

Yenidoğan sepsis olgularında hematolojik parametrelerin tanısal değeri

Diagnostic value of haematological parameters in neonatal sepsis cases

Alaaddin Yorulmaz¹, Mehmet Yücel², Sadiye Sert²

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

²Beyhekim Devlet Hastanesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

Geliş Tarihi: 03.02.2018

Kabul Tarihi: 04.06.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.389829

Öz

Amaç: Bu çalışmada klinik olarak sepsis tanısı konulan yenidoğanlarda, hematolojik parametrelerin yenidoğan sepsisinin erken tanısında kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma; Ocak 2014-Ocak 2016 tarihleri arasında Konya Beyhekim Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yenidoğan sepsisi ön tanısı yatırılmış olan 138 yenidoğan bebek üzerinde hasta kayıtlarından geriye dönük olarak yapıldı. Hasta dosyasından; cinsiyet, doğum şekli (normal vajinal doğum, sezaryen), doğum tartısı, hastaneye yatış tartısı, hastanın kaçınıcı gün yatırıldığı, gestasyon yaşı, yattığı gün sayısı, eşlik eden diğer yakınmalar, bebekte ve annede risk etmenler kaydedildi. Kan kültürlerinde üreme olup kanıtlanmış sepsisli hastalar ve kan kültürlerinde üreme olmayan ancak klinik sepsis tanısı konan hastalar çalışma grubuna alındı.

Bulgular: Ünitimize yatırılan 710 yenidoğan bebekten 138'inin (%19,43) neonatal sepsis tanısı ile tedavi aldığı saptandı. Bu hastaların 82'si (%59,4) erkek, 56'sı (%40,6) kız idi. E/K oranı 1,46 idi. 127 hastada klinik sepsis tanısı konulurken hastaların 11'i (%7,97) hemokültür ile kanıtlanmış sepsis idi. Hastaların ortalama doğum ağırlıkları 3082,14±423,90 gr olup, 12 (%8,69) hasta 2500 gramın altında idi. Yatışta vücut ağırlıkları ortalama 3042,36±422,09 gr idi.

Sonuç: Bu çalışma klinik olarak sepsis tanısı konulan yenidoğanlarda, hematolojik parametrelerin yenidoğan sepsisinin erken tanısında halen çok kıymetli olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, sepsis, hematolojik parametreler

Abstract

Aim: In this study, we aimed to investigate whether haematological parameters could be used in the early diagnosis of neonatal sepsis in neonates diagnosed with sepsis clinically.

Material and Method: This study was performed retrospectively from the patient records on 138 newborn infants who were diagnosed with neonatal sepsis and admitted to Konya Beyhekim State Hospital Children's Health and Diseases Clinic, Neonatal Intensive Care Unit, between January 2014 and January 2016. Gender, type of delivery (normal vaginal delivery, cesarean section), birth weight, body weight at hospital admission, age at hospital admission, gestational age, duration of hospitalization, accompanying complaints/symptoms, risk factors in the baby and mother were recorded from patient record files. Patients with proven sepsis with positive blood culture results, and who were diagnosed with sepsis clinically without blood culture positivity were included in the study group.

Results: It was determined that 138 (19.43%) newborn infants of the 710 admitted to our unit were diagnosed with neonatal sepsis diagnosis. Of these patients, 82 (59.4%) were male and 56 (40.6%) were female. Male to female ratio was 1.46. While 127 patients were diagnosed with clinical sepsis, 11 (7.97%) of them were haemoculture-proven. The mean birth weights of the patients were $3082,14 \pm 423,90$ g and 12 (8,69%) patients were below 2500 g. The average body weight of hospitalized patients was $3042,36 \pm 422,09$ g.

Conclusion: This study once again revealed that haematological parameters are still very valuable in the early diagnosis of newborn infants diagnosed with sepsis.

Keywords: Newborn, sepsis, haematological parameters

Giriş

Yenidoğan sepsisi, bebeklerde yaşamın ilk 28 günü içinde bakteriyeminin eşlik ettiği sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kandan etken patojenin üretildiği klinik sendromdur [1]. Sepsis yenidoğan bebeklerde, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir [2]. Sıklığı 1000 canlı doğumda 1-8 arasında olduğu bildirilmiştir [3]. İnsidans, prematüre ve 1500 gramın altında doğan bebeklerde 40-250/1000 kadar yükselmektedir [4]. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2013 yılı verilerine göre 5 yaş altı ölümlerin %45'inin yenidoğan döneminde meydana geldiği görülmektedir [5]. Yenidoğan ölümlerinin %35'ini prematürite ve buna bağlı komplikasyonlar, %28'ini enfeksiyon, %23'ünü asfiksi ve doğum komplikasyonlarına bağlı geliştiği bildirilmektedir [6]. Yenidoğan ölümlerinin en önemli nedenlerinden olan enfeksiyon hastalıklarına bağlı olarak 2011 yılında 360.346 yenidoğan hayatını kaybetmiştir [7].

Yenidoğan sepsisinin erken teşhisi, klinik bulgularının değişken ve spesifik olmaması nedeniyle enfeksiyöz dışı nedenleri ayırt etmede güçlük hala sorun olmaya devam etmektedir. Tanı ve tedavideki bu gecikme çeşitli komplikasyonlar ve saatler içinde ölüme sebep olabilmektedir. Ayrıca yenidoğan sepsisinin erken tespit

edilmesi yanlış antibiyotik kullanımını ve ilaç dirençli suşların ortaya çıkmasını önler ve hastanede yatış sürelerini kısaltarak tedavi maliyetini düşürür. Bu nedenle yenidoğan sepsisi tanısının hemen konulması ve hızla tedavinin başlanması gerekmektedir.

Kesin tanı için kullanılan altın standart ve en özgün yöntem mikroorganizmanın kan kültüründe üretilmesidir. Ancak kültürlerde mikroorganizmayı üretmek günlerce sürebilmekte ve sensitivitesi sınırlıdır [8]. Teşhis doğruluğuna sahip belirli bir test de bulunmamaktadır [1]. Klinisyenler antibiyotiğe başlayıp başlamama kararında zorluklarla karşı karşıya kalmaktadırlar. Erken tanı için daha güvenilir ve hızlı testlerin bulunması önemini korumaktadır.

Bu çalışmada klinik olarak sepsis tanısı konulan yenidoğanlarda, hematolojik parametrelerin yenidoğan sepsisinin erken tanısında kullanılıp kullanılamayacağını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma; Ocak 2014-Ocak 2016 tarihleri arasında Konya Beyhekim Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yenidoğan sepsisi ön tanısı ile yatırılmış olan 138 yenidoğan bebek üzerinde hasta kayıtlarından geriye dönük olarak yapıldı. Neonatal hiperbilirubinemi nedeniyle servise yatırılan ve

başka problemi olmayan 95 hasta (44 erkek, 51 kız) kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalara ait veriler daha önce hazırlanmış olan yenidoğan sepsisi formuna kaydedildi. Hasta dosyasından; cinsiyet, doğum şekli (normal vajinal doğum, sezaryen), doğum tartısı, hastaneye yatış tartısı, hastanın kaçınıcı gün yatırıldığı, gestasyon yaşı, yattığı gün sayısı, eşlik eden diğer yakınmalar, bebekte ve annede risk faktörleri kaydedildi.

Çalışmaya kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde doğup, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yenidoğan sepsis ön tanısı yatırılan bebekler ve başka bir merkezden yenidoğan sepsis düşünülerek hastanemize sevk edilen yenidoğan bebekler dahil edildi. Kan kültürlerinde üreme olup kanıtlanmış sepsisli hastalar ve kan kültürlerinde üreme olmayan ancak klinik sepsis tanısı konan hastalar çalışma grubuna alındı. Klinik sepsis tanısı, yenidoğan sepsis semptom ve bulguları olması ve aşağıda belirtilen kriterlerden en az 2 tanesi mevcut olan hastalara konuldu:

- 1) Töllner sepsis skoru ≥ 10 (Tablo 1) [3,9]
- 2) hematolojik bulgu varlığı (lökositoz, lökopeni, trombositopeni, I/T oranı $\geq 0,2$)
- 3) CRP ve/veya prokalsitonin yüksekliği.

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

Asfiksi, meningomyelose, hidrocefali, ensefeloze gibi doğuştan anomalisi olan bebekler, solunum yetersizliği ve metabolik sorunları olan bebekler, herhangi bir cerrahi müdahale geçiren bebekler ve başka merkeze sevk edilen hastalar çalışmaya alınmadı. Yenidoğan sepsisi tanısından uzaklaşan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Gebelik haftaları (GH) son adet tarihine göre hesaplandı. Son adet tarihi bilinmeyen bebeklerde ilk 48 saat içinde başvuranlarda

Dubowitz skorlaması kullanılarak, 48 saatten sonra ise klinik muayene bulgularına göre hesaplandı. 34 haftayı tamamlamış, 37 haftayı tamamlamamış yenidoğanlar (238-259 gün) geç preterm bebek olarak kabul edildi.

Doğum ağırlığı gebelik haftasına göre <10 persentil olanlar düşük doğum ağırlıklı (small for gestational age, SGA), 10-90 persentil arasında olanlar uygun doğum ağırlıklı (appropriate for gestational age, AGA), >90 persentil olanlar fazla doğum ağırlıklı (large for gestational age, LGA) olarak değerlendirildi. Tanı anında yaşı ≤ 3 gün (<72 saat) olan yenidoğanlar erken sepsis, >3 gün (>72 saat) olanlar ise geç sepsis olarak değerlendirildi [2]. Anneye ve bebeğe ait risk faktörleri saptanarak kaydedildi. Erken membran rüptürü (EMR) 18 saat ve üzeri olarak kabul edildi [10].

Her hasta için tam kan sayımı, KC ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, C-reaktif Protein (CRP), prokalsitonin, periferik yayma değerlendirildi. Her hastadan kan kültürü, kliniğe göre idrar, beyin omurilik sıvısı ve göbek sürüntüsü kültürleri alındı. Lomber ponksiyon, tam idrar tetkiki ve radyolojik inceleme klinik duruma göre yapıldı. Lökosit sayısının >20,000/mm³ olması lökositoz, lökosit sayısının <5,000/mm³ olması lökopeni, trombosit sayısının <150,000/mm³ olması trombositopeni olarak kabul edildi [10,11]. Lamın üzerine 1 damla kan damlatılarak Wright boyasıyla boyandı. Periferik yaymalar mikroskop ile x100'de incelendi. Lökosit formülü yapılarak immatür nötrofil/total nötrofil (I/T) oranı hesaplandı.

Tam kan sayımları için sodyum EDTA içeren plastik tüplere venöz kan alındı. Sysmex XN-1000 tam kan sayım cihazı (Sysmex, Kobe, Japonya) ile hemoglobin, hematokrit, MCV, RDW, white blood count (WBC), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), plateletcrit (PCT) düzeyleri incelendi. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) kan nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı. Platelet-Lenfosit oranı (PLO) kan platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

C-Reaktif Protein (CRP) için herhangi bir solüsyon içermeyen test tüpüne 1 ml venöz kan alındı ve Siemens Centaur XP nefelometre cihazı ile ölçümler yapıldı. 5 mg/L üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi. Prokalsitonin, serumdan Mindray BS 800-M cihazı kullanılarak kemilüminesans yöntemi ile ölçüldü. 0,5 ng/ml üzerindeki değerler anlamlı

kabul edildi. Yenidoğan sepsis tanısı konulan hastalara Ampisilin ve Amikasin intravenöz olarak başlandı. Antibiyoterapi klinik ve laboratuvar bulguların normale gelmesiyle kesildi. Kan kültürlerinde veya diğer kültürlerinde üreme durumuna göre antibiyotik değişikliği yapıldı.

İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin, istatistiksel analizleri için SPSS 21.0 (IBM SPSS Statistics 21) paket bilgisayar programı kullanıldı. Tanımlayıcı verilerin istatistiksel metodları mean±standart sapma ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya koymak amacıyla Kolmogorow-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri yapıldı. Parametrik verilerin değerlendirilmesi Student t testi, parametrik olmayan veriler ki-kare testi, Mann-Whitney U testi ile yapıldı, p<0.05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Ünitemize yatırılan 710 yenidoğan hastadan 138'inin (%19,43) neonatal sepsis ön tanısı ile tedavi aldığı saptandı. Bu hastaların 82'si (%59,4) erkek, 56'sı (%40,6) kız idi. E/K oranı 1,46 idi. 127 hastada klinik sepsis tanısı konulurken hastaların 11'i (%7,97) hemokültür ile kanıtlanmış sepsis idi. Hastalarımızın demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Yenidoğan sepsisli ve kontrol grubundaki hastaların özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3'de gösterilmiştir.

	N	%
Cinsiyet		
Erkek	82	59,4
Kız	56	40,6
Doğum Şekli		
NSV	61	44,2
C/S	77	55,8
Gestasyonel Yaş		
36	4	2,9
37	15	10,9
38	24	17,4
39	34	24,6
40	43	31,2
41	18	13,0
Erken Sepsis	106	76,8
Geç Sepsis	32	23,2
	Mean±SD (Minimum-Maksimum)	
Doğum Tartısı (gram)	3082,14±423,90 (2045-4200)	
Yatış Tartısı (gram)	3042,36±422,09 (2045-4200)	
Yatış süresi (gün)	6,50±1,22 (5-13)	
	Median (Minimum-Maksimum)	
	2,0 (1-23)	

Tablo 3. Yenidoğan sepsisli ve kontrol grubundaki hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol grubu	P
Cinsiyet			
Erkek	82 (%65,1)	44 (%34,9)	0,610
Kız	56 (%52,3)	51 (%47,7)	
Gebelik haftası	39,03±1,24	38,72±1,31	0,610
Doğum Tartısı	3082,14±423,90	3061,68±434,02	0,720
Doğum şekli			
NVY	61 (%54,5)	51 (%45,5)	0,182
C/S	77 (%63,6)	44 (%36,4)	

Hastaların ortalama doğum ağırlıkları 3082,14±423,90 (2045-4200) gr olup, 12 (%8,69) hasta 2500 gramın altında idi. Yatışta vücut ağırlıkları ortalama 3042,36±422,09 gr (2045-4200) idi. Hastaların 61'inin (%44,2) normal spontan vajinal doğum, 77'sinin (%55,8) ise sezaryen doğum ile doğdukları saptandı. 11 (%7,97) hastanın evde doğum yapıldığı saptandı. Gebelik haftaları değerlendirildiğinde ortalama 39,09±1,30 hafta olarak saptandı. Olguların %2,9'u geç preterm (gebelik haftası <37) bebeklerdi. Bebeklerin hastanede yatış süresi ortalama 6,50±1,22 gün (min-max: 5-13) idi. Hastaların 106'sı (%76,8) erken sepsis, 32'si (%23,2) geç sepsis idi. Hastaların başvuru yakınmaları incelendiğinde 96 (%69,6) hastada emmeme, 88 (%63,76) hastada ateş yüksekliği, 69 (%50,00) hastada sarılık, 54 (%39,13) hastada kusma şikayetleri saptandı. Hastalarımızın klinik bulgularının dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir.

Klinik Bulgular	N	%
Emmeme	96	69,6
Ateş	88	63,76
Sarılık	69	50,00
Kusma	54	39,13
Kilo kaybı	52	37,68
Taşikardi	49	35,50
Takipne	48	34,80
İnleme	44	31,90
Retraksiyon	43	31,15
Hipotoni	41	29,71
Huzursuzluk	33	23,91
Beslenme intoleransı	26	18,84
Siyanoz	22	15,94
Apne	20	14,49
Batın distansiyonu	17	12,31
Hipotermi	11	7,97
Hepatomegali	7	5,07
İshal	5	3,62
Letarji	5	3,62
Periferik dolaşım bozukluğu	5	3,62
Konvulziyon	3	2,17
Gaitada gizli kan	2	1,44

Risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde hastaların %63,04'ünde (n:87) bir veya birden fazla risk faktörü bulundu. Hastaların 4'ünde (%2,89) prematürite, 21'inde (%15,21) SGA, 4'ünde (%2,89) LGA olduğu tespit edildi (Tablo 5). 69 hastada (%50,0) hiperbilirubinemi, 45 hastada (%32,60) erken membran rüptürü, 51 hastada (%36,95) maternal enfeksiyon, 62 hastada (%44,92) annede sigara alışkanlığı, 22 hastada (%15,94) mekonyumlu doğum, 3 hastada (%2,17) çoğul gebelik, 82 hastada (%59,4) erkek cinsiyet, 1 hastada (%0,72) meningomiyelose tespit edildi.

Tablo 5. Hastalarımızın risk faktörleri

Risk Faktörleri	N	%
Prematüre	4	2,89
SGA	21	15,21
LGA	4	2,89
Hiperbilirubinemi	69	50,00
EMR	45	32,60
Çoğul gebelik	3	2,17
Mekonyumlu doğum	22	15,94
Erkek bebek	82	59,4
Meningomiyelose	1	0,72
Müdahaleli doğum	1	0,72
Maternal enfeksiyon	51	36,95
Maternal sigara	62	44,92
Akciğer grafisinde bulgu	40	28,98

Hastalarımızın 11'inde (%7,97) kan kültüründe üreme tespit edildi. 3 hastada (%2,17) koagülaz negatif *Staphylococcus epidermidis*, 3 hastada (%2,17) *Staphylococcus aureus*, 2 hastada (%1,44) *Escherichia coli*, birer hastada (%0,72) *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* ve grup B streptokok üredi. Enfeksiyon odakları değerlendirildiğinde 51 (%36,95) hastada üriner enfeksiyon, 40 (%28,98) hastada alt solunum yolu enfeksiyonu, 11 (%7,97) hastada gastroenterit, 5 (%3,62) hastada omfalit tespit edildi. 27 (%19,56) hastada idrar kültüründe üreme tespit edildi. Bu hastaların 17'sinde (%62,96) *E.coli*, 6'sında (%22,22) *K.pneumoniae* üreme tespit edildi. Diğer üreyen bakteriler *Serratia marcescens*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter spp.*, *Streptococcus viridans* idi. Omfalit tespit edilen hastaların 2'sinde akıntı kültüründe *E. coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* üremesi oldu.

Hastaların tam kan sayımı, CRP ve prokalsitonin düzeyleri incelendi. Hastalarımızın laboratuvar verileri Tablo 6'de gösterilmiştir. Hastaların ortalama CRP değeri 19,01±15,30 mg/dl (min-max:3,14-77,10), ortalama prokalsitonin

değeri 7,75±6,72 ng/ml (min-max: 0,20-27,50) saptandı. CRP düzeyi hastaların %81,88'inde yüksek idi. Prokalsitonin düzeyi sadece 3 hastada normal tespit edildi. Hastalarımızın hematolojik parametreleri incelendiğinde 3 hastada (%2,17) lökopeni, 27 (%19,56) hastada lökositoz, 24 (%17,38) hastada trombositopeni tespit edildi. WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, NLO, MCV, RDW, trombosit sayısı, MPV, PDW, PCT açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. PLO düzeyi açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 6. Hastalarımızın laboratuvar özellikleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
WBC	15,56±5,21	11,68±2,89	0,001
Nötrofil sayısı	8,76±4,62	4,61±2,69	0,001
Lenfosit sayısı	4,72±1,81	5,03±1,41	0,039
NLO	2,07±1,28	1,03±0,77	0,001
Hemoglobin	17,61±2,53	17,54±2,02	0,815
Hematokrit	50,75±7,52	49,77±5,87	0,288
MCV	103,77±5,18	99,52±4,57	0,001
RDW	17,49±1,72	16,37±1,70	0,001
Platelet sayısı	280,88±96,91	341,52±106,74	0,001
PLO	68,24±28,72	71,27±25,67	0,178
MPV	10,71±0,90	9,74±0,74	0,001
PDW	12,077±1,84	11,11±1,55	0,003
PCT	0,30±0,08	0,33±0,10	0,035

Tartışma

Gelişen teknoloji ve artan bilgi birikimine rağmen yenidoğanlarda enfeksiyon hastalıkları önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Yenidoğanda enfeksiyon etkenlerine karşı direnç göreceli immün yetmezlikten dolayı düşüktür [12]. Bunun yanı sıra annenin sağlık sorunları ile doğum ve sonrasında karşılaşılan olumsuzluklar enfeksiyon riskini arttırmaktadır. İntrauterin dönemde steril bir ortamda bulunan fetus amniyon membranının yırtılmasıyla birlikte mikroorganizmalarla karşılaşmaya başlar [3]. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sepsis sıklığı %1.8 ile %39.8 arasında değişmektedir [4]. Çalışmamızda ünitemizdeki sepsis sıklığı %19,43 olarak saptandı. Bu oran yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü.

Yenidoğan sepsisi antimikrobiyal tedavideki yeni gelişmelere ve destekleyici tedavideki ilerlemelere rağmen, özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda mortalite ve morbidite nedenleri arasında önemli bir yer

tutmaya devam etmektedir [13]. Zor tanı konulması, klinik bulgularının özgün olmaması, tanı ve tedavide meydana gelebilecek gecikmenin morbidite ve mortaliteyi artırması yenidoğan sepsisine yaklaşımı daha da önemli kılmaktadır [14]. Bu nedenle hastalara doğru tanı ve tedaviyi en kısa sürede koymak önemlidir. Yenidoğan sepsisi erkek bebeklerde 2 kat daha sık görülmektedir [3]. Çalışmamızda sepsis tanısı ile tedavi edilen hastalarımızın erkek/kız oranı 1,46 saptandı. Bu oran yapılan çalışmalar ile uyumlu idi.

Sepsis için risk faktörlerinden en önemlisi prematürite ve düşük doğum ağırlığıdır. Bunun yanısıra invaziv girişimler, santral venöz katater kullanımı, ventilatör desteği, yetersiz beslenme, EMR, koryoamniyonit, obstetrik komplikasyonlar gibi bir çok faktör sepsis riskini arttırmaktadır [2,12]. Yine annenin sağlık durumu, prenatal bakım, doğum odası bakımı, sağlık personelinin sayısı, verilen hizmetin kalitesi, hastane florası, yenidoğan immün sisteminin olgunlaşmamış olması, anatomik defektler ve kullanılan antibiyotikler sepsis için risk faktörleri arasında yer almaktadır [15]. Bhat ve ark. [16]'nın yaptıkları çalışmalarında risk faktörlerinin sıklığını %54,6 bulmuşlardır. Ülkemizde ise Kavuncuoğlu ve ark. [17]'nin çalışmasında bu oran %47,0 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hastaların %63,04'ünde (n:87) bir veya birden fazla risk faktörü bulundu. Önemli risk faktörler SGA, mekonyumlu doğum, erken membran rüptürü ve maternal enfeksiyon idi.

Neonatal sepsis erken ve geç olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır [18]. Hayatın ilk 3 günü içinde ortaya çıkan erken sepsis, 3 günden sonra ortaya çıkanlar ise geç sepsis olarak adlandırılmaktadır [2]. Erken sepsis daha çok anneden geçen mikroorganizmalarla oluşmakta ve izlediği hızlı seyir nedeniyle mortalitesi daha yüksek olmaktadır. Geç sepsiste etken anne ya da çevresel kaynaklı olup daha yavaş bir seyir izlemekte ve fokal enfeksiyonlar daha sık görülmektedir [10]. Aygün ve ark. [19]'nin yaptıkları çalışmada erken neonatal sepsis %70, geç neonatal sepsis %30 oranında bulmuşlardır. Çalışmamızda hastaların %76,8'i (n:106) erken sepsis, %23,2'si (n:32) geç sepsis idi. Bu sonucun yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü.

Yenidoğan sepsisin klinik belirtileri nonspesifik olmasına rağmen yaygın olarak solunum sıkıntısı, apne, beslenme intoleransı, karın şişliği, ısı değişiklikleri, dolaşım bozukluğu, sarılık, letarji veya iritabilite görülmektedir

[20]. Çalışmamızda hastalarımızın %69,6'sında en sık emme bulgusu görülürken bunu sırasıyla ateş yüksekliği, sarılık ve kusma izlemektedir.

Yenidoğan sepsisinde kesin tanı mikroorganizmanın kan kültüründe üretilmesi ile konmaktadır [18]. Mikroorganizmayı kan kültüründe üretmek en erken 48 saat içerisinde olmaktadır. Ancak ciddi enfeksiyonlara rağmen kan kültürlerinde üreme olmamaktadır [21]. Grup B streptokok (GBS), H. influenza, L. monocytogenes, anaeroblar gibi mikroorganizmaların üretilmesinde zorluklar vardır. Ayrıca kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflik olmaktadır [22]. En iyi şartlarda bile kültürlerin %80'inde mikroorganizma üretilmektedir [23]. Tek kan kültür ile vakaların sadece %10-15'inde mikroorganizma üretilmektedir [24]. Ancak farklı çalışmalarda %6-82 arasında değişen sonuçlar bildirilmiştir [25]. Dünyada sepsis için kültür pozitifliği %17-80 oranında bildirilirken ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %8,8 ile %66,7 arasında değiştiği bildirilmektedir [16,17,26]. Yıldız ve ark. [27] hastaların %65,9'unda, İçağasıoğlu ve ark. [28] ise %46,7'sinde kan kültürlerinde üreme tespit etmişlerdir. Çalışmamızda kan kültüründe üreme oranı %7,97 oranında bulduk. Üniteler arasındaki farklı sonuçların kültür örnekleri alınmadan önce antibiyotik başlanması, yetersiz örnek alımı ve çalışma tekniği ile ilgili olduğu düşünüldü.

Yenidoğan sepsisine yol açan bakteriler farklı bölgelere göre değişiklikler göstermektedir. Avrupa ve ABD'de yapılan çalışmalarda erken başlangıçlı sepsiste en sık etken GBS tespit edilirken bunu Gram (-) basiller ve stafilokokların izlediği bildirilmiştir [29,30]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise klebsiella türleri ve Staphylococcus epidermidis'in sık görüldüğü bildirilmiştir [31]. Geç başlangıçlı sepsiste ise en sık üretilen mikroorganizma stafilokoklar olurken, bunu gram (-) basiller takip etmektedir [26]. Çalışmamızda sepsis olgularında stafilokokların üremesi daha fazla bulundu. Sonuçlarımız ülkemizdeki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Sepsis tanısı konan yenidoğanlarda idrar yolu enfeksiyonu oldukça sıktır. Ancak yenidoğanlarda uygunsuz şekilde idrar kültürün alınması tanı hatalarına neden olmakta ve gereksiz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. Bu nedenle sonucun sağlıklı olabilmesi için idrar kültürünün idrar sondası veya suprapubik mesane aspirasyonu şeklinde alınması gereklidir [29]. Çalışmamızda vakaların tümünden idrar sondası ile kültür alınmış ve 27 (%19,56) hastada idrar

kültüründe üreme tespit edilmiştir. En sık etken olarak E. coli izole edilmiştir. Omfalit tespit edilen 2 hastada E. coli ve Pseudomonas aeruginosa üreme tespit edildi.

Hastaların en hızlı şekilde doğru tanıyı alması ve doğru antibiyotik tedavisi almasını sağlamak amacıyla yeni tanı yöntemleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla lökosit sayısı, total nötrofil sayısı, trombosit sayısı, CRP düzeyi, I/T oranı, eritrosit sedimentasyon hızı, fibronektin ve haptoglobülin ölçümleri kullanılmaktadır. Ayrıca son yıllarda tanısız değerinin yüksek olduğu bildirilen prokalsitonin kullanılmaya başlanmıştır.

Yenidoğan sepsisinin tanısında çok sık kullanılan testlerden birisi de CRP'dir. Ancak perinatal asfiksi, respiratuvar distres sendromu, mekonyum aspirasyonu, erken membran rüptürü, intraventriküler kanama ve maternal ateş gibi enfeksiyon dışı nedenler de CRP düzeyini artırdığından özgünlüğünü düşürmektedir [27]. Tedavinin başlaması ile birlikte CRP düzeylerinde düşüş başlar ve bu da yenidoğan sepsisinin tedavisinde seyrinin ve etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Ancak yenidoğan sepsisini göstermede seri CRP düzey ölçümlerinin faydalı olacağı ileri sürülmüştür. Bunun için de 12-24 saat ara ile en az 2 ölçüm yapmak gerekmektedir [26,30]. Yapılan bir çalışmada neonatal sepsiste CRP düzeyinin sensitivitesi %75, spesifisitesi %86 olarak saptanmıştır [32]. Forest ve ark. [33]'nin yaptıkları çalışmalarında sepsis tanısı için seri CRP düzeyinin antibiyoterapinin kesilmesinde yol gösterici olduğunu tespit etmişlerdir Tanı anında ilk ölçülen CRP yüksekliğini yaptıkları çalışmalarında Berger ve ark. [27]'i %78, Yıldız ve ark. [32]'i %85,1 olarak rapor etmişlerdir.. Türkmen ve ark. [26]'nin çalışmasında sepsisli hastalarda CRP pozitifliği %75,6, Bulut ve ark. [31]'nin çalışmasında %79,5, Meral ve ark. [34]'nin çalışmasında ise %42,8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda sepsisli hastalara %81,88 oranında CRP yüksekliği eşlik etmekteydi ve bu oran yapılan diğer çalışmalarla benzerdi.

Prokalsitonin, son yıllarda yenidoğan sepsisinde oldukça sık kullanılmaya başlanan bir akut faz reaktanıdır. Bakteri endotoksininin prokalsitoninin üretimini güçlü bir şekilde uyardığı bilinmektedir [35]. Otoimmün hastalıklar, onkolojik hastalıklar, viral hastalıklar, lokal enfeksiyonlar ise prokalsitonin artışına neden olmaması nedeniyle en çok bakteriyel ile bakteriyel olmayan hastalıkları ayırt etmek için kullanılmaktadır. Serum prokalsitonin düzeyi sepsis, menenjit ve bakteriyemi gibi ciddi sistemik

enfeksiyonlarda da yüksek bulunmuştur [35]. Devamlı yüksek kalan veya yükselen prokalsitonin düzeyi hastalığın aktivitesinin devam ettiğini ve prognozun kötü olacağını belirtir. Prokalsitonin düzeyinde azalma ise tedavinin etkili olduğunu, prognozun da genellikle iyi olabileceğini göstermektedir [36]. Neonatal sepsiste CRP ve prokalsitonin birlikte yüksek değerleri, sağlıklı yenidoğanlara göre ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur [37]. Çalışmamızda 3 hasta dışında tüm hastalarda prokalsitonin düzeyi normal düzeyin üzerindeydi. Bu 3 hastada CRP düzeyi yüksekliği ve trombositopeni vardı. Bu sonuçlar hala yenidoğan sepsisin tanı ve takipte kullanılmaya devam edilmesi gerekliliğini göstermektedir. Neonatal sepsisin başlangıcında hastaların beyaz küre sayılarında değişiklikler gözlenmektedir. Bazı çalışmalarda bu oranın %80-90 olduğu bildirilmektedir [38]. Başka bir çalışmada ise sepsis tanısı konan hastaların %34'ünde lökositoz veya lökopeni saptanmıştır [27]. Hastaların %16,7'sinde lökopeni, %6,7'sinde lökositozu olduğu literatürdeki değerlerden düşük bulunan çalışmalarda mevcuttur [38]. Çalışmamızda %2,17 oranında lökopeni, %19,56 oranında lökositoz saptandı.

Trombositopeni, yenidoğan sepsisinde geç ortaya çıkan ve özgün olmayan bir bulgudur [3,27]. Bakteri veya bakteriyel ürünlerin trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adezyonu artırması ve immun mekanizmalar yoluyla olan trombosit yıkımı sonucunda olduğu düşünülmektedir. Berger ve arkadaşları yenidoğan sepsis üzerinde yaptıkları çalışmada sepsis için trombositopeninin sensitivitesini %65, spesifisitesini %57 olarak bulmuşlar ve %45.5 oranında trombositopeni tespit etmişlerdir [32]. Bazı çalışmalarda ise trombositopeni oranının %10-70 arasında değiştiği saptanmıştır [39]. Sepsis tanısında trombositopeni diğer hematolojik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde anlamlıdır. Bu çalışmada trombositopeni %17,38 saptanmış olup, bu oran literatür ile uyumlu idi.

MPV, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun göstergesidir. Trombositlerin boyutu ve aktivitesi hakkında bilgi verir ve trombosit disfonksiyonunun bir ölçütü olarak kullanılır. Daha büyük trombositlerin daha aktif ve agregre olmaya meyilli olduğu, böylece endotelial disfonksiyona yol açabileceği düşünülmektedir. Farklı sistemik hastalıklarda MPV'nin rolünün incelendiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yenidoğan sepsisinde de

MPV düzeylerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Patrick ve ark. [40]'ı 156 sepsisli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada MPV'nin sensitivitesi %42, spesifitesini %95 bulmuşlardır. Vander Lelie ve ark. [41]'ı 25 kanıtlanmış sepsisi olan yenidoğanların 13'ünde MPV' de artış saptamışlardır. Ayrıca bu hastalarda tedaviden bir hafta sonra alınan kontrol MPV değerlerinin normale döndüğü tespit edilmiştir. Aynı çalışmalarında MPV yüksekliği devam eden hastalarda endokardit, abdominal apse gibi invaziv enfeksiyonlar bulmuşlar ve MPV yüksekliğinin invaziv bakteriyel enfeksiyonlarda bir gösterge olabileceğini ileri sürmüşlerdir [41]. O' Conner ve ark. [42]'ı koagülaz negatif stafilokok sepsisli 18 yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada MPV düzeylerini yüksek bulmuşlar ve tedavi sonrasında normal seviyelere indiği gözlenmiştir. Çalışmamızda neonatal sepsisli hastalarda kontrol grubundaki hastalara göre trombosit sayısını düşük, MPV düzeyini yüksek tespit ettik. Bu sonuçlar yapılan diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Trombosit sayısı ve MPV düzeyinin sepsis tanı ve tedavinin izleminde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

PDW, trombosit aktivasyonundaki değişiklikleri ve trombosit fonksiyonunu yansıtan diğer bir trombosit fonksiyon belirteçidir. Trombosit hacmindeki farklılığı ve trombosit boyutundaki çeşitlilik derecesini yansıtan bir belirteçtir. Aktive trombositlerin psödopod formasyonu oluşturarak şekil değiştirmelerinden dolayı belirteç olarak kullanılabilir. Trombositopenide kemik iliği yanıtına bağlı olarak genç trombositlerin artması sonucu PDW düzeyinde artış saptanır. Ayrıca artmış PDW düzeyi anizositozu gösterir ve bu da psödopod oluşumuyla ilişkili olabilir. Fizyolojik koşullar altında, MPV ile PDW arasında doğrudan bir ilişki vardır. Her ikisi de genellikle aynı yönde değişir [43]. Literatürde trombosit hacmi ile sayıları arasındaki ilişki hakkında çelişkili raporlar bulunmaktadır ve bu da farklı mekanizmalardan etkilendiklerini göstermektedir [44,45].

Birdiğer trombosit indeksi olan PCT, kandaki trombositlerin yüzdesi olarak işgal edilen hacimdir ve $PCT = \text{trombosit sayısı} \times \text{MPV} / 10000$ formüle göre hesaplanır. Fizyolojik koşullar altında kandaki trombosit miktarı rejenerasyon ve eliminasyon ile denge durumunda kalır. Trombositopeni olsa bile büyük trombositler ile trombosit fonksiyonlarını devam ettirileceğinden dolayı bu hastalarda PCT'e bakmak daha yararlı olmaktadır [46].

Sepsiste PDW ve PCT üzerinde çok az çalışma yapılmıştır. Bu indekslerin mortaliteyi de içeren advers klinik sonuçların prognozunda yararlı olduğu bulunmuştur [47]. Guclu ve ark. [47]'ı sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre MPV ve PDW'nin anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda sepsiste kontrol gruba göre MPV ve PDW'nin arttığı, trombosit ve PCT'nin azaldığını bulmuşlar ve sepsisin tanı ve takibinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir [48]. Çalışmamızda yenidoğan sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre PDW düzeyini yüksek, PCT düzeyini düşük bulduk. Sonuçlar az sayıda bulunan bu çalışmalar ile uyumlu idi. Bu durum yenidoğan sepsisinin tanı ve takibinde ümit vadeden belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Nötrofiller, akut ve kronik enfeksiyonlarda konak cevabında kilit rol oynayan hücrelerdir [49]. Sistemik inflamasyonda dolaşımdaki lenfosit sayısında azalma, nötrofil sayısında ise artış meydana gelmektedir. Apoptozisin gecikmesi, nötrofillerin demarjinasyonu ve büyüme faktörleri aracılığı ile kök hücrelerin stimülasyonu sonucunda nötrofil meydana gelir. Artmış nötrofil sayısı artmış inflamasyona, düşük lenfosit sayısı ise genel sağlık durumundaki bozukluğa, fizyolojik stres nedeniyle artan kortizol seviyelerine ve artmış apoptoza bağlı ortaya çıkar ve sonuçta yüksek NLO değerleri ile karşımıza gelir [50]. Nötrofil/lenfosit oranı inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. NLO, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir belirteçtir.

Sepsiste polimorfonükleer nötrofiller bir taraftan büyük antimikrobiyal aktivitelere aracılık eder ve diğer taraftan birden fazla organ yetmezliğinin gelişimine katkıda bulunurlar [51]. Dolaşan lökosit hücrelerinin, doku hasarı, şiddetli travma, büyük cerrahi, yanıklar ve sepsis sendromu gibi geniş stresli olaylara fizyolojik immün yanıtı, nötrofillerin yükselmesi ve lenfosit sayılarının azalması ile karakterizedir [52]. Zahorec [52], nötrofil ve lenfosit sayımlarında, immün sisteminin cerrahi strese, sistemik inflamasyona veya sepsise olan cevabı olarak ortaya çıktığını ve nötrofil derecesi ile lenfopeni ve hastalık şiddeti arasında bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Zahorec ilk önce klinik uygulamalarda enfeksiyon belirteci olarak NLO kullanımını önermiştir [52]. Daha sonra Loonen ve ark. [53]'ı yaptıkları bir araştırmada, NLO'nun bakteriyemi varlığında kullanılabilecek bir belirteç olarak umut verici olduğunu ileri sürmüşlerdir. NLO'nun bakteriyemi için

CRP düzeyleri, beyaz küre sayısı ve nötrofil sayısı gibi rutin parametrelere göre daha iyi bir öngörücü olduğu da öne sürülmüştür [54]. Zhang ve ark. [55]'ı yaptıkları bir çalışmada prokalsitonin, CRP, PDW ve NLO değerleri pozitif kan kültürü olan hastalarda, bulunmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek buldular. Prokalsitonin ve NLO'nun, sepsisin öngörülmesi için yüksek tanısal performansla sahip olduğunu ve NLO'nun sepsisin öngörülmesi için CRP'ye göre daha yüksek duyarlılık ve doğruluk ile yüksek bir tanı etkinliği olduğunu saptadılar. Buna karşılık, Saliccioli ve ark. [56]'ı çalışmalarında sepsisli hastalarda NLO ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermiştir. Çalışmamızda sepsisli hastalarda NLO düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk. Yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermekteydi. Bu da yenidoğan sepsisinde tanı ve takibinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

PLO'nun, Ankilozan spondilit ve FMF gibi bir dizi inflamatuvar hastalıkta önemli oranda arttığı bildirilmiştir ve bu nedenle de inflamatuvar hastalıklarda yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [57,58]. Çalışmamızda PLO'nun yenidoğan sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulmadık.

Sonuç

Neonatal sepsis olgularının erkenden fark edilip uygun ampirik tedavinin başlanması ile sepsise bağlı ölüm oranlarının azalabileceği bilinmektedir. Yenidoğan sepsislerinin tanısında çeşitli laboratuvar testleri araştırılmakta ve her gün bu testlerin sayısı biraz daha artmaktadır. Bu sepsislerin ciddiyeti gözönüne alınırsa bu durum çok doğaldır. Bu çalışma klinik olarak sepsis tanısı konulan yenidoğanlarda, hematolojik parametrelerin yenidoğan sepsisinin erken tanısında halen çok kıymetli olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of c-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 2012; 102: 25-36.
2. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taesch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taesch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn* (8th ed) Philadelphia: Elsevier Inc., 2005: 551-7.

3. Ovalı F: Bakteriye enfeksiyonlar. Editörler; Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. *Neonatoji* (1.baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000: 679-707.
4. Yalaz M, Arslanoğlu S, Çetin H ve ark. Üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım merkezinde kanıtlanmış nozokomiyal sepsis etkenlerinin değerlendirilmesi: İki yıllık analiz. *ADÜ Tıp Fakültesi Derg* 2004; 5: 5-9.
5. World Health Organization, Global Health Observatory Data Repository, 2013. Fromavailable: <http://apps.who.int/gho/data/view.main>.
6. Liu C, Johnson H, Cousens S, et al. Global, regional and national cause of child mortality: an updated systematic analysis. *Lancet* 2012; 379: 2151-61.
7. DuPont-Thibodeau G, Joyal JS, Lacroix J. Management of neonatal sepsis in term newborns. *F1000 Prime Rep* 2014;6:67. doi.org./10.12703/P6-67.
8. Al-Zahrani AK, Ghonaim MM, Hussein YM, et al. Evaluation of recent methods versus conventional methods for diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9: 388-93.
9. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Clinical studies and sepsis score. Eur J Pediatr* 1982; 138: 331-7.
10. Ovalı F. Yenidoğan enfeksiyonları. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006: 107-60.
11. Zaidi AKM, Darmstadt GL, Stoll BJ. Neonatal İnfections: A global perspective. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, Remington JS, Klein JO [eds]. *Remington and Klein's Infectious diseases of the fetus and newborn*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 25-9.
12. Çoban A. Yenidoğan enfeksiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T, editör: *Pediatric Nobel Tıp Kitabevleri*.3. Baskı İstanbul; 2002: 431-44.
13. Thaver D, Zaidi AKM. Burden of neonatal infections in developing countries: A review of evidence from community-based studies. *PIDJ* 2009; 28: 3-9.
14. Leonard EG, Dobbs K. Postnatal bacterial infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*, 10th edn. St. Louis: Elsevier Mosby Inc. 2015: 734-50.
15. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: A multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000; 105: 21-6.
16. Bhat YR, Lewis LE, Vandana KE. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from a center in India. *Ital J Pediatr* 2011; 11: 32-7.
17. Kavuncuoğlu S, Kazancı S, Yıldız H ve ark. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Kültür Pozitif Sepsisli Olguların Sıklık,

- Etiyolojik Faktörler, Etken Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnci Yönünden İncelenmesi. *JOPP Derg* 2011; 3: 129-38.
18. Dear P. Infection in the newborn. In: Rennie M.J, Robertson NRC, editors: *Textbook of Neonatology*. Churchill Living; 1999: 1109-39.
19. Aygün C, Oran O, Portakal O. Yenidoğanlarda prokalsitonin düzeyleri ve sepsis tanısındaki yeri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg* 2003; 46: 83-9.
20. Ferrieri P, Wallen LD. Neonatal bacterial sepsis. In: Gleason CA, Devaskar SU, eds. *Avery's Diseases of The Newborn*, 9th edn. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2012: 538-50.
21. Pourcyrous M, Bada US, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993; 92: 431-5.
22. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-69.
23. Squire E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic pathologic findings in fatal and non-fatal cases. *Pediatrics* 1979; 64: 60-4.
24. Stoll J. B. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson BH, editörs: *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed. Saunders, Philadelphia; 2004: 623-40.
25. Bont ESJM, Martens A, Raan VJ, et al. Tumor Necrosis Faktör-alfa, interleukin-1 β , Interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatric Research* 1993; 33: 380-3.
26. Türkmen MK, Telli M, Erisen S, Güzünler M, Eyigör M. Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *ADU Tıp Fak Derg* 2010; 11: 15-20.
27. Yıldız C. Neonatal Sepsis Erken Tanısında Prokalsitoninin yeri ve önemi. *SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatri Kliniği Uzmanlık Tezi İstanbul*, 2001.
28. Icagasioglu D, Caksen H, Sütcü I, Cevit O. Serum Creaktive protein and interleukin 6 levels in neonatal sepsis. *Acta Medica* 2002; 45: 111-13.
29. Edwards M, Baker C. Sepsis in the newborn. In: Katz S, Gershon A, Hotez P (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children* [10th ed]. St.Louis: Mosby Year Book, 1998: 415-28.
30. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-59.
31. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D ve ark. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27: 63-8.
32. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicemia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 138-44.
33. Forest JC, Lariviere F, Boke P, Masson M, Nadeou L. Creactive protein as biomedical indicator of bacterial infection in neonates. *Clin Biochem* 1986; 19: 192-4.
34. Meral C, Karademir F, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Tunç T, et al. Neonatal sepsis olgularının ve etkenlerinin retrospektif değerlendirilmesi. *TAF Prev Med Bull* 2009; 8: 329-32.
35. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002; 20: 1-9.
36. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C-reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-21.
37. Köksal N, Harmancı R, Çetinkaya M, Hacımustafaoglu M. Role of procalcitonin and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2007; 49: 21-9.
38. Sütcü İ. Neonatal Sepsisin erken tanısında interleukin-6 ve C-reaktif protein'in kullanımı. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Sivas*, 1999.
39. Jiang JH, Chiu NC, Huang FY, et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 301-6.
40. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DJ. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1998; 112: 761-7.
41. Van Der Lelie J, Van Dem Barae AK. Increased mean platelet volume in septicemia. *J Clin Pathol* 1983; 36: 693-6.
42. O' Connor TA, Ringerk M, Gaddis ML. MPV during staphylococcal sepsis in neonates. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 69-71.
43. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010; 14: 28-32.
44. Mariani E, Filardo G, Canella V, et al. Platelet-rich plasma affects bacterial growth in vitro. *Cytherapy* 2014; 16: 1294-304.
45. Bessman JD, Williams LJ, Gilmer PR. Mean platelet volume: the inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 289-93.
46. Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Applied Thrombosis/Hemostasis* 2004; 10: 175-8.
47. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci* 2013; 13: 333-8.

48. Yilmaz Z, Eralp O, Icol YO. Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia. *Vet Clin Pathol* 37: 159–63.
49. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 519-31.
50. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010; 105: 186-91.
51. Bermejo-Martín JF, Tamayo E, Ruiz G, et al. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock. *Crit Care* 2014; 18: 407.
52. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 5-14.
53. Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC and van den Brule AJ: Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One* 9: e87315, 2014.
54. De Jager CP, Van Wijk PT, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutrophil lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* 2010; 14: 192.
55. Zhang HB, Chen J, Lan QF, et al. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil lymphocyte count ratio for sepsis. *Experimental Therapeutic Med* 2016; 12: 2215-9.
56. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Critical Care* 2015; 19: 13.
57. Ozer S, Yilmaz R, Sonmezgoz E, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Med Sci Monit* 2015; 21: 298-303.
58. Boyraz I, Koc B, Boyaci A, et al. Ratio of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte in patient with ankylosing spondylitis that are treating with anti-TNF. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 2912-5.

Sorumlu Yazar: Alaaddin Yorulmaz, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Akademi Mah, Celal Bayar Cad, No: 313, 42130, Konya, Türkiye

E-mail: dralaaddiny@gmail.com Tel: +90 332 224 39 84