada hasta popülasyonunda kord kanında CRP, SAA, ferritin ve haptoglobulin seviyesinin arttığını fakat PCT, fibrinojen ve doku plazminojen faktörü değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı değişim göstermediği görülmüştür.

Çetin ve ark. (88) yapmış oldukları bir çalışmada 24-34 hafta arasında ki erken membran rüptürü olan gebelerde membran rüptürünün 12. saatinde anne kanında WBC, CRP ve PCT değerleri çalışmış. CRP için kesim noktası 9.49 mg/ml alınmış %77.8 duyarlılık ve %80 özgüllük bulunmuş. Ayrıca procalcitonin için kesim noktası 0.071 ng/ml %85.2 duyarlılık ve özgüllük % 86.7 bulunmuş. Anne kan prokalsitonin düzeylerinin anne kan CRP ve WBC düzeyinden, erken neonatal sepsisi tahmin etmede daha üstün olduğu görülmüştür.

Yapılan başka bir çalışmada antibiyotik tedavisinin ilk 48 saatindeki seri CRP değerleri, etken organizmanın uygulanan ampirik antibiyotiklere duyarlı olup olmadığını öngörmeye yardımcı olduğu bulunmuştur (89).

Ye ve ark. (90) yaptıkları çalışmada IL-6, IL-6/IL-10 kontrol grubu ile sepsisli gruplarda karşılaştırılmış. Kontrol grubuna göre sepsisli hastalarda önemli ölçüde yüksek bulunmuş. Etkin tedavi sonrası ortalama değerlerinde önemli bir düşüş saptanmış. IL-6, IL-10, IL-6 / IL-10 ve CRP için ayırıcı tanı için eğri altındaki alanlar sırasıyla 0.98, 0.82, 0.90 ve 0.88 bulunmuş. Yenidoğan sepsis tanısı için IL-6 ve IL-6 / IL-10 CRP'den daha iyi performans gösterdiği görülmüş. İncelenen sitokinlerin arasında IL-6 en duyarlı iken IL-6 / IL-10 yenidoğan sepsisin tanısında daha belirleyici belirteç olarak bulunmuş.

Bizim çalışmamızda CRP için kesim noktası 10.6 mg/dl alındığında %96 duyarlılık ve %93 özgüllük saptandı. Bizim çalışmamızda da CRP değerinin sepsis hastalarında yüksek olduğu, fakat odağın saptanmasında her hangi bir tanısal değerinin olmadığı görüldü. Ayrıca fungal üreme olan sepsisli bebeklerde diğer üremelere göre daha yüksek değerler olmadığı görüldü.

CD14; mononükleer hücrelerin membranlarında bulunan, lipopolisakkarit (LPS) ve lipopolisakkarit/lipopolisakkarit bağlayıcı protein kompleksine (LPBP) yüksek afiniteli bir reseptör görevi yapan, yaklaşık 55 kDa ağırlığında bir proteindir. LPS_LPBP_CD14 kompleksihücre membranından ayrılarak dolaşıma karışır ve çözünebilir CD14'ü oluşturur (sCD14) (59). Plazma proteaz aktivitesi ile oluşan bir başka sCD14 ise sCD14-subtipi (presepsin) olarak adlandırılır. Presepsin CD14'ün N-18 terminal ucunda bulunan 13 kDa ağırlığında bir polipeptittir (59). LPS-LBP kompleksinin bir reseptörü olarak, CD14 bir dizi transdüksiyonu uyararak kademeli iltihaplanmaya neden olarak sistemik enflamasyona neden olur (60). Sepsis ve CD14 arasındaki ilişki üzerine yapılan bazı klinik çalışmalar CD14 seviyesinin sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında septik şoklu ve sepsisli hastalarda yüksek oranda arttığı görülmüştür ve bu değişiklik daha çok hastalığın prognozu ve ciddiyetiyle alakalıdır (61, 62).

Osman ve ark. (78) yaptığı çalışmada presepsin için cut of değeri 875 pg/ml olarak bulundu. Abdelaziz ve ark. (91) 781 pg/ml ve Poggy ve ark. (92) 885 pg/ml cut off değeri bulmuşlardır.

Osman ve ark. (78) çalışmada presepsin değerini hasta grubunda (1176.2 ± 443.81 pg/ml) kontrol grubundan (549.60 ± 75.996 pg/ml) ($P < 0.001$) yüksek olarak bulunmuş. Ayrıca presepsin kanıtlanmış sepsis grubunda (1453.78 ± 372.49)

muhtemel sepsis grubundan (800.64±169.4) (P<0.001) daha yüksek bulunmuş. Ayrıca presepsin için eğrinin altında kalan alan 0,95 ve sırasıyla %95.7 duyarlılık ve %87 özgüllük göstermektedir. Bu da presepsin düzeyinin yenidoğan sepsisinin tanısında iyi bir biyomarkır olduğunun göstergesidir.

Ayrıca Poggi ve ark. (92) tarafından yapılan bir çalışmada 19 geç neonatal sepsisli ve 21 enfekte olmayan kontrol grubu karşılaştırılmış hastaların 1,3 ve 5 gününde alınan kan tetkikleri kayıt edilmiş. Geç neonatal sepsis grubunda kontrol grubuna göre presepsin değerlerinin daha yüksek olduğu raporlanmış ve çalışma dönemi boyunca yüksek kalmıştır.

Bunun tersine Urbanos ve ark. (93) febril nütropenili pediatrik onkoloji popülasyonunda yaptıkları çalışmada kan kültürü ile kanıtlanmış bakteriyemisi olan hastalar ile orjini bilinmeyen ateşi olan ve negatif kan kültürü olan hastaların bakılan presepsin değerleri arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır.

Erişkin döneminde bir sepsis biyomarkırı olarak presepsin hakkında çok fazla çalışma yapılmış ve presepsinin özellikle sepsiste önemli yer aldığı raporlanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sepsis grubunda anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuş (94- 96). Erişkin döneminde yapılan bu çalışmalar bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Topcuoğlu ve ark. (97) Zeynep Kamil eğitim ve Araştırma Hastanesinde yaptıkları çalışmada geç neonatal sepsiste presepsini potansiyel bir erken sepsis aracı olarak çalışmayı amaçlamışlardır. Toplamda 82 hasta değerlendirilmiş (42 geç neonatal sepsis ve 40 kontrol grubu). İlk ölçülen presepsin değeri sepsis grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek saptanmıştır (1024 pg/ml 295-8202 ye karşılık 530 pg/ml 190-782). Hastaların ilk ölçülen presepsin, CRP, prokalsitonin değerleri üçüncü günde ölçülen değerlerinden önemli ölçüde yüksek saptanmıştır. Bu çalışma da presepsin düzeyinin tedavi süresince azalmasının tedaviye yanıtın izleminde presepsinin kullanışlı olduğu bulunmuştur.

Montaldo ve ark. (98) yapmış oldukları çalışmada presepsin değeri sepsisli prematüre yenidoğanlarda enfekte olmayan prematüre yenidoğanlardan önemli ölçüde yüksek olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde prematüre bebeklerde presepsin düzeyi sepsis grubunda kontrol grubun anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Puqni ve ark. (99) 684 yenidoğanda yapmış oldukları bir çalışmada ilk kez term ve preterm yenidoğanlar da presepsinin referans aralığı bildirmiş. Preterm infantlarda presepsin değeri biraz daha termlere göre yüksek bulunmuş. Sağlıklı populasyon ile karşılaştırılınca da daha yüksek bulunmuş presepsin değerleri olması uygun tanısal doğruluk elde etmek için önemli olduğu belirtilmiş. Çalışma sonuçlarına göre sepsiste etkili değişkenler CRP ve PCT değerlerini daha fazla etkilerken presepsin değerini etkilemez, bu da presepsinin efektif bir sepsis belirteci olduğunu gösterir.

Özdemir ve Elgörmüş (100) yapmış oldukları çalışmada erken neonatal sepsisli hastalarda presepsin, CRP ve PCT değerlerin karşılaştırılması planlanmış. Presepsin değerinin sepsis grubunda (704.27 ± 223.54 pg/mL) kontrol grubundan (508.33 ± 165.46 pg/mL) önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuş. CRP, PCT ve presepsinin duyarlılıkları sırasıyla %83, %67 ve %80 özgüllükleri ise %75, %67, %75 olarak bulunmuş. Presepsin için kesim noktası değeri 539 pg/mL eğri altında kalan alan ise 0.772 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda presepsin değeri sepsis grubunda ($3,11 \pm 2,35$ mg/l) kontrol grubuna ($1.40 \pm 0,62$ mg/l) göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Presepsin için eğri altında kalan alan 0.83 duyarlılık % 89 özgüllük % 63 olarak bulundu. Cut off değeri bizim çalışmamızda 1.63 mg/l olarak bulundu. Presepsin yenidoğan sepsisinin önemli ölçüde duyarlı ve sepsisin hızlı tanısı için kullanışlı bir markırdır. Ayrıca yapılan çalışmalarda presepsin düzeyinin tedavi süresince azalmasının tedaviye yanıtın izleminde presepsinin kullanışlı olduğu göstermiştir (95).

İrisin, beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşmesini sağlayarak enerji kullanımını teşvik eden termojenik bir proteindir. İrisin egzersiz sırasında iskelet kasında bulunan fibronektin tip III domain içeren protein 5 (FNDC5) moleküllerinin parçalanmasıyla dolaşıma salınmaktadır (51). İrisinin bilinen en önemli fizyolojik rolü, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokuna dönüşümünü sağlamasıdır (52). İrisin bu gelişimi başta UCP1 olmak üzere diğer kahverengileşmeyi sağlayan proteinlerin düzeylerini arttırarak gerçekleştirir (52). FNDC5 gen ifadesinin artışına egzersiz tarafından uyarılan ve enerji harcanmasına neden olan peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR γ) ve PPAR γ koaktivatör 1 alfa (PGC1- α) yardım eder. PGC1- α biyolojik sistemlerde enerji

metabolizmasının programlanmasında arabulucudur ve birçok hücre tipinde mitokondriyal biyogenez ile oksidatif metabolizmayı kontrol eder (54).

Mao ve ark. (101) 215 diz osteoartriti olan BMI aynı bulunan hastalar arasında yapılan çalışmada İrı düzeyini hasta grubunda (ortalama 117,86 ng/ml) kontrol grubuna (146.22 ng/ml) göre anlamlı derecede ($p<0.001$) düşük bulunmuştur. Ayrıca hastalar Kellgren ve Lawrence derecelendirme sistemine göre derecelendirilmiş. Derecelendirme skoru yüksek olan hastalardaki İrı değeri derecelendirme değeri düşük olan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada CRP değeri ile İrı düzeyinde anlamlı bir korelasyon bulunmuş. İrisinin inflamasyon tarafından inhibe edilerek diz osteoartriti patogenezinde dolaylı yoldan rol aldığı hipotezi kurulmuş. Bizim çalışmamızda da CRP ile İrı düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuş olup CRP düzeyi arttarken İrı düzeyi azalmıştır.

Matsuo ve ark. (59) yapmış oldukları çalışmada kronik kalp yetmezliği olan hastalarda iskelet kasından FNDC5 salınımının PGC-1 α 'nın baskılanmasıyla ilişki olarak azaldığı gösterilmiş. FNDC5'in bu indirgenmesine ve dolayısıyla dolaşımdaki irisin düzeyinin azalmasının dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin ve/veya ang 2 artmasına bağlı olduğu gösterilmiş. Kronik kalp yetmezliğinde iskelet kasındaki FNDC5 in baskılanmasının adipoz dokunun kahverengileşmesini yavaşlatmak ve enerji homeostazisini koruyarak ya da kas atrofisini düzenleyerek koruyucu bir mekanizma olarak davranabileceği şeklinde açıklamışlardır.

Başka bir çalışmada da Kuloğlu ve ark. (102), miyokard infarktüsünde (Mİ) kalp dokusunda irisin düzeyini araştırmışlardır. Ratlarda isoproterenol (ISO) ile Mİ oluşturulup; kalp, iskelet, kas, böbrek ve karaciğer dokularındaki irisin düzeyleri analiz edilmiştir. Ratlar; kontrol grubu, ISO 1 saat, ISO 2 saat, ISO 4 saat, ISO 6 saat, ISO 24 saat olarak altı gruba ayrılmış ve kan ve dokudan irisin hormonu analizleri yapılmıştır. İrisin hormonu sentezinin Mİ'den bir-dört saat sonra düştüğü gözlenmiştir. Bu düşüşün diagnostik bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Dolaşımdaki irisin düzeyi pediatrik popülasyonda geniş ölçüde çalışılmamıştır. Yakın zamanda çocuklarda yapılan bir çalışmada plazma irisin düzeyi kızlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuş ve BMİ ile insülin rezistansı

arasında pozitif korele olduğu gösterilmiştir (103). Bizim çalışmamızda yenidoğanlar da irisin düzeyi ile cinsiyet arasında ilişki bulunmadı. İki çalışma arasındaki farklılık daha büyük çocuklarda adipoz dokunun yağ içeriğinin ve dağılımının erkek ve kadın arasında farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Buna ilaveten Joung ve ark. (104) yapmış oldukları bir çalışmada da erkek ve kız cinsiyetteki yenidoğanlar da irisin düzenleri arasında bir fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada term infantlar ile preterm infantlar karşılaştırıldığında term infantların daha yüksek irisin düzeylerine sahip olduğu görülmüş ve gestasyonel yaş ile irisin seviyesi arasında önemli pozitif korelasyon bulunmuş. Ayrıca doğum kilosunun z skoru ile irisin düzeyi de karşılaştırılınca önemli düzeyde bir pozitif korelasyon bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise kontrol ve sepsis grupları kendi içinde prematür ve matür olarak ayrılıp irisin düzeyleri karşılaştırıldı, fakat anlamlı bir fark bulunamadı. Bunun nedeni her iki grup arasında doğum kilosunda anlamlı bir farklılık bulunamaması olabilir. Erişkinlerde irisin ile BMI arasında tartışmalı bir ilişki vardır. Sağlıklı populasyonda yapılan 3 çalışmada pozitif korelasyon bulunmuşken, metabolik hastalığı olan hastalarda yapılan 2 çalışmada negatif korelasyon bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızda da vücut ağırlıkları ile irisin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

İntra uterin gelişme geriliğinde fetal irisin konsantrasyonlarının AGA bebeklerine göre daha düşük olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. İskelet kası büyümesinde ki problemlerin IUGR fetüslerde irisin eksikliğini açıklayabileceği kanıtlanmıştır. İrisin düzeyindeki down regülasyon IUGR bebeklerde doğum sonrası da yağ dokusunun esmerleşmesini daha az uyararak hipotermiye duyarlı olmasının nedeni olabilir (106). Doğumdan sonra, yenidoğan nispeten soğuk ekstraturin çevreye yanıt olarak hızla soğur (107). Hayatta kalabilmek için, yenidoğan kahverengi yağ dokusunda bulunan UCP-1 uyarılmalı ve kahverengi yağ dokusundan, titremeden, ısı üretmelidir (108). Bu nedenle kahverengi yağ dokusu postnatal adaptasyonu sağlamak için gereklidir ve gebelik esnasında büyümesi büyük ölçüde anneden fetusa glukoz geçişine bağlıdır. IUGR yenidoğanlarda hem anneden fetusa glukoz geçişinin azalmasına hemde irisin eksikliğine bağlı olarak muhtemelen kahverengi yağ dokularının azaldığı kabul edilebilir (106). Bizim çalışmamızda sepsisli hastalarda irisin düşüklüğü saptandı.

Hasta populasyonunda hipotermi saptanmasa da sepsisli hastalarda oluşan hipotermimin muhtemel nedeni irisin düzeyindeki düşüklük olabilir.

Çeşitli yaş gruplarında bakteriyel sepsis etiyoopatogeneze yönelik yapılan çalışmalarda, bakterinin konak hücreye girişinden itibaren immün mekanizmaların devreye girdiği ve çok sayıda sitokin ve enflamasyon mediatörünün rol oynadığı belirtilmiştir (41). Bu sitokinler arasında IL-1 ve IL-6 ve TNF- α en önemli rolü oynamaktadır. IL-6 monosit ve makrofaj başta olmak üzere birçok hücre tarafından salgılanır. İmmunglobulin salgılayan plazma hücrelerinin farklılaşması için de IL-6 ya ihtiyaç vardır (42, 43). IL-6 karaciğerde CRP, fibrinojen, gibi akut faz reaktanlarının yapımında da önemli rol oynar (42, 44).

Bizim çalışmamızda da hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde irisin düzeyinde düşme saptanmıştır. Bunun nedeni inflamasyona bağlı olarak IL-6 ve TNF- α salgılanmasının artması ve buna bağlı olarak PGC1- α düzeyinin azalması olabilir. PGC1- α kas dokusunu uyurarak IRI prekursoru olan FNDC5 düzeyinin azalmasına neden olduğunu düşünmekteyiz. İrisin FNDC5'in parçalanması sonucu oluşmakta ve FNDC5 düzeyinde azalma irisin düzeyinde ki azalmaya neden olabilir. Mao ve ark (101) irisinin inflamasyon tarafından inhibe edilerek diz osteoartriti patogenezinde dolaylı yoldan rol aldığı hipotezi kurulmuştur. Ayrıca Matsuo ve ark (59) FNDC5'in bu indirgenmesinin ve dolayısıyla dolaşımdaki irisin düzeyinin azalmasının dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin ve/veya ang 2 artmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu iki çalışmada sepsisli hastalarda IRI düzeyinin azalmasının nedeni olarak dolaşımdaki sitokinlerin artmasının neden olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak

1- Çalışmamızda presepsinin yenidoğan sepsisi tanısında anlamlı derecede yükseldiği görüldü. Ayrıca duyarlılığının özgüllüğüne göre daha yüksek yüzdeye sahip olduğu görüldü.

2- CRP nin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin presepsine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

3- CRP ile IRI arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.

4- IRI düzeyinin sepsisli yenidoğanlarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın dezavantajları sepsis ve kontrol popülasyonunun sınırlı sayıda olmasıdır. Daha geniş sayıda hasta ve kontrol grubu ile çalışmaların tekrarlanması yenidoğan sepsisinde irisinin rolü hakkında daha fazla açıklayıcı olacaktır.



5. KAYNAKLAR

1. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence* 2014; 5: 170-178.
2. Satar M, Ozlu F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 449- 457.
3. 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.
4. Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders,2004: 929-966.
5. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2005: 551-577.
6. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2008: 623-640.
7. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. *Semin Perinatol* 2012; 36: 408-415.
8. Chiesa C, Panero A, Osborn JF. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004; 50: 279-287.
9. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2005; 32: 601-615.
10. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 10-18.
11. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-959.

12. Francesca C, Pietro S, Michele G, Antonella F, Elsa De G, Federico S, et al. Ciccone early and late infections in newborns: where do we stand? A Review Pediatrics and Neonatology 2016; 57: 265- 273.
13. Jiang Z, Ye GY. 1: 4 matched case-control study on influential factor of early onset neonatal sepsis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17: 2460-2466.
14. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2013; 10: 1-18.
15. Santos RP, Tristram D. A practical guide to the diagnosis, treatment, and prevention of neonatal infections. Pediatr Clin North Am 2015; 62: 491-508.
16. Cagno CK, Pettit JM, Weiss BD. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: updated CDC guideline. Am Fam Physician 2012; 86: 59-65.
17. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence survey. J Pediatr 2001; 139: 821-827.
18. Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries, Curr Opin Infect Dis 2004; 17: 217-224.
19. Thaver D, Zaidi AK: Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies, PIDJ 2009; 28: 3-9.
20. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. Lancet 2012; 379: 547-556.
21. Le Doare K, Heath PT. An overview of global GBS epidemiology. Vaccine 2013; 31: 7-12.
22. Hood M, Janney A, Dameron G. Beta hemolytic streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. Am J Obstet Gynecol 1961; 82: 809-818.
23. Baker CJ, Barrett FF. Group B streptococcal infections in infants. The importance of the various serotypes. JAMA 1974; 230: 1158-1160.

24. Moulin-Schouleur M, Schouler C, Tailliez P, Kao MR, Bre'e A, Germon P, et al. Common virulence factors and genetic relationships between O18: K1: H7 *Escherichia coli* isolates of human and avian origin. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3484-3492.
25. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347: 240-247.
26. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL. Early onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics* 2001; 108: 798-808.
27. Miyairi I, Berlingieri D, Protic J, Belko J. Neonatal invasive group A streptococcal disease: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 161-165.
28. Lloreda-García JM, Martínez-Ferrández C, Gil-Sánchez S, Susmozas-Sánchez J. Cerebritis and cerebral abscess due to *Streptococcus pneumoniae* in a newborn. *Rev Neurol* 2013; 56: 543-544.
29. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110: 285-291.
30. De Silva GD, Kantzanou M, Justice A, Massey RC, Wilkinson AR, Day NP, et al. The *ica* operon and biofilm production in coagulase-negative *Staphylococci* associated with carriage and disease in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 382-388.
31. Cheung GY, Otto M. Understanding the significance of *Staphylococcus epidermidis* bacteremia in babies and children. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 208-216.
32. Donowitz LG, Haley CE, Gregory WW, Wenzel RP. Neonatal intensive care unit bacteremia: emergence of Gram-positive bacteria as major pathogens. *Am J Infect Control* 1987; 15: 141-147.
33. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. *Neonatology*, 6. Baskin. New York: McGraw Hill Lange, 2009: 665-672.

34. Palazzi DL, Klein JO, Baker CJ. Bacterial sepsis and meningitis Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 6. Baskı Kitabında Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006; 247-96.
35. Schelonka RL, Freij BJ, McCracken GH. Bacterial and fungal infections. MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds). *Avery's Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn*, 6. baskı Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 1235-1273.
36. Stoll BJ, Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Infections of the neonatal infant. 18. Baskı, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 2010: 794-811.
37. Garges HP, Moody MA, Cotten CM. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006; 117: 1094-1100.
38. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis, *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 125-131.
39. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 362-366.
40. Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, Hatada T, Sakurai H, Matsushima Y, et al. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit. *Shock* 2009; 31: 586-591.
41. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 223-227.
42. Sanchez PJ, Siegel JD. Sepsis Neonatorum. In: Mcmillan JA, De Angelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (eds). *Oski's Pediatrics*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 1999; 404- 413.
43. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. IL-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; 93: 54-58.
44. Damas P, Canivet JL, de Groot D. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997; 25: 405- 412.

45. Silveira RC, Procianoy RS. Evaluation of IL-6, TNF-alpha and IL-1beta for early diagnosis of neonatalsepsis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 647- 650.
46. De Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG. IL- 10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174: 1209-1220.
47. Matthes T, Werner-Favre C, Tang H, Zhang X. Cytokine mRNA expression during an in vitro response of human B lymphocytes: kinetics of B cell tumor necrosis factor a, IL-6, IL-10 and transforming growth factor β 1 mRNAs. *J Exp Med* 1993; 178: 521-528.
48. Kawakami M, Cerami A. Studies of endotoxin-induced disease in lipoprotein lipase activity. *J Exp Med* 1981; 154: 631- 639.
49. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD. Identity of tumor necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 1985; 16: 552-554.
50. 12. Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML. Cytokines, sepsis and immunomodulation. *Br J Surg* 1993; 80: 289-297.
51. BostromP, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, LoJC, et al.A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-468.
52. Novelle MG, Contreras C, Romero-Pico A, Lopez M, Dieguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 746281-746287.
53. Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP. The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *J Biol Chem* 2013; 288: 33738-33744.
54. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides* 2014; 56: 94- 110.
55. Swick AG, Orena S, O'Connor A. Irisin levels correlate with energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass. *Metabolism* 2013; 62: 1070-1073.

56. Lecker SH, Zavin A, Cao P. Expression of the Irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 812–818.
57. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 61: 1725–1738.
58. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 769–778.
59. Matsuo Y, Gleitsmann K, Mangner N, Werner S, Fischer T, Bowen TS. Fibronectin type III domain containing 5 expression in skeletal muscle in chronic heart failure—relevance of inflammatory cytokines. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2015; 6: 62–72.
60. Aydın S, Aydın S, Kuloğlu T, Yılmaz M, Kalaycı M, Sahin I. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subject, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013; 50: 13-18.
61. Gong XW, Jiang Y. Structure, function and modulation of actin-related protein 2/3 complex. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 2004; 35: 306–310.
62. Yin K, Dang SC, Zhang JX. Relationship between expression of triggering receptor-1 on myeloid cells in intestinal tissue and intestinal barrier dysfunction in severe acute pancreatitis. *World J Emerg Med* 2011; 2: 216–221.
63. Glück T, Silver J, Epstein M, Cao P, Farber B, Goyert SM. Parameters influencing membrane CD14 expression and soluble CD14 levels in sepsis. *Eur J Med Res* 2001; 6: 351–358.
64. Brunialti MK, Martins PS, Barbosa de Carvalho H, Machado FR, Barbosa LM, Salomao R. TLR2, TLR4, CD14, CD11B, and CD11C expressions on monocytes surface and cytokine production in patients with sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Shock* 2006; 25: 351–357.

65. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 937–939.
66. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother* 2011; 17: 764–769.
67. Qi Zou, Wei Wen, Xin-chao Zhang Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med* 2014; 28: 10–18.
68. Pugin JM. Lipopolysaccharide activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1993; 90: 2744-2748.
69. Masson, S. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Critical Care* 2014; 18: 6.
70. Opal SM. Relationship between Plasma Levels of Lipopolysaccharide (LPS) and LPS-Binding Protein in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Journal of Infectious Diseases* 1999; 180: 1584-1589.
71. Da Silva Correia, J. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex transfer from CD14 to TLR4 and MD-2. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276: 21129-21135.
72. Wynn JL, Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 307-337.
73. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. *PLoS Med* 2010; 7: 1000213-1000225.
74. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol* 2010; 37: 439-479.
75. Chacko B, Sohi I. Early onset neonatal sepsis. *Indian Journal of Pediatrics*, 2005; 72: 23-26.

76. Procianoy RS, Silveira RC. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early onset neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 407-410.
77. Kara H, Ertuğrul S, Gündoğuş N, Akpolat N, Özmen Ö. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki kültür ile kanıtlanmış sepsisli hastaların değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2015; 42: 355-360.
78. Osman AS, Awadallah MG, Tabl HA. Presepsin as a Novel Diagnostic Marker in Neonatal Septicemia. *Egyptian Journal of Medical Microbiology* 2015; 24: 21-26.
79. De Benedetti F, Auriti C, D'urbano LE. Low serum levels of mannose binding lectin are a risk factor for neonatal sepsis. *Pediatr Res* 2007; 61: 325-328.
80. Gardner SL. Sepsis in the neonate. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2009; 21: 121-141.
81. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27: 63-68.
82. Şahin Y, Şahin D. Yenidoğan sepsisinin erken tanısında C-reaktif protein ve interleukin-6'nın rolü. *Türk Pediatri Arşivi* 2004; 39: 171- 177.
83. Parnaby RM, Eaton SE, Shafi MS, Bell D. The value of serum C-reactive protein levels as a marker of sepsis in intensive care unit patients. *C Int Care* 1994; 5: 106-113.
84. Ganesan P, Shanmugam P, Sattar SB, Shankar SL. Evaluation of IL-6, CRP and hs-CRP as Early Markers of Neonatal Sepsis. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: 13-17.
85. Celik IH, Demirel G, Uras N, Oguz ES, Erdeve O, Dilmen U. The role of serum interleukin-6 and C-reactive protein levels for differentiating aetiology of neonatal sepsis. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113: 534-537.
86. Mohsen AHA, Kamel BA. Predictive values for procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis. *Electronic Physician* August 2015;7: 1190-1195.
87. Mithal LB, Palac HL, Yogev R, Ernst LM, Mestan KK. Cord Blood Acute Phase Reactants Predict Early Onset Neonatal Sepsis in Preterm Infants. *PLoS One* 2017; 12: 1-16.

88. Cetin O, Aydın ZD, Verit FF, Zebitay AG, Karaman E. Is maternal blood procalcitonin level a reliable predictor for early onset neonatal sepsis in preterm premature rupture of membranes. *Gynecol Obstet Invest.* 2016 Jun 15. [Epub ahead of print]
89. Patil S, Dutta S, Attri SV, Ray P, Kumar P, Serial C. C reactive protein values predict sensitivity of organisms to empirical antibiotics in neonates: a nested case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101: 557-560.
90. Ye Q, Du LZ, Shao WX, Shang SQ. Utility of cytokines to predict neonatal sepsis. *Pediatr Res* 2016;10: 267.
91. Abd Elaziz H. Diagnosis of Neonatal Sepsis using different sepsis markers. 4th International Conference on Biomarkers & Clinical Research 2013; 15-17.
92. Poggi C, Bianconi T, Gozzini E, Generoso M, Dani C. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatrics*, 2015; 135: 68-75.
93. Urbonas V, Eidukaitė A, Tamulienė I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine* 2013; 62: 34-37.
94. Shozushima S, Takahashi T, Matsumoto G, Kojika N, Okamura M, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother* 2011; 17: 764-769.
95. Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, Majkic-Singh N. Presepsin (sCD14- ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 2053 – 2062.
96. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M. Diagnostic and prognostic value of Presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicentre prospective study. *Critical Care* 2013; 17-21.
97. Topcuoglu S, Arslanbuga C, Gursoy T, Aktas A, Karatekin G, Uluhan R, Ovali F. Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 1834-1839.

98. Montaldo P, Rosso R, Santantonio A, Chello G, Giliberti P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatr Res* 2016; 7-13.
99. Pugni L, Pietrasanta C, Milani S, Vener C, Ronchi A, Falbo M, et al. Presepsin (Soluble CD14 Subtype) : Reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neonates. *PLOS ONE* 2015; 31; 1-11.
100. Ozdemir AA, Elgormus Y. Diagnostic value of presepsin in detection of early-onset neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 2016. [Epub ahead of print]
101. Mao Y, Xu W, Xie Z, Dong Q. Association of Irisin and CRP Levels with the Radiographic Severity of Knee Osteoarthritis. *Genetic Testing And Molecular Biomarkers*. Mary Ann Liebert Inc 2016; 86–89.
102. Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Sahin I, Kalayci M, et al. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides* 2014; 55: 85-91.
103. Garces MF, Peralta JJ, Ruiz-Linares CE, Lozano AR, Poveda NE, Torres-Sierra AL, et al. Irisin levels during pregnancy and changes associated with the development of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2113–2119.
104. Joung KE, Park KH, Filippaios A, Dincer F, Christou H, Mantzoros CS. Cord blood irisin levels are positively correlated with birth weight in newborn infants. *Metabolism* 2015; 64: 1507-1514.
105. Bostrom PA, Fernandez-Real JM, Mantzoros C. Irisin in humans: recent advances and questions for future research. *Metabolism* 2014; 63: 178–180.
106. Baka S, Malamitsi-Puchner A, Boutsikou T, Boutsikou M, Marmarinos A, Hassiakos D, et al. Cord blood irisin at the extremes of fetal growth. *Metabolism* 2015; 64: 1515-1520.
107. Asakura H. Fetal and neonatal thermoregulation. *J Nippon Med Sch* 2004; 71: 360–370.
108. Symonds ME, Pope M, Budge H. Adipose tissue development during early life: novel insights into energy balance from small and large mammals. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 363–370.

6. EKLER

EK 1.

HASTA VE KONTROL GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Fırat üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yapılacak olan bu çalışmanın amacı; Yenidoğan Sepsisi olanlarda İrisin ve Presepsin düzeyi belirlenerek birbirleriyle ilişkileri belirlenmek istenildi.

Siz/çocuğunuz tamamen sağlıklısınız. Hastanemize genel tarama amacıyla başvurmuş bulunmaktasınız.

Sizlerin bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz, araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecek ve size ek bir ödeme de yapılmayacaktır, katılmayı reddettiğiniz takdirde size uygulanan tanısal ve tedavi yaklaşımında herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir.

2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Ancak bunlardan en az zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışma sırasında ortaya çıkabilecek sonuçlar ve gelişebilecek sorunlar katılımcının kendisine ve sorumlusuna iletilecektir.

Bu bilgilendirmeden sonra araştırmaya katılmak isterseniz ilgili formu imzalayınız. Katılımcının/ailesinin Beyanı:

Sayın Doç.Dr Erdal TAŞKIN başkanlığında Sayın Selçuk DOĞAN tarafından Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda "Yenidoğan Sepsisinde İrisin ve Presepsin düzeyinin çalışılması" adlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafımıza aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Araştırma sonuçlarının eğitim

ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağına bilincindeyim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Selçuk Doğan'a 0531 567 13 44 ve F.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başımıza belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararımı aldım. İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının

Görüşme tanığı

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adı soyadı, unvanı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

İmza:

7. ÖZGEÇMİŞ

06.09.1985 tarihinde Elâzığ Sivrice ilçesi Alıncık Köyünde doğdum. İlköğrenimimi İstiklal İlkokulu, orta öğrenimimi 100. Yıl Ortaokulunda lise eğitimim Elazığ Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Üniversite eğitimime Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde başladım ve 2010 yılında mezun oldum. 2010-2013 yılları arasında Kahramanmaraş Ekinözü ilçe devlet hastanesinde sağlık grup başkanlığı ve aile hekimliği yaptım. 2013 yılı şubat ayında uzmanlık eğitimine, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda başladım. Amatör olarak fotoğrafçılıkla uğraşmaktayım.

