

Yenidoğan Sepsisi

Neonatal Sepsis

Ali Bülent Cengiz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara, Türkiye

Özet

Sepsis yenidoğan bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Klasik olarak bulguların ortaya çıkış zamanına göre yenidoğan döneminde görülen sepsis, erken başlangıçlı sepsis ve geç başlangıçlı sepsis olarak ikiye ayrılır. Erken sepsis için başlıca risk faktörleri prematürelilik, düşük doğum ağırlığı, erken membran rüptürü, korioamnionit ve doğum kanalının B grubu streptokoklar ile kolonizasyonudur. Geç sepsiste maternal obstetrik komplikasyonlar nadirdir ve sepsis için esas risk faktörleri bebekleri yaşatmak için hastanede yapılan işlemlerdir. Bu makalede yenidoğan sepsisinin klasifikasyonu, patogenezi, etiolojisi, epidemiyolojisi, klinik bulguları ve tanı ve tedavisindeki güncel bilgiler gözden geçirilmiştir.

(*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 174-81)

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, sepsis, tanı, tedavi

Abstract

Sepsis is a significant cause of mortality and morbidity in newborn infants. Depending on the timing of symptoms and signs, sepsis during the neonatal period classically is divided into early-onset sepsis and late-onset sepsis. Primary risk factors for early-onset sepsis are prematurity, low birth weight, prolonged rupture of membranes, chorioamnionitis, and maternal colonization with group B streptococcus. In late-onset sepsis, maternal obstetric complications are rare and the main risk factors for sepsis are the procedures carried out in hospital to keep the infant alive. This article reviews the classification, pathogenesis, etiology, epidemiology, clinical findings of neonatal sepsis and current knowledge regarding the diagnosis and treatment of neonatal sepsis.

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: 174-81)

Key Words: Newborn, sepsis, diagnosis, treatment

Geliş Tarihi: 13.05.2009
Kabul Tarihi: 23.06.2009

DİP NOT: Bu çalışma sadece bir sayı yayınlanıp yayından kaldırılan, artık yayın hayatında bulunmayan ve indekslenmemiş olan bir lokal dergide yayınlanmıştır.

Yazışma Adresi:
Correspondence Address:
Dr. Ali Bülent Cengiz
Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları
Ünitesi, Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı,
Hacettepe 06100
Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 305 11 66
E-posta:
bcengiz@hacettepe.edu.tr

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kandan bir patojenin izole edildiği bir klinik sendromdur (1-3). Klinik bulgular ve semptomlar ile sepsisten şüphelenilen yenidoğanların çoğunun kan kültürlerinde patojenlerin izole edilememesi nedeniyle yenidoğan sepsisi için ayrıca klinik ve laboratuvara dayalı tanımlar da önerilmiştir (1-5).

Yenidoğan sepsisi klasik olarak bulguların ortaya çıkış zamanına göre erken başlangıçlı sepsis (erken sepsis) ve geç başlangıçlı sepsis (geç sepsis) olarak ikiye ayrılır (1,2,6,7). Erken sepsis semptom ve bulguları doğumdan hemen sonra veya ilk günlerde görülür. Genel olarak yaşamın 7. gününden önce veya ilk haftası içinde ortaya çıkan sepsis "erken sepsis" olarak adlandırılır (1,3,5,7,8). İlk 3, 4 veya en fazla 5 gün

içinde gelişen sepsisi "erken sepsis" olarak kabul eden kaynaklar da vardır (2,4-6,9-12). Yaşamın ilk 3 günü içinde gelişen sepsis için "çok erken başlangıçlı sepsis" (çok erken sepsis) tanımı da kullanılmaktadır (8). Geç sepsis yaşamın 7-30. günlerinde veya ilk haftasından sonra (yaşamın 8-30.günlerinde) ortaya çıkan sepsistir (1,3,5,7,8). Çok geç başlangıçlı sepsis (çok geç sepsis) ise 30. günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişen sepsisi ifade eder (1,7).

Patogenezi

Erken yenidoğan sepsisine neden olan patojenler genellikle doğum kanalından kazanılır (1,2,6,7). Patojenin doğum kanalından kazanılması çoğunlukla doğum sırasında bazen de

doğumdan önce serviks, vajen veya rektumda bulunan mikroorganizmaların asendan yolla intakt veya rüptüre olmuş membranlardan geçerek korioamniyona yol açması ile gerçekleşir (1,2,6,7). Erken sepsis etkenleri bebeğe hematojen (transplasental) yolla da bulaşabilir (1-3,5-7,9). Geç sepsise neden olan mikroorganizmalar ise doğum kanalından veya bebek doğduktan sonra hastane ortamından, evde veya toplumda anneden veya çevredeki diğer kaynaklardan kazanılabilir (1-3,5-7).

Fetus gebelik süresince, annede transplasental yolla bulaşabilecek bir sistemik enfeksiyon hastalığı veya asendan yolla bulaşabilecek bir genitouriner sistem enfeksiyonu gelişmediği takdirde, membran rüptürü gelişene kadar steril bir ortamda bulunur ve yenidoğanın mikroorganizmalar ile karşılaşması genellikle membran rüptüründen sonra olur (1-3,7). Doğum kanalında çok sayıda farklı mikroorganizma (aerob ve anaerob bakteri, mikoplazma, klamidya, üreoplazma, maya, fungus ve virus) bulunmasına rağmen erken yenidoğan sepsisinin ana etkeni aerob bakterilerdir (2,6,7).

Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Gelişmiş ülkelerde neonatal sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1-10 olarak bildirilmiştir (1,2,6,9,13). Yenidoğan sepsisi insidansının gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere benzer veya daha yüksek bulunduğu, klinik olarak tanı konulan yenidoğan sepsisi oranlarının 1000 canlı doğumda 49 veya 170 kadar yüksek olduğu rapor edilmiştir (14,15). Sepsise en çok neden olan bakterilerin görülme sıklığı ülkeden ülkeye, coğrafi bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye farklılık gösterebilmekte ve zaman içinde aynı hastane içinde dahi değişebilmektedir (1, 2, 5-7).

Erken neonatal sepsise en sık neden olan patojenler grup B streptokok (GBS) ve *Escherichia coli* (*E. coli*)'dir (1,2,5,6,9,11). Bu bakteriler genellikle annenin vajinal ve/veya rektal florasından kazanılır. Grup A, C ve G streptokoklar, *Streptococcus viridans* (*S. viridans*), enterokoklar, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) daha az görülen etkenlerdir (1,5,9). *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), klebsiella ve enterobakter türleri, koagülaz negatif stafilokoklar erken sepsisin nadir etkenleri arasında bulunurlar (6,9).

Erken yenidoğan sepsisi için tanımlanmış risk faktörleri mevcuttur ve erken sepsisli bebekler genellikle bir veya daha fazla risk faktörüne sahiptir (1,5,6,9). Yenidoğan bebekte bu risk faktörlerinin birden fazla olması sepsis olasılığını daha da artırır (1,6,9). Erken sepsis riskini artıran başlıca faktörler prematürelilik, düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması) veya çok düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığının 1500 gramın altında olması), erken membran rüptürü (EMR), korioam-

nionit ve doğum kanalının GBS'ler ile kolonizasyonudur (1,2,5-7,9,11). Prematüre bebek hem annesinden transplasental yolla immünglobülin G tipi antikorları yeterince kazanamamıştır hem de bebeğin immün sistemi immatürdür. Korioamniyona aynı zamanda preterm eylemin ve EMR'nin önemli nedenlerinden biridir (1,2,6). Diğer risk faktörleri üriner enfeksiyon, bakteriyel vajinit, ikiz gebelik, doğum sırasında fazla sayıda vajinal muayene yapılması, uzun süreli internal fetal monitorizasyon, erkek cinsiyeti, Apgar skorunun düşük olması ve resüsitasyondur (1,2,5,6,9). Gelişmekte olan ülkelerde prematürelilik, düşük doğum ağırlığı gibi faktörlere ek olarak başlıca sosyoekonomik koşulların olumsuzluğu ve sağlık hizmetlerinin yetersizliği nedeniyle gebe kadınların doğum öncesi izlemlerinin az veya hiç olmaması, evde yapılan doğumların fazla olması ve bunların sağlık personeli tarafından yaptırılmaması, doğumun ve göbek bakımının hijyenik olmaması, anne ve bebekte enfeksiyon için risk oluşturan durumların önlenememesi veya geç tanınması gibi faktörler de yenidoğan sepsisi oranlarının oldukça yüksek olmasına katkıda bulunmaktadır (14,15). Gelişmekte olan ülkelerde erken sepsiste (yaşamın ilk haftasında gelişen sepsiste) en fazla izole edilen patojenin klebsiella türleri olduğu, bunu *S. aureus* ve *E. coli*'nin izlediği, GBS'lerin oranının daha düşük bulunduğu, erken sepsiste Gram negatif bakterilerin Gram pozitif bakterilere oranının 2: 1 bulunduğu bildirilmiştir (8). Aynı çalışmada çok erken sepsis (yaşamın ilk 3 gününde ortaya çıkan sepsis) tanısı almış yenidoğan bebekler ayrıca incelendiğinde yine en sık saptanan organizmanın klebsiella türleri olduğu, bunu *S. aureus*, GBS ve *E. coli*'nin takip ettiği ve çok erken sepsiste Gram negatif bakterilerin Gram pozitif bakterilere oranının 1.4: 1 bulunduğu belirtilmiştir (8). Gelişmekte olan ülkelerde erken sepsis etkeni olarak Gram negatif bakterilerin ön planda olması bunların büyük kısmının doğum sırasında annenin vajinal florasından kazanılmasından çok doğumda ve doğum sonrasında hijyenik olmayan uygulamalar nedeniyle çevreden (hastane veya toplumdan) kazanılmış olabileceğini düşündürmektedir (8). GBS'lerin erken sepsis etkeni olarak görülme sıklıklarının ülkeler arasında farklılık göstermesinde gebe kadınların vajinal kolonizasyon oranlarının veya antikor düzeylerinin farklı olmasının, kültür farklılıklarının ve suşların virulansının etkili olduğu düşünülmektedir (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde gebe kadınların %15-40'ında vajinal, rektal veya rektovajinal GBS kolonizasyonu olduğu bildirilmiştir (2,6). Ülkemizde ise gebelerde GBS kolonizasyon oranları %2-7 bulunmuş olup (16-19), gelişmiş ülkelerde bildirilenlerin aksine ülkemizde erken sepsiste en sık görülen patojenler (klebsiella türleri ve *Staphylococcus epidermidis* [*S. epidermidis*]) arasında GBS bulunmamaktadır (20). Gelişmiş ülkelerde vajinal ve rektal kültürlerinde GBS kolonizasyonu saptanan gebe

kadınlara intrapartum antibiyotik (penisilin veya ampisilin) profilaksisi uygulanmasının GBS'ler ile gelişen erken sepsis riskini dramatik olarak azalttığı saptanmıştır (1,5,6,9). İntrapartum profilaksinin geç başlangıçlı GBS hastalığını önleyici etkisi yoktur (2,9).

Geç sepsiste sıklıkla gebelikle ilgili risk veya komplikasyon yoktur, bebeklerin çoğu matürdür (1,2,7). Geç yenidoğan sepsisi riskini artıran ana faktörler bebekleri yaşatmak için hastanede uygulanan sık kan alınması, endotrakeal entübasyon-mekanik ventilasyon uygulamaları, santral veya periferik vasküler kateter kullanımı, transkütanöz oksijenasyon izlemi, beslenme sondası takılması ve uzun süreli parenteral beslenme gibi invazif işlemlerdir (1,2,10,13,21). Ek olarak antibiyotiklerin sık kullanılması dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon ve sepsis riskini artırır (1,10,13,21). Bu nedenle özellikle hastanede tedavi ve takip edilen çok düşük doğum ağırlıklı ve düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde geç sepsis olasılığı da fazladır (7,21,22). Koagülaz negatif stafilkoklar geç sepsisin en sık görülen etkenidir (1,10). *S. aureus* ve enterokoklar geç sepsisin başlıca etkenlerindedir (1,2,6). *Klebsiella*, *pseudomonas* ve enterobakter türleri gibi Gram negatif bakteriler, GBS'ler, *L. monocytogenes*, kandida ve aspergillus geç sepsise neden olabilir (1,2,6). Ülkemizde de geç sepsiste en sık izole edilen patojen koagülaz negatif stafilkoklardır (20, 23). Geç sepsisin azaltılmasının başlıca yolu nozokomiyal enfeksiyonların kontrolü ve önlenmesidir (21).

Çok geç sepsis genellikle doğumdan sonra uzun süre hastanede tedavi görmüş prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülür, enfeksiyon hastanede ve nadiren toplumdaki kazanılır (1,7).

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen sepsis yenidoğan bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (6). Gelişmiş ülkelerde erken sepsisli bebeklerin %10-20'si, geç sepsisli bebeklerin %5-10'u, çok geç sepsisli bebeklerin %5'inden azı kaybedilmektedir (1). Çok düşük ağırlıklı prematüre bebeklerde erken sepsisin mortalitesi %35, geç sepsisin mortalitesi ise %17-19'dur (11,12).

Klinik bulgular

Erken sepsiste genellikle birden fazla organ veya sisteme ait bulgular görülürken, geç sepsis ve çok geç sepsisli bebeklerde enfeksiyon bulguları multisistemik veya fokal (örneğin pnömoni, omfalit, septik artritis, osteomyelit) olabilir (1,2,7). Yenidoğan sepsisinde bulgu ve semptomlar genellikle nonspesifiktir (1,2,6,7,9). Ateş veya hipotermi, iyi emmeme, beslenme güçlüğü, huzursuzluk, hipotoni, letarji, takipne, inleme, burun kanatlarının solunuma katılması, göğüs duvarında çekilmeler, siyanoz, apne, sarılık, hepatomegali, kusma, karında distansiyon, ishal, konvülsiyon, taşikardi veya bradikar-

di, hipotansiyon, dolaşım bozukluğu, peteşi, purpura ve enfeksiyon ile ilişkili deri lezyonları görülebilir (1,2,6,7,9). Letarji, hipotoni veya tonusta artış, konvülsiyon, apne, aşırı iritabilite ve fontanel bombeliği menenjitli yenidoğan bebeklerde en sık görülen bulgulardır (6,9). Erken sepsisli bebeklerin bir kısmında doğumdan hemen sonra, %90'undan fazlasında yaşamın ilk 24 saati ve hemen hemen tamamında ilk 48 saati içerisinde semptom ve bulgular görülür (1,6,9).

Yenidoğan sepsisi ayırıcı tanısında aralarında yenidoğanın geçici takipnesi, mekonyum aspirasyonu da dahil olmak üzere aspirasyon pnömonisi, respiratuar distres sendromu, intrakranial kanama, hipoksik iskemik ensefalopati, prematürel apne, konjenital kalp hastalıkları gibi durumların da yer aldığı hastalıklar mutlaka düşünülmelidir (2,6,7,22).

Sepsis şüphesi olan bebeğe yaklaşım

Yenidoğanın sepsis açısından araştırılma ve tedavisine klinik bulgu ve semptomlara dayalı olarak karar verilir (3,6,9). Sepsisten şüphelenilen bir bebekte enfeksiyon olasılığını belirlemek için nonspesifik sepsis tarama testleri istenmeli, sorumlu mikroorganizmayı izole etmek ve sepsisi kanıtlamak için kan kültürü ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültürü ve gerekli görülen diğer kültürler (örneğin abse, eklem sıvısı kültürü) alınmalıdır (1,2,4,6,9). Sepsis tanısında altın standart bir veya daha fazla kan kültüründe bir patojenin (bakteri veya fungus) izole edilmesidir (1,6,22). Yenidoğan bebeklerde kültür için en az 0.75-1 ml kan alınmalıdır (1,2,6,9).

Tanı koydurucu mikrobiyolojik tetkikler

Kan kültürü: Yenidoğan sepsisinde kan kültürünün sensitivitesi en iyi koşullarda %50-80'dir (9). Kan kültürü alınmadan önce bebeğe antibiyotik başlanmış olması, doğumdan önce anneye antibiyotik verilmiş olması, kültür için alınan kan miktarının yetersiz olması ve bakteri yoğunluğunun düşük olması gibi nedenlerle yenidoğan sepsislerinde patojen mikroorganizma kan kültürü ile saptanamayabilir (1-4,6,9,22). Yenidoğan sepsisinde pozitif kan kültürü tanı koydurur ancak negatif kan kültürü sepsisi ekarte ettirmez (1,9). Yenidoğan bebeklerden alınan kan kültürlerinde üremelerin %90'dan fazlası 48 saat sonunda saptanır (1,2,6,9).

Beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültürü ve BOS incelemeleri: Bakteriyel sepsisli yenidoğan bebeklerin %20-25'inde sepsise menenjit eşlik eder ancak bu vakaların yaklaşık olarak 1/3'ünde kan kültüründe bakteri izole edilemez (1,6,9,24). Bu nedenle kan kültüründe üreme olup olmamasına bakılmaksızın erken, geç veya çok geç başlangıçlı sepsisten şüphelenilen her yenidoğan bebeğe lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır (1,9,24). Patojen BOS kültüründe izole edilebileceği gibi Gram

boyalı BOS yaymalarında etkenin Gram negatif mi yoksa Gram pozitif mi olduğu saptanabilir (6). Maternal antibiyotik profilaksisi uygulandığında veya antibiyotik almakta olan bebeklerde BOS kültürü negatif olabilir (24).

İdrar kültürü: Erken sepsiste idrar kültüründe üreme olması gerçek üriner enfeksiyondan çok bakteriyemiye gösterdiğinden ve pozitif idrar kültürü oranı düşük olduğundan erken sepsisin rutin araştırılmasında, özellikle yaşamın ilk üç gününde idrar kültürü alınması önerilmez (1,6,7,9). Geç sepsisli bebeklerde sepsisin primer odağı üriner sistem olabileceğinden ve idrar kültürünün pozitif bulunma olasılığı erken sepsise göre daha fazla olduğundan geç sepsis açısından araştırılan bebeklerde üretral kateterizasyon veya suprapubik mesane aspirasyonu ile idrar kültürü alınması önerilir (1,6,9).

Trakeal aspirasyon kültürleri: Yaşamın ilk 12 saati içerisinde alınan trakeal aspirasyon kültürlerinin yararlı olduğu gösterilmiştir (9). Sepsisten şüphelenilen, pnömoni veya solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon ve ventilasyon gereken bebeklerde trakeal aspirasyon kültürleri tanı koydurucu olabilir (9). Ancak mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde trakeal aspirasyon kültürlerinde üreme olduğunda kolonizasyon ve kontaminasyon olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır (9).

Nonspesifik tanı ve tarama testleri

Tarama testleri (nonspesifik enflamasyon belirteçleri) ideal olarak mevcut sepsisi kaçırmamalı (yüksek sensitivite), sepsis olmadığında sepsisi ekarte ettirebilmelidir (yüksek negatif prediktif doğruluk) (6,9,22). Ancak hiçbir tarama testi enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip değildir (1,3, 6,9,22). Bu nedenle sonuçta sepsis tanısı koymak ve empirik tedavi başlamak için klinik değerlendirme yapılır (1,3,6,9). Bununla birlikte tarama testleri antibiyotik tedavisinin başlanmasına ve kesilmesine karar vermede yardımcıdır (6,9,22). Sepsis düşünülen bir yenidoğanda mutlaka tam kan sayımı yapılmalı ve bir akut faz reaktanı (genellikle C-reaktif protein [CRP]) düzeyi seri olarak takip edilmelidir.

Tam kan sayımı komponentleri (beyaz küre ve ilişkili göstergeler): Beyaz küre (BK) göstergeleri (total BK sayısı, periferik yayma incelemesinde absölu nötrofil sayısı [ANS], immatür/total nötrofil oranı (I/T) ve immatür nötrofil sayısı) en sık başvurulan testlerdir (1,6,9). Özellikle total BK sayısının normal değerlerinin alt ve üst sınırları oldukça geniştir ve BK sayısı bebeğin gebelik yaşı, kan örneğinin alınma zamanı ve yeri (venöz, kapiller veya arteriyel) ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (3,6,9,25). Periferik yaymada immatür nötrofillerin doğru olarak sayılması da değerlendirmeyi yapan kişinin bilgi ve tecrübesine bağlıdır (6,9,22,25). Doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinde tam kan sayımı komponentlerinin enfekte bebeğin belirlenmesi açısından sensitivitesi

düşüktür (6). Bu nedenle BK ile ilişkili göstergelerin değerlendirilmesi amacı ile ilk örneklerin doğumdan birkaç saat sonra alınması, doğumdan hemen sonra kan alınmış bebeklerde ise yaşamın 12-24. saatinde ikinci kez kan alınarak testlerin tekrarlanması önerilmektedir (6).

Akut faz reaktantları: Enfeksiyon veya doku hasarına karşı hızlı cevabın bir parçası olarak esas olarak karaciğerde yapılan endojen peptidlerdir (25). Bu proteinler hepatositlerin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden serum düzeylerinin yükselmesi en az bir kaç saat almaktadır (6). Bebeklerde CRP, fibrinojen, seruloplazmin, fibronektin, prealbumin, haptoglobin, serum amiloid A (SAA), prokalsitonin (PCT), orosomukoid, lipopolisakkarid bağlayıcı protein, α 1-antitripsin, laktoferrin, neopterin, inter- α inhibitör proteinler, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), antitrombinin de aralarında olduğu çok sayıda akut faz reaktanı ile çalışmalar yapılmıştır (1,2,6,7,9,22,25). Bir enflamatuvar uyarıdan sonra serum düzeyleri en önce (birkaç saat sonra) artan akut faz reaktantları CRP, PCT ve SSA'dır (6,25). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'ndeki artış, fibrinojen düzeyinin artması ile ilişkili olarak daha geç dönemde görülür ve ESH'nin sensitivitesi düşüktür (6). Coombs pozitif hemolitik anemisi olan bebeklerde ESH'de belirgin artış olacağı gözönünde bulundurulmalıdır (6).

Yenidoğan sepsisinde en iyi çalışılmış akut faz reaktanı CRP'dir (6, 25). Yenidoğanlarda serum CRP düzeyini yükselten ana etken enfeksiyon olmakla birlikte maternal ateş, EMR, fetal distres, zor doğum, vakumla doğum ve perinatal asfiksi gibi bazı faktörler sistemik enfeksiyon olmaksızın CRP düzeyinde artışa neden olabilir ve bu nedenle CRP'nin erken sepsis için spesifitesi düşüktür (1,9,25). CRP enflamatuvar uyarının başlamasından 4-6 saat sonra salınır, 24-48. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır (9). Yenidoğanda normal serum CRP düzeyinin üst sınırı olarak sıklıkla 1 mg/dl veya 5 mg/dl önerilmektedir (1, 9). Seri ölçümleri (12-24 saat arayla) yapıldığında artmış CRP yenidoğan enfeksiyonunu belirlemede en yararlı yöntemdir (6,9). Seri CRP ölçümlerinin negatif prediktif doğruluğu yüksek olduğundan CRP düzeyleri antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar verilmesinde de yardımcıdır (6).

Sepsiste tarama testi olarak PCT'nin ölçümünün kullanılmasını öneren çalışmalar vardır (3,4,9,22). PCT bakteri endotoksinleri ile temastan 4 saat sonra artmaya başlar, 6-8. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır ve en az 24 saat yüksek düzeyde kalır (25). PCT düzeyinin 8.1 mg/dl'nin üzerinde bulunmasının sepsis tanı kriteri olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (4). Serum PCT düzeyi, CRP düzeyinden daha önce artsa da PCT'nin doğum sonrası fizyolojik olarak hızla artması erken sepsis tanısı için PCT'nin değerini kısıtlamaktadır (3,22,25). Ayrıca doğum asfiksisi, intrakranial kanama ve hipokse-mide de serum PCT konsantrasyonlarında artış olabilir

mektedir (22). PCT düzeyi erken sepsiste olduğu gibi geç sepsiste de artar (25).

SAA seviyesinde sepsisin başlamasından 8-24 saat sonra belirgin bir artış görülür (25). Vajinal doğumun SAA düzeyinde geçici bir artışa neden olması nedeniyle erken sepsis taramasında elde edilen SAA değerinin yorumlanmasını zorlaştırabileceği ancak geç sepsis için SSA'nın CRP'den daha güçlü bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (25).

Sitokinler: Enflamatuar cevabı regüle eden protein, glikoprotein ve lipidlerdir (6). Sepsisli bebeklerin kanında interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), solubl IL-2 reseptör, solubl intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), solubl TNF- α reseptör, E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve G-CSF'nin de aralarında bulunduğu çok sayıda sitokin artmış olduğu gösterilmiştir (2-4,6,9,22).

Bazı sitokinlerin yenidoğan sepsisinin araştırılmasında oldukça yararlı oldukları saptanmıştır (2-4,9,22). Bunlar arasında en ümit verici olanlardan biri IL-6'dır (3,6). IL-6 düzeyinin 70 pikogram/ml'nin üzerinde bulunmasının sepsis tanı kriteri olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir (4). Bakteri ürünlerine maruz kaldıktan sonra IL-6 hızla artar ve CRP'den önce yükselir (22). Ancak IL-6'nın doğum sonrası düzeylerinde fizyolojik dalgalanmalar olduğu, doğum sonrası ilk 48 saat içerisindeki düzeyinin gebelik yaşından etkilendiği, doğum sonrası sensitivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (3). Antimikrobiyal tedavi başladıktan sonra enflamatuar cevap azaldıkça IL-6 düzeyi hızla (genellikle 24 saat içerisinde) normal düzeylerine döner (6,22). Bu nedenle IL-6'nın sensitivitesini yükseltmek için CRP gibi "geç" ve daha spesifik bir belirteç ile birlikte kullanılması gerektiği düşünülmektedir (22). Dolaşımdaki IL-8 düzeyleri gebelik yaşından ve bebeğin postnatal yaşından etkilenmemektedir (22).

Hücre yüzey antijenleri: Akım sitometrik analiz ile hücre yüzey antijenleri belirlenebilmektedir (25). Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında aktive lökositlerde CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonu artar (22, 25). Nötrofillerin mikrobiyal ürünler ile temasını izleyen birkaç dakika içerisinde ekspresyonu belirgin olarak arttığından CD11b'nin "erken" uyarı belirteci olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir (22). Nötrofil veya monosit CD11b/CD18'inin günlük ölçümünün sepsis için klinik şüphe uyanmadan önce vakaları tanımlayabileceği bildirilmiştir (26). Prematüre ve matür bebeklerde bakteriyel enfeksiyona cevap olarak ekspresyonunda belirgin artış olan CD64'ün erken ve geç yenidoğan sepsisi tanısı için sensitivitesinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (22,25,27, 28). Hücre yüzey belirteçleri için alınan kan örnekleri laboratuvara buz içinde iletilmeli ve apoptozisi ve antijenlerin azalmasını önlemek için derhal çalışılmalıdır (22,25).

Sitokinler ve lökosit yüzey antijenlerinin ölçümü; testlerin sensitivitesinin düşük olması, tanı koydurucu sınırların belirlenememiş olması, ileri teknoloji gerektirmeleri gibi nedenlerle rutin olarak önerilmemektedir (1,6,9,22).

Bakteri genomlarının ölçümü: Son yıllarda erken ve geç sepsis tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile bakteriyel 16S ribozomal ribonükleik asit (rRNA) gen tayininin yararlı olabileceği bildirilmektedir (4,9,25). PCR'nin kan kültürüne göre avantajları hızlı (birkaç saat içinde) sonuç elde edilebilmesi ve 0.2-0.3 ml kadar az kan volümü ile tanı konulabilmesidir (25).

Tarama testlerinin birlikte kullanımı: Sepsis tarama testlerinden bazılarının birlikte kullanımı ile sepsisi ekarte etmek için %100 negatif prediktif doğruluğa sahip tarama stratejileri geliştirilmiştir (6,9). Pratik uygulamada bebeklerde sepsis taraması için BK göstergeleri ve CRP'nin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (9). Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi taraması için önerilen BK göstergeleri ve CRP değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Klinik bulgu ve semptomları ile erken yenidoğan sepsisi düşünülen bir bebekte antibiyotik tedavisine başlamadan önce tam kan sayımı ve CRP değerlendirilmeli, kan kültürü alınmalı, solunum sıkıntısı varsa akciğer grafisi çekilmeli ve LP yapılmalıdır. Antibiyotik alırken kültür pozitif (veya fokal hastalık bulgusu var) veya sepsis skoru ≥ 2 (Tablo 1) veya LP bulguları anormal bulunursa veya semptomlar 24 saatten uzun sürer ve klinik seyir sepsis ile uyumlu ise antibiyotik tedavisi 7-10 güne (menenjitte 14-21 güne) tamamlanmalıdır. Erken sepsis için antibiyotik başlanan bir bebekte sepsis için risk faktörleri yok ve kültürler negatif ve tarama test sonuçları negatif (sepsis skoru < 2) ise (Tablo 1) ve klinik olarak sepsis olasılığı düşük görülüyorsa (24 saate kadar semptomlar azalır veya semptomlar ve klinik seyir enfeksiyon dışı bir durum ile uyumlu bulunursa) 48 saat sonunda antibiyotik kesilerek bebek taburcu edilebilir (6,9).

Maternal GBS kolonizasyonu, EMR, korioamnionit ve prematürelilik gibi nedenlerden dolayı erken sepsis riski taşıyan asemptomatik bebeklerde doğumda sepsis taraması yapılması yararlı olmadığından, asemptomatik kalan

Tablo 1. Erken sepsis taraması (≥ 2 puan taramanın pozitif olduğunu gösterir) (9)

Test	Puan
Absolü nötrofil sayısı $< 1750/\text{ml}$	1
Total beyaz küre sayısı $< 7500/\text{ml}$ veya $> 40.000/\text{ml}$	1
İmmatür/ total nötrofil oranı ≥ 0.20	1
İmmatür/ total nötrofil oranı ≥ 0.40	2
CRP + ($\geq 1 \text{ mg/dl}$)	1
CRP + ($\geq 5 \text{ mg/dl}$)	2

bebeklerde ilk tarama (BK göstergeleri ve CRP) yaşamın 12-24. saatlerinde yapılmalı ve bu bebekler semptom ve bulguların ortaya çıkıp çıkmadığı açısından özellikle yaşamın ilk 48 saati boyunca çok yakın ve dikkatle izlenmelidir (9). Asemptomatik kalan ve sepsis taraması normal (sepsis skoru 2'den küçük) bulunan bebekler yaşamın 48. saatinde taburcu edilebilir. Sepsis için risk faktörleri olan asemptomatik bebeklerde yaşamın 12-24. saatinde bakılan BK göstergeleri ve CRP değerleri anormal (sepsis skoru 2 veya daha büyük) olduğunda yakın klinik takip gerekir. Bebek iyi görünmesine rağmen ikinci sepsis taraması da pozitif bulunursa antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İlk sepsis taraması pozitif ve klinik bulguları sepsisle uyumlu veya öyküsü riskli olan bir bebeğe semptomatik sepsisli yenidoğan protokolü başlanmalıdır (6,9).

Geç ve çok geç başlangıçlı sepsisler için yapılan tarama testlerinin sonuçları değerlendirilirken bebeğin yaşı da gözönünde bulundurulmalıdır.

Yenidoğan sepsisi tedavisi

Bebekteki klinik bulgu ve semptomlar ile yenidoğan sepsisinden şüphelenildiğinde tanıya yönelik tetkikler yapıldıktan ve kan kültürü ve diğer kültürler alındıktan sonra hemen tedaviye başlanmalıdır (1, 2, 6, 9, 29). Erken sepsis riski çok yüksek olan asemptomatik bir bebeğin kültür sonuçları beklenir ve klinik takibi yapılırken, bebeğe empirik antibiyotik verilmesi gerekebilir (9).

Yenidoğan sepsisi tedavisinde ilk kullanılacak antimikrobiyal ajanlar bebeğin semptom ve bulgularının başladığı zaman, enfeksiyon ajanının kazanıldığı yer-ortam (doğum kanalı, hastane veya toplum) ve varsa enfeksiyon odağı gözönünde bulundurularak olası patojenler ve onların tahmin edilen veya bilinen antibiyotik duyarlılıklarına göre seçilmelidir (1, 2, 6, 9, 29). Yenidoğan sepsisi ve yenidoğanın bazı bakteriyel enfeksiyonlarında önerilen empirik tedaviler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Erken sepsisin empirik tedavisinde olası Gram pozitif ve Gram negatif patojenlere karşı etkili olması beklenen bir antibiyotik kombinasyonu uygulanmalıdır. Erken sepsise en sık neden olan patojenler GBS ve *E. coli* olduğundan; stafilokoklar, hastaneden kazanılmış çoklu ilaç direncine sahip Gram negatif bakteriler, anaerob bakteriler ve funguslar erken sepsisin nadir etkenleri olduklarından erken sepsis için empirik tedaviye ampisilin ve bir aminoglikozit (gentamisin veya amikasin) ile başlanmalıdır (1,2,6,7,9) (Tablo 2). Ampisilin GBS'ler, *L. monocytogenes*, proteus suşlarına, enterokokların çoğuna ve *E. coli* suşlarının yaklaşık olarak yarısına, aminoglikozitler ise bazı "*Enterobacteriaceae*" türlerine (*E. coli*, klebsiella, enterobakter ve proteus suşlarının çoğuna) ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)'ya karşı etkilidir (2,6). Aminoglikozitler ototoksik ve nefrotoksik ilaçlardır. Yenidoğan sepsisi tedavisinde kullanılabilecek sefotaksim dahil üçüncü kuşak sefalosporinlerin toksik etkileri aminoglikozitlere göre daha az olmakla birlikte dirençli

bakteri suşlarının gelişimini önlemek için sepsisinin empirik tedavisinde rutin olarak üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanılması önerilmemektedir (1,6,7). Sefotaksim kullanıldığı kombinasyon ile aminoglikozitlerin kullanıldığı kombinasyonlara göre serum ve BOS'da daha yüksek bakterisidal konsantrasyonlar sağlandığı için bakteriyel menenjit varlığında ampisilin ve aminoglikozit kombinasyonu yerine ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir (7). Sefotaksim aminoglikozitlere dirençli Gram negatif bakteriler için de uygun bir alternatiftir. Ancak sefalosporinlerin hiçbiri enterokoklara ve *L. monocytogenes*'e karşı etkili değildir ve hiçbir sefalosporin yenidoğan sepsisinin empirik tedavisinde kesinlikle tek başına (empirik monoterapi ajanı olarak) kullanılmamalıdır (2,6,7).

Erken sepsis için başlanan ampisilin ve aminoglikozit kombinasyonu ile tedavi süresi (kanıtlanmış veya klinik sepsiste) 7-10 gün olmalıdır (1,2,6,7). Klinik bulguları sepsisle uyumlu olan bir bebekte, bir kan kültüründe üreme olmaması durumunda bebeğin tanısının sepsis olduğu kabul edilerek gerekli tedavi tamamlanmalıdır (6). Tedaviye yanıt bebeğin semptom ve bulgularına ek olarak laboratuvar tetkikleri ile de takip edilmelidir. Tedaviye başlandıktan sonraki 24-48 saat içerisinde bebeğin semptom ve bulgularında düzelme olması, BK sayısı, I/T nötrofil oranı ve CRP düzeylerinin tedavinin 48-72. saatine kadar normalleşmeye başlaması tedaviye uygun yanıt alındığını gösterir (9). Kan akımı enfeksiyonlarında tedaviye başlandıktan 24-48 saat sonra alınan kan kültürü negatif olmalıdır (7). Kültür sonuçlarına göre kullanılan antibiyotiklerde değişiklik yapılması gerekebilir (1, 6, 7). *L. monocytogenes* için tek başına ampisilin ve GBS için penisilin veya ampisilin uygun ilaçlardır (1,2,6,7). Gram negatif enterik bakterilerle gelişen sepsiste ampisilin ile birlikte bir aminoglikozit veya üçüncü kuşak bir sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) kullanılmalıdır (7).

Ampisilin ve bir aminoglikozitle tedavi "dışarıdan" yatırılan (toplum kaynaklı) ve belirli bir enfeksiyon odakları olmayan geç sepsisli bebekler için de uygundur (1,2) (Tablo 2). Bu bebeklerde önerilen tedavi süresi yine 7-10 gündür (1,2).

Hastanede yatan bebeklerde gelişen nozokomiyal enfeksiyonların etkenleri genellikle stafilokoklar, bazı "*Enterobacteriaceae*" türleri, *pseudomonas* türleri, enterokoklar ve kandida türleri özellikle de *Candida albicans*'tır (2, 7, 30). Bu nedenle hastanede yatan bebeklerde gelişen geç sepsiste vankomisin ile birlikte gentamisin (veya amikasin) veya vankomisin ile birlikte seftazidim başlanmalı, tedavi süresi 10-14 gün olarak planlanmalıdır (1,2) (Tablo 2). Vankomisin metisiline dirençli olanlar da dahil koagülaz negatif stafilokoklar ve *S. aureus*'a ve bunun yanısıra GBS'ler, enterokoklar ve *S. viridans*'a etkilidir (1). *Pseudomonas* sepsisinde piperasilin, tikarsilin, karbenisilin veya seftazidimden biri bir aminoglikozit ile birlikte kullanılmalıdır (6,7). Anaerob enfeksiyonlarda klindamisin,

Tablo 2. Neonatal sepsis ve bazı neonatal bakteriyel enfeksiyonlarda önerilen empirik tedaviler

Bakteriyel enfeksiyon	Önerilen tedavi	Alternatif tedavi
Erken sepsis	Ampisilin + gentamisin	Ampisilin + sefotaksim
Geç sepsis (toplumdan kazanılmış)	Ampisilin + gentamisin	Ampisilin + sefotaksim
Hastanede yatan bebeklerde gelişen geç sepsis	Vankomisin + gentamisin (veya amikasin)	Vankomisin + seftazidim
Erken menenjit	Ampisilin + sefotaksim	Ampisilin + gentamisin
Geç menenjit	Ampisilin + sefotaksim	Ampisilin + gentamisin veya Vankomisin + sefotaksim (veya seftazidim) ± aminoglikozit
Erken pnömoni	Ampisilin + gentamisin	Ampisilin + sefotaksim
Nozokomiyal pnömoni	Vankomisin + sefotaksim	Vankomisin + seftazidim

piperasilin veya metronidazol tedavi ilaçları arasında yer almalıdır (1,2,7). Sistemik fungal enfeksiyonlar-sepsis için başlıca risk faktörleri prematürelilik, çok düşük doğum ağırlığı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, invazif işlemler ve parenteral hiperalimentasyondur (1,2,7,30). Yenidoğanda sistemik fungal enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç amfoterisin B'dir (1,2,7,30). Geç sepsiste de tedaviye yanıt klinik bulgular ve tarama testleri (BK göstergeleri ve CRP düzeyleri) ile takip edilmelidir. Antimikrobiyal tedaviye başlandıktan 24-48 saat sonra kan kültürü alınarak bakteriyeminin düzelip düzelmediği kontrol edilmelidir (9).

Yenidoğan döneminde GBS'ler ve *E. coli* bakteriyel menenjitin en sık görülen etkenleridir. Bu iki bakteri yenidoğan menenjitlerinin yaklaşık olarak %70'inin nedenidir (6). Gram negatif enterik basiller, *L. monocytogenes* ve enterokoklar da önemli menenjit etkenleridir. *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *S. epidermidis* de yenidoğanda menenjitin nedeni olabilir (6). Erken menenjitlerde ampisilin ile birlikte sefotaksim veya ampisilin ile birlikte gentamisin önerilir (1,2,9) (Tablo 2). Geç menenjitlerde de aynı tedavi protokolü uygulanmalıdır (1) (Tablo 2). Geç menenjitler için alternatif tedavi bir aminoglikozitin eklenmesi ile veya aminoglikozit eklenmeden, vankomisin ile birlikte sefotaksim (veya seftazidim) tedavisidir (31). Spesifik patojen saptandığında ve antibiyotik duyarlılık sonuçları öğrenildiğinde antimikrobiyal tedavi uygun şekilde düzenlenmelidir. GBS ve *L. monocytogenes* menenjitlerinde ampisilin tek başına veya gentamisin ile birlikte kullanılması, *E. coli* ve diğer "*Enterobacteriaceae*" türleri ile gelişen menenjitlerde sefotaksimin tek başına veya bir aminoglikozitle birlikte kullanılması önerilir (1,6,31). *P. aeruginosa* menenjiti seftazidim ve aminoglikozit ile tedavi edilmelidir (7,31). Enterokok menenjiti için ampisilin ve bir aminoglikozit, enterokok ampisiline dirençli ise vankomisin ve gentamisin kullanılmalıdır (31). Yenidoğan menenjitinde tedavi süresi 14-21 gündür (1,2,7,31). Tedavi süresi kanıtlanmış Gram pozitif bakteriyel menenjitlerde en az 14 gün, Gram negatif bakterilerle gelişen menenjitlerde en az 21 gün olmalıdır (2,6,7,31).

Yaşamın ilk 7-10 gününde gelişen pnömoni için ampisilin ve bir aminoglikozit kombinasyonu veya ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu uygulanmalıdır (7) (Tablo 2). Nozokomiyal pnömonide empirik olarak vankomisin ve üçüncü kuşak bir sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) kullanılmalıdır (2,7,9).

Kemik ve eklem enfeksiyonlarında 3-6 hafta süreyle vankomisin ve gentamisin veya vankomisin ve sefotaksim ile kombine tedavi önerilir (1, 2).

Çoklu ilaç direncine sahip Gram negatif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda meropenem, imipenem, sefepim veya siprofloksasinin kullanılması gerekli olabilir (2).

Sepsiste destekleyici tedavi çok önemlidir. Hastanın beslenmesi sürdürülmeli, elektrolit ve glukoz düzeyleri normal sınırlarında tutulmalı, asidoz ve hipovolemi önlenmeli, şok erken tanımlanarak derhal tedavi edilmelidir (1,2,7). Hipoksi düzeltilmeli, gerektiğinde solunum cihazı kullanılmalıdır (1,2,7,9). Konvülsiyon varsa antikonvülsif tedavi uygulanmalı ve konvülsiyon nedeni bulunmalıdır. Dissemine intravasküler koagülasyon gelişmişse taze donmuş plazma, trombosit veya eritrosit süspansiyonu verilmelidir (1,7,9). Adrenal yetmezlik durumunda kortikosteroid kullanılmalıdır (7). Prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde enfeksiyon veya sepsis profilaksisi için rutin intravenöz immünglobülin (İVİG) uygulaması önerilmemektedir (1,2,10,32). Yenidoğan sepsisinde İVİG tedavisinin yararlı olduğu yönünde bulgular varsa da, İVİG tedavisinin yenidoğan sepsisinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanamamıştır (6,7,9). Yenidoğan sepsisinin tedavisinde granülosit transfüzyonu veya G-CSF uygulanmasının yararlı olduğu da gösterilememiştir (6, 9). Halen yenidoğan sepsisi tedavisinde antibiyotik tedavisine ek olarak oral laktoferrin kullanımının yararlı olup olmadığını ortaya koyan yeterli veri de bulunmamaktadır (33).

Kaynaklar

- Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): Krugman's Infectious Diseases of Children. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 545-61.
- Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 929-66.

3. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004; 50: 279-87.
4. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (3 Suppl): 45-9.
5. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2005; 32: 601-15.
6. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2005. p. 551-77.
7. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 623-40.
8. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28 (1 Suppl): 10-8.
9. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-59.
10. Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 237-41.
11. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 635-9.
12. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B, Israel Neonatal Network. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 218-24.
13. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005; 116: 595-602.
14. Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 217-24.
15. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28 (1 Suppl): 3-9.
16. Bolatlı T, Akşit F, Kiraz N. Gebelerde son trimesterde grup B streptokok kolonizasyonu. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1989; 19: 309-14.
17. Gül HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pasha A. Üçüncü trimester hamilelerde vaginal grup B streptokok kolonizasyonu. *Klimik Derg* 2005; 18: 27-9.
18. Karaeminoğulları M, Memiş S. Üçüncü trimester gebelerde hızlı tarama testi ile grup B streptokok kolonizasyonunun saptanması. *Klimik Derg* 1992; 5: 99-100.
19. Gökalp AS, Bakıcı MZ. Neonatal grup B streptokokal kolonizasyonun annelerdeki ürogenital ve anorektal sistem taşıyıcılığı ile ilişkisi. *Mikrobiyol Bül* 1985; 19: 65-72.
20. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D ve ark. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27: 63-8.
21. Gordon A, Isaacs D. Late-onset infection and the role of antibiotic prescribing policies. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 231-6.
22. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 125-31.
23. Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir Ş, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Türk J Pediatr* 2006; 48: 13-8.
24. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006; 117: 1094-100.
25. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 223-7.
26. Turunen R, Andersson S, Nupponen I, et al. Increased CD11b-sensitivity on circulating phagocytes as an early sign of late-onset sepsis in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Res* 2005; 57: 270-5.
27. Ng PC, Li K, Wong RP, et al. Neutrophil CD64 expression: a density diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. *Pediatr Res* 2002; 51: 296-303.
28. Ng PC, Li G, Chui KM, et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *Pediatr Res* 2004; 56: 796-803.
29. Cengiz AB. Yenidoğan sepsisinde değerlendirme ve yönetim. *Güncel Pediatri (3. Uludağ Pediatri Kış Kongresi Özet Kitabı)* 2007; 5: 126-31.
30. Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. *J Postgrad Med* 2005; 51: 27-9.
31. Chavez-Bueno S, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 795-810.
32. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD000361.
33. Mohan P, Abrams SA. Oral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD007138.