

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN SEPSİSİNDE ENFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SÜMEYYE BARUT

ELAZIĞ-2016

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN
Müdür

Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. H. Handan AKBULUT

İmmünoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. H. Handan AKBULUT

Danışman

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. H. Handan AKBULUT

Prof. Dr. N. Fulya İLHAN

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince, bilgi ve deneyimleriyle bana büyük katkıları olan, olayları daha geniş bir bakış açısıyla bakmayı öğreten, disiplinli, hoşgörülü, insancıl davranışlarını ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. H. Handan AKBULUT'a;

İmmünoloji Anabilim Dalı Öğr. Üy. Prof. Dr. Fulya İLHAN'a, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen merkez laboratuvarı çalışanlarına,

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde çalıştığım süre içinde; bilgi, destek ve yardımlarını gördüğüm, özellikle tez çalışmamdaki yardımlarından ötürü Doç. Dr. Mustafa AYDIN'a, Uzm. Dr. Şit UÇAR'a ve Uzm. Dr. N. Hilal HOŞAĞASI'na; serviste kan örnek alımları sırasında yardımlarını esirgemeyen hemşire arkadaşım Tülay AYDIN AYTEKİN'e ve tüm yenidoğan yoğun bakım hemşirelerine,

İstatistiksel hesaplamalardaki yardımlarından ötürü en başta eşim Muhammed Barut'a olmak üzere; Uzm. Dr. Hasan Baki ALTINSOY'a, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim ve tez hazırlama dönemimde sevgi ve sabrıyla bana destek olan eşim, annem ve tüm aileme teşekkür ederim.

Sümeyye Barut

ELAZIĞ-2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ	5
1.1. YENİDOĞAN SEPSİSİ TANIMI.....	6
1.1.1. Epidemiyoloji.....	6
1.1.2. Anneye ait risk faktörleri	6
1.1.2.1. Erken membran rüptürü	6
1.1.2.2. Amniotik sıvının mikrobik invazyonu	7
1.1.2.3. Annenin <i>GBS</i> ile kolonizasyonu	7
1.1.2.4. Annede ateş varlığı.....	7
1.1.2.5. Annede idrar yolu enfeksiyonu ve asemptomatik bakteriüri	7
1.1.3. Yenidoğana ait risk faktörleri	8
1.1.3.1. Prematürelilik ve düşük doğum ağırlığı	8
1.1.3.2. Postpartum yapılan girişim ve uygulamalar.....	9
1.1.3.3. Cinsiyet	9
1.1.3.4. Diğer nedenler.....	9
1.1.4. Sınıflandırma	10
1.1.5. Etyoloji.....	10
1.1.6. Patogenez	12
1.1.7. Klinik bulgular.....	14
1.1.7.1. Isı değişiklikleri.....	15
1.1.7.2. Kardiopulmoner bulgular	16
1.1.7.3. Deri Belirtileri	17
1.1.7.4. Gastrointestinal sistem bulguları.....	17
1.1.7.5. Santral sinir sistemi bulguları	18
1.1.7.6. Metabolik bulgular	18
1.1.8. Tanı	18
1.1.8.1. Spesifik tanı testleri.....	19
1.1.8.1.1. Kültürler	19
1.1.8.1.1.1. Kan kültürü	19

1.1.8.1.1.2. İdrar kültürü	20
1.1.8.1.1.3. Trakeal aspirat kültürü	20
1.1.8.1.1.4. Beyin omurilik sıvısı kültürü	21
1.1.8.1.1.5. Diğer kültürler	21
1.1.8.1.1.6. Postmortem alınan kültürler	22
1.1.8.1.2. Bakteriyel antijen tarama testleri	22
1.1.8.1.3. Buffy coat incelemesi	22
1.1.8.2. Nonspesifik yardımcı tanısal testler	23
1.1.8.2.1. Hematolojik incelemeler	23
1.1.8.2.1.1. Lökosit göstergeleri	23
1.1.8.2.1.2. Trombosit sayısı	24
1.1.8.2.1.3. Akut faz göstergeleri	25
1.1.8.2.1.3.1. Eritrosit sedimentasyon hızı	26
1.1.8.2.1.3.2. C-reaktif protein	26
1.1.8.2.1.3.3. Prokalsitonin	28
1.1.8.2.1.3.4. Alfa-1 asit glikoprotein	30
1.1.8.2.1.3.5. Fibrinojen	30
1.1.8.2.1.3.6. Haptoglobin	30
1.1.8.2.1.3.7. Fibronektin	30
1.1.8.2.1.3.8. Serum amiloid A proteini	31
1.1.8.2.1.4. Hücre yüzey antijenleri	32
1.1.8.2.1.5. İmmünglobulin M	34
1.1.8.2.1.6. C3	34
1.1.8.2.1.7. Sitokinler	35
1.1.8.2.1.8. Selektinler	37
1.1.8.3. Birleşik testler	37
1.1.8.4. Radyolojik incelemeler	41
1.1.9. Tedavi	41
1.1.9.1. Antibiyotik tedavisi	41
1.1.9.2. Destek tedavisi	42
1.1.9.3. İmmünoterapi	42
1.1.10. Korunma	43
1.2. YENİDOĞAN İMMÜN SİSTEMİ.....	44
1.2.1. Komplemanlar	44
1.2.1.1. Opsonizasyon	45
1.2.1.2. Kemotaksi	45

1.2.1.3. Hedef hücre lizisi	45
1.2.2. Nötrofiller	46
1.2.3. Monosit ve makrofajlar	47
1.2.4. Doğal öldürücü hücreler	48
1.2.5. Sitokinler ve enflamatuvar mediyatörler	48
1.2.6. Adezyon molekülleri	49
1.2.6.1 Selektinler	49
1.2.6.2. İntegrinler	50
1.2.6.3. İmmünglobulin süper ailesi	51
1.2.6.4. Kaderinler	52
1.2.7. T ve B lenfositler	52
1.2.8. İmmünglobulinler	53
2. GEREÇ VE YÖNTEM	55
2.1. Laboratuvar incelemeleri	56
2.2. İstatistiksel inceleme	58
3. BULGULAR	59
4. TARTIŞMA	71
5. SONUÇLAR	79
6. KAYNAKLAR	81
7. EKLER	91
8. ÖZGEÇMİŞ	98

KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
CRP	:C-reaktif protein
PCT	:Prokalsitonin
CD	:Cluster of differentiation
EMR	:Erken membran rüptürü
<i>GBS</i>	: <i>Grup B streptokok</i>
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
Ig	:İmmünglobulin
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S.epidermidis</i>	: <i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>H. influenza</i>	: <i>Haemophilus influenzae</i>
KNS	:Koagülaz negatif stafilokoklar
GIS	:Gastro intestinal sistem
RDS	:Respiratuar distres sendromu
<i>L.monocytogenes</i>	: <i>Listeria monocytogenes</i>
TNF- α	:Tümör nekrozis faktör- α
LP	:Lomber ponksiyon
BOS	:Beyin omurilik sıvısı
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
MNS	:Mutlak nötrofil sayısı
I/T	:İmmatür lökosit total nötrofil oranı
Hgb	: Hemoglobin
Hct	:Hematokrit
NEK	:Nekrotizan enterokolit
ESR	:Eritrosit sedimentasyon hızı
SAA	:Serum amiloid A

HLA	:Human leukocyte antigen (insan lökosit antijen)
SIRS	:Sistemik enflamatuvar cevap sendromu
IL	:İnterlökin
NK hücre	:Naturel killer (doğal öldürücü) hücre
C3	:Kompleman 3
TCR	:T hücre reseptörü
LPS	:Lipopolisakkarit
DIC	:Disemine intravasküler koagülasyon
FcyR	:Fc gama reseptörü
Tc	:Sitotoksik T hücre
Th	: Yardımcı T hücre
MHC	:Major histocompatibility complex
CSF	:Colony stimulating factor
GM-CSF	:Granulocyte macrophage-colony stimulating factor
TDP	:Taze donmuş plazma
IVIG	:İntravenöz immünglobulin
PE	: Phycoerythrin
APC	:Allophycocyanin
PerCP	:Peridinin chlorophyll
FSC	:Forward scatter
SSC	:Side scatter
MRKNS	:Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Yenidoğan sepsisinde anneye ait risk faktörleri	8
Tablo 2. Yenidoğan sepsisine yol açabilen mikroorganizmalar	11
Tablo 3. Yenidoğan sepsisinde klinik bulgular	15
Tablo 4. Rodwell hematolojik skollama sistemi	39
Tablo 5. Töllner sepsis skollama sistemi	40
Tablo 6. Demografik özelliklerine göre hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	59
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının Töllner sepsis skollama puan ortalamalarının değerlendirilmesi	60
Tablo 8. Töllner sepsis skollaması kriterlerinin dağılımları	61
Tablo 9. Kan kültürlerinde izole edilen bakterilerin dağılımı	62
Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının hematolojik bulgularının değerlendirilmesi	64
Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının CRP ve PCT test düzeyleri	66
Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının monosit ve nötrofil yüzdelerinin akım sitometri değerleri	66
Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının monosit ve nötrofil üzerinde hücre yüzey antijen oranlarının değerleri	68
Tablo 14. Hasta grubunda CRP ve PCT değerlerinin birbirleri ve adezyon molekülleri ile korelasyonu	69

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı	63
Şekil 2. Hasta ve kontrol grupları arasında lökosit sayısı dağılımı	64
Şekil 3. Hasta ve kontrol grupları arasında hemoglobin dağılımı	65
Şekil 4. Hasta ve kontrol grupları arasında hematokrit dağılımı	65
Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarının monosit ve nötrofil yüzdeleri	67

ÖZET

Yenidoğan sepsisi, son yıllardaki ilerlemelere rağmen hastalık ve ölümün en önemli nedenlerinden biridir. Yenidoğan sepsisinde kliniğin hızlı ve ölümcül seyretmesinden dolayı tanının erken konulması ve tedaviye erken başlanması gerekir. Günümüzde kesin tanı kan kültüründe etkenin tespiti ile konulmaktadır. Ancak kan kültürü sonucu için en az 24-48 saat beklemek zorunda olunması, doğumdan önce anneye antibiyotik verilmesi, kan kültürü alınmadan önce bebeğe antibiyotik başlanması, kültür için alınan kan miktarının yeterli olmaması, bakteri yoğunluğunun düşük olması, yenidoğanlarda bakteriyeminin özellikle enfeksiyonun erken evrelerinde geçici ve kısa süreli olabilmesi yenidoğan sepsislerinde patojen mikroorganizmanın kan kültürü ile saptanmasını engelleyebilmektedir. Bu nedenlerle yenidoğan sepsisi tanısı için ayrıca klinik bulgular ve laboratuvara dayalı yardımcı tanı yöntemleri önerilmiştir. Bu çalışmada amacımız yenidoğan sepsisinin erken tanısında bazı enflamasyon belirteçlerini araştırmaktır.

Çalışmaya, Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde klinik sepsis tanısıyla yatan 50 yenidoğan bebek ile sepsis şüphesi bulunmayan 50 sağlıklı yenidoğan bebek alındı. Çalışmaya başlanmadan önce etik kurul kararı alındı ve ailelere çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair gönüllü onam formu imzalatıldı.

Hastalar öyküleri, fizik incelemeleri ve laboratuvar tetkiklerine göre değerlendirildi. Töller skorlama sistemine göre 10 puan ve üzeri olan olgular hasta grubunu ve 0-5 puan arası olan olgular ise kontrol grubumuzu oluşturdu. Tüm olgularda tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ile

hücre yüzey antijenleri çalışıldı. Akım sitometri cihazında (FACSCalibur Becton Dickinson), hücre yüzey antijenleri olan cluster of differentiation (CD) 64, CD11b, CD62L adezyon molekülleri ve insan lökosit antijeni-DR (HLA-DR) çalışılarak monosit ve nötrofiller üzerinde ayrı ayrı değerlendirildi.

C-reaktif protein ve PCT değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($P<0.05$). Gruplar arasında monositler ve nötrofiller üzerinde adezyon moleküllerinin sıklığı değerlendirildiğinde; CD11b, CD64 ve HLA-DR'nin hasta grubunda anlamlı olarak artış saptanırken ($P<0.05$), CD62L için anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sonuç olarak; CRP ve PCT akut faz proteinlerinin, CD11b, CD64 ve HLA-DR yüzey antijenlerinin, yenidoğan sepsisinin erken tanısında daha sık kullanılmaya aday yöntemler olabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, sepsis, enflamasyon, C-reaktif protein, prokalsitonin, CD11b, CD64, CD62L, HLA-DR

ABSTRACT
INFLAMMATORY MARKERS IN NEONATAL SEPSIS

Despite the development in recent years, neonatal sepsis continues to be one of the most important reason of the mortality and morbidity. Due to the fast and deadly in neonatal sepsis, clinical diagnosis should be made early and treatment is started early. Today, the diagnosis is made by the blood culture. However, there sults of blood cultures being forced to wait for at least 24-48 hours, antibiotics to be given to them other before birth, blood culture taken be for antibiotics have started the baby, taken for cultures not inshort supply of blood, the low density of the bacteria, bacteremia in neonates, particularly in the early stages of infection to be temporary and short term pathogenic microorganisms in blood cultures of neonatal sepsis may inhibit detection and in cases of sepsis a cultur makes it impossible to prove. Therefore, also for the diagnosis of neonatal sepsis based on clinical and laboratory diagnostic method shave been proposed. Infection Control Committee of the United States by the non-negative cultures or blood culture, newborns with clinical sepsis 'clinical sepsis' have been defined. Our aim is to investigate some markers for the early diagnosis of neonatal sepsis.

50 healthy newborn babies and 50 babies with the diagnosis of clinical sepsis in the newborn intensive care unit were taken into the study in Elazığ Training and Research hospital. Before starting the study, Ethics committee judgement was taken and the approval forms were signed by the families showing their willingness.

The patients were evaluated according to their stories , physics and their laboratory tests . Patients with 10 points and scoring them according to the Tollner system create a working group. The control group consisted 0-5 points. In all

cases, complete blood count, C- reactive protein (CRP) and procalsitonin (PCT) were studied cell surface antigens. Using flow cytometry for cell surface antigens, Cluster of Differentiation (CD) 64, CD11b, CD62L and Human Leukocyte antigen-DR (HLA- DR) by working, monocytes and granulocytes levels were evaluated separately.

As a result, compared to CRP and PCT patients and control groups were statistically significant. When monocytes and granulocyte levels were statistically evaluated markers of CD11b, CD64 and HLA-DR were significantly for travelers between groups ($P<0.05$). There was also no significant difference for CD62L on monocytes and neutrophils ($p>0.05$).

Finally they reached the conclusion that; CRP and PCT acute phase proteins, CD11b, CD64 ve HLA-DR surface antigens could be a new method in the early diagnosis of neonatal sepsis.

Key Words: Newborn, sepsis, inflammation, C-reactive protein, procalcitonin, CD11b, CD64, CD62L, HLA-DR

1. GİRİŞ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk yirmi sekiz günü içerisinde sistemik enfeksiyon semptomlarının olduğu klinik bir durumdur (1,2). Yenidoğan sepsisi gelişmiş ülkelerde daha az görülmektedir. Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen ölüm oranı hala yüksek olup, yaşamı tehdit etmeye devam etmektedir (3,4).

Gelişmiş ülkelerde yaşamın erken döneminde görülen sepsisli bebeklerin %10-20'si, geç dönem sepsisli bebeklerin %5-10'u, çok geç dönem sepsisli bebeklerin ise %5'inden azı kaybedilmektedir (5). Yenidoğan sepsisinin tekrar görülme oranı gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere benzer veya daha yüksek bulunduğu, klinik olarak tanı konulan yenidoğan sepsis oranlarının 1000 canlı doğumda 49 veya 170 kadar yüksek olabildiği bildirilmiştir (6).

Yenidoğan sepsisinde klinik bulgular değişken olduğu ve özgül olmadığı için tanı ve tedavide gecikme olmaktadır (7). Sepsis tedavisine hemen başlamak doğru olsa da tanısal doğruluk artmadıkça, gereksiz antibiyotik kullanımı ve ekonomik yük artmaktadır. Tanı koymada en güvenilir yöntem kan kültürüdür. Ancak uygun bir şekilde kan kültürü alınmaması, steril olmayan şartlara bağlı yalancı pozitifliğe neden olabildiği gibi, yaygın ölümcül bakteriyel enfeksiyona rağmen kan kültürü negatif olarak kalabilmektedir (5,7-9). Hastanede yatış süresini ve antibiyotik tedavi süresini kısaltmak, hastaların olabilecek en hızlı şekilde doğru tanı ve tedaviyi alabilmelerini sağlamak için yeni tanı yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır (10,11).

Bu çalışmada amacımız, yenidoğan sepsisinin erken tanısı için bazı enflamatuvar belirteçlerinin araştırılmasıdır.

1.1. YENİDOĞAN SEPSİSİ TANIMI

Yenidoğan sepsisi hayatın ilk bir ayında ortaya çıkan, bakteriyemi ile birlikte görülen sistemik bulguları anlatmak için kullanılır. Bakteriyemi sıklıkla menenjitte de yol açtığı ve sepsis ile menenjitin etyolojisi ve patogenezi benzer olduğu için genellikle her ikisi birlikte ele alınmaktadır (4).

1.1.1. Epidemiyoloji

Yenidoğan sepsis insidansı gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 1-10 iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran 1000 canlı doğumda 49-170'e kadar yükselebilmektedir (4,6,10-15). Sepsis insidansı gebelik haftası ile ters orantılıdır (16-18). Sepsis mortalitesi oranı enfeksiyon etkenine göre değişmektedir. Bu oran Gram-negatif bakteriler ve fungal enfeksiyonlarda %30'ların üstüne çıkarken, Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu sepsiste %10 civarındadır (17).

Perinatal enfeksiyon için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Yenidoğan sepsisinde tanı koymak oldukça zor olduğundan bu risk faktörlerinin önceden belirlenmesi tanıya yaklaşımda önem kazanır (14,18,19). Bu risk faktörleri anneye ve yenidoğana bağlı olarak iki başlık altında sınıflandırılabilir.

1.1.2. Anneye ait risk faktörleri (Tablo 1)

1.1.2.1. Erken membran rüptürü

Erken membran rüptürü (EMR), fetal zarların doğumun başlamasından en az bir saat önce (daha uzun haftalar ve aylar öncede olabilir) yırtılması ve amnion sıvısının dış ortama akmasıdır. Böylece fetus ve dış ortam arasındaki bariyer ortadan kalkar (20). Membranların açılmasından doğuma kadar geçen sürenin 24 saatten (hatta 18 saatten) daha uzun olması yenidoğan sepsisi için risk oluşturur (21,22).

1.1.2.2. Amniotik sıvının mikrobik invazyonu

Amniotik sıvının mikrobik invazyonu (korioamnionit) sıklıkla uzamış membran yırtılması sonucu gelişir. Yenidoğan enfeksiyon riski EMR'de %1'e, preterm yenidoğanda EMR varlığında %4-6'ya ve korioamnionitte %10'a kadar çıkmaktadır (23).

1.1.2.3. Annenin GBS ile kolonizasyonu

Grup B streptokok (GBS) enfeksiyonları, yenidoğanlarda sepsis etkenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (24). Amerika Birleşik Devletleri'nde gebe kadınların %15-40'ında vajinal, rektal veya rekto vajinal *GBS* kolonizasyonu olduğu bildirilmiştir (4,15). Ülkemizde yapılan çalışmalarda *GBS* kolonizasyonu oranı %2-7 olarak bulunmuştur (24,25). Anne ile *GBS*'nin kolonizasyonu sepsis riskini arttırırken buna prematürite, annede ateş, EMR ve korioamnionit eklenmesi bu riski oldukça artırır (26).

1.1.2.4. Annede ateş varlığı

Sepsis riski, annede ateş 37,5 °C üzerinde olduğunda 4 kat artarken 38 °C üzerine çıktığında 10 kat artmaktadır (27). Doğumdan önce veya sonra 24 saat içinde annede ateş olması, sıklıkla erken yenidoğan sepsisine neden olan *GBS* veya *Escherichia coli (E. coli)* gibi patojenlere bağlı korioamnionit, bakteriyemi veya endometrit göstergesi olabilir (5).

1.1.2.5. Annede idrar yolu enfeksiyonu ve asemptomatik bakteriüri

Annede idrar yolu enfeksiyonu, prematüre doğum veya korioamnionit riskini artırarak yenidoğan sepsis riskini de arttırmaktadır (28).

Asemptomatik bakteriüri ise prematüre doğum olasılığını arttırarak yenidoğanda enfeksiyon riskini yükseltir (29). Ayrıca annenin düşük sosyo ekonomik düzeyi, prematüre doğum, intrauterin gelişme geriliği, cinsel yolla

bulaşan hastalıkların bulunması, gebelik öncesi var olan kronik hastalıklar, genital sistem anomalileri, kötü beslenme, annede preeklampsi, HELLP (Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets) sendromu, hipertansiyon, polihidroamnios ve çoğul gebelik anneye ait diğer risk faktörleri arasında sayılmaktadır (29,30).

Tablo 1. Yenidoğan sepsisinde anneye ait risk faktörleri (8)

Risk faktörleri	Sepsis insidansı
EMR>18 saat	%1
Maternal <i>GBS</i> + EMR + prematürite	%4-7
Korioamnionit	%3-8
Korioamnionit + <i>GBS</i>	%6-20
EMR + prematürite	%4-6

1.1.3. Yenidoğana ait risk faktörleri

1.1.3.1. Prematürelilik ve düşük doğum ağırlığı

Gebelik yaşları 37 haftanın altında olan bebeklerde erken yenidoğan sepsis riski term bebeklere göre 10-15 kat artmaktadır. Bu durum, kısmen transplasental olarak anneden bebeğe geçen (İmmünglobülin G) IgG yapısında ki antikorların azlığı ile ve bebeğin immün sisteminin henüz gelişmemiş olması ile ilgilidir. Yapılan bir kohort çalışmasında doğum tartısı 1500 gr'ın altında olan 1000 canlı doğumda 5.89, 1500-2500 gr olan 1000 canlı doğumda 2.51 ve 2500 gr'ın üstünde olan 1000 canlı doğumda 0.89 oranında yenidoğan *GBS* sepsisi görülmüştür (5,15,27,29).

1.1.3.2. Postpartum yapılan girişim ve uygulamalar

Biberonla beslenmenin enfeksiyon için hazırlayıcı faktör olduğu gösterilmiştir. Endüstriyel süt ürünlerinde, anne sütünde bulunan ve Gram-negatif enterik basillere karşı lokal gastrointestinal koruyucu etkisi olan bakteriyel aglütinler ve demir bağlayıcı protein bulunmamaktadır. Ayrıca anne sütü bağışıklığı korumada rol oynayan immünglobülinler (IgA), sitokinler, makrofajlar ve lenfositler içermektedir (21,29).

Yenidoğana uygulanan steroid tedavisi veya birçok bakterinin büyümesine yol açan demir tedavisi, resüsitasyon veya invazif girişimler ile sepsis ve menenjit gelişme riski artar (12,31). Yoğun bakımda bir hemşirenin fazla sayıda bebek bakması, kontamine sıvılar (total parenteral beslenme-TPN gibi), lipid emülsiyonları da enfeksiyon riskini artırmaktadır (14,21,32).

1.1.3.3. Cinsiyet

Term erkek yenidoğanların sepsis insidansının, term kız yenidoğanlardan iki kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (8,15). Term erkek yenidoğanlarda sepsisin daha sık görülmesinin nedeni olarak X'e bağlı immün regülatör genlerde görülen mutasyonlara bağlı olabileceği belirtilmiştir (21,32).

1.1.3.4. Diğer nedenler

Metabolik hastalıklarda yenidoğan enfeksiyon gelişme riski yüksektir. Galaktozemili yenidoğanlarda bozulmuş olan nötrofil fonksiyonu Gram-negatif sepsisine zemin hazırlamaktadır (21,32). Meningomiyelosel gibi konjenital malformasyonlarda deri bütünlüğü olmadığı için, sepsis ve menenjit riski artmaktadır (32,33).

1.1.4. Sınıflandırma

Klasik olarak bulguların ortaya çıkış zamanına göre yenidoğan sepsisi ikiye ayrılmaktadır. Erken başlangıçlı sepsis yaşamın 7. gününden önce, geç başlangıçlı sepsis yaşamın 7-30. günleri arasında ortaya çıkan sepsistir (5,14,34).

Günümüzde yenidoğan sepsisinin 3. kategorisi olarak çok geç başlangıçlı sepsis terimi de kullanılmaktadır. Çok geç sepsis 30. günden sonra gelişen sepsistir (5,35,36).

1.1.5. Etiyoloji

Yenidoğan sepsisi etyolojisinde Gram-pozitif aerobik bakteriler, Gram-negatif aerobik bakteriler ve anaerob bakteriler tanımlanmıştır (Tablo 2). Erken yenidoğan sepsisine en sık neden olan patojenler *GBS* ve *E.coli*'dir. Son dönemde yenidoğan enfeksiyonlarında, özellikle *E.coli* önem kazanmaya başlamıştır. 1950'li yıllarda *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), 1960'lı yıllarda *E.coli* ve 1970'li yıllarda ise *GBS* yenidoğan sepsis ajanı olarak tanımlanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, erken sepsiste *GBS*'lerin en sık görülen patojenler arasında yer almadığı, *Klebsiella* türleri ve *Staphylococcus epidermidis*'in (*S. Epidermidis*) sık görüldüğü gösterilmiştir (13,37). *Koagülaz negatif stafilokoklar* (*KNS*) geç yenidoğan sepsisinin en sık görülen etkenidir (5,38).

Tablo 2. Yenidoğan sepsisine yol açabilen mikroorganizmalar

Gram-pozitif aerobik bakteriler	Gram-negatif aerobik bakteriler
• <i>Staphylococcus aureus</i>	• <i>Escherichia coli</i>
• <i>Koagülaz-negatif stafilokoklar</i>	• <i>Klebsiella türleri</i>
• <i>B grubu streptokoklar</i>	• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
• <i>C, A, G, D grubu streptokoklar</i>	• <i>Haemophilus influenzae</i>
• <i>Streptococcus viridans</i>	• <i>Salmonella türleri</i>
• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	• <i>Citrobakter türleri</i>
• <i>Listeria monocytogenes</i>	• <i>Gardnerella vaginalis</i>
• <i>Neisseria meningitidis</i>	• <i>Proteus türleri</i>
Anaerob bakteriler	• <i>Serratia türleri</i>
• <i>Bacteroides fragilis</i>	• <i>Shigella</i>
• <i>Clostridium perfringens</i>	Diğer
• <i>Clostridium septicum</i>	• <i>Borrelia burgdorferi</i>
• <i>Clostridium sordelli</i>	• <i>Mantarlar (candida, aspergillus)</i>
	• <i>Virüsler</i>

Erken sepsis olgularının çoğunun etkeni *GBS*'dir. Gelişmiş ülkelerde *GBS* enfeksiyonları için profilaktik antibiyotik kullanımı sonrası özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken sepsis oranı azalmıştır (39). Başka klinik komplikasyonlar olmadan sadece annenin *GBS* ile kolonizasyonu %1-5 oranında yenidoğanda sepsis riskine yol açabilir. Annedeki yoğun kolonizasyon ile yenidoğanda invazif erken hastalık gelişme riski artar (39,40). Annenin genitoüriner sisteminde bulunan patojenik bakteri intrapartum veya yenidoğan dönemin hemen başında vertikal bulaşla bebeği kolonize eder. Hamile kadınların

%5-40'ının genital veya alt gastrointestinal kanalından alınan kültürlerden *GBS* izole edilebilir. Bu kolonize kadınlardan doğan yenidoğanlarda %20-70 oranında vertikal bulaşma olabilmektedir. Yoğun bir şekilde kolonize olmuş bebeklerde de erken ve geç sepsis riski artmaktadır (41).

1.1.6. Patogenez

Sepsis; bakteri, virüs, mantar, protozoa veya riketsiya enfeksiyonlarına verilen sistemik enflamatuvar bir cevaptır. Sepsis, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) nedenlerinden biridir. Enfeksiyöz süreç ile SIRS birlikteliği sepsise işaret eder. SIRS, aşağıda belirtilen kriterlerden en az ikisinin bulunması olarak tanımlanmaktadır (15).

- Ateş veya hipotermi
- Taşikardi
- Artmış veya azalmış beyaz küre sayısı
- Takipne

Yenidoğan sepsisinin patogenezi pek çok değişkene bağlı olup intrauterin çevre, konağa ait faktörler, çevresel faktörler ve patojene ait özellikler patogeneizde rol oynar. Yenidoğanların hümmoral, fagositik ve hüccresel immünitesindeki immatürasyon sepsise yatkınlığı artırmaktadır. Ayrıca hipoksi, asidoz ve metabolik dengesizlikler yenidoğan konakçı savunmasını bozmaktadır. Bağışıklık sisteminin zayıf olması, yenidoğan sepsisini kolaylaştırıcı faktörlerin başında gelir. Mikroorganizma ile mücadele her safhada azalabilir; kemotaksis yeteneği zayıftır, adezyon, fagositoz, bakterisidal aktivite azalmaktadır (14). Yenidoğanlarda kompleman klasik ve alternatif yollarının fizyolojik hasarları yetersiz bakteriyel opsonizasyon nedenlerinden biridir (42).

T lenfositlerin sayısal azlığı yanında, B lenfositlerin plazma hücreğine dönüşümünde yetersizlik ve Ig düzeylerinde yetersizlik mevcuttur. Otuz ikinci gestasyon haftasından önce IgG'nin plasental geçişi yeterli olmamaktadır. Enflamasyon ve savunma mekanizmasında rol alan fibronektin yenidoğanlarda düşüktür. Kemik iliği nötrofil depoları kolayca tükenerek nötropeni gelişebilir. Laktoferrin ve transferrin gibi demir bağlayan antibakteriyel proteinler düşük sayıdadır. Gram-negatif bakterilere karşı opsonizasyonda rol oynayan özgül bakterisidal antikorlar IgM sınıfından olduğundan, ayrıca bu Ig'ler plasentadan geçemediğinden dolayı yenidoğanlar Gram-negatif enfeksiyonlara yatkındır (43,44).

Prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı ve erkek cinsiyet yenidoğanda en iyi bilinen perinatal risk faktörlerindendir. Yenidoğan ünitelerinde personel azlığı, personelin hijyen eğitim eksikliği (özellikle el temizliği) enfeksiyonu kolaylaştıran çevresel nedenlerdendir (14,21,32,39).

Son yıllarda kişiye ait bazı genetik faktörlerin sepsis oluşumunu kolaylaştırdığı ve sepsisin klinik olarak şiddetini etkilediği bildirilmektedir. Bu durum, morbidite ve mortalitedeki farklılıklar ile bireyler arası gen polimorfizmlerinin etkisiyle açıklanmaktadır (45,46).

Yenidoğan veya fetus 4 farklı yol ile enfekte olur:

1) Transplasental enfeksiyon: *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis* gibi bakteriler fetusa anne kan dolaşımından geçerek enfeksiyona yol açabilir. Bebeğin bu yolla enfekte olması nadir görülmektedir (47,48).

2) Assendan yol: Annenin genital yolunda kolonize olan mikroorganizmalar, rüptüre membranlar yoluyla amniyona ve fetusa ulaşarak enfeksiyona yol açabilirler (49,50).

3) Doğum sırasında ve doğum kanalından geçerken enfeksiyon: Vajinal doğum sırasında deri, mukoza, konjunktiva, nazofarenks ve orofarenks kolonize olur. Mikroorganizmanın çoğalmasını takiben üst solunum yolu veya diğer odaklardan kana invazyon gerçekleşir. Bakteriyeminin ardından enfeksiyonun metastatik odakları ortaya çıkar ve merkezi sinir sistemi, akciğer, dalak, böbrek ve kemik gibi organ tutulumu gerçekleşir (48).

4) Postnatal enfeksiyon: Doğumdan sonra hastane veya ev koşullarında göbek, deri ve mukozalardan sistemik dolaşıma geçen bakteriler enfeksiyon oluşturabilir (48).

1.1.7. Klinik bulgular

Yenidoğan sepsisinde semptom ve bulgular genellikle özgün değildir. Sepsis bulguları fazla değişken olabilir. Bazen bir sisteme özgü bulgular görülebilirken sıklıkla bir çok sisteme ait bulgular tabloya hakim olur. Sepsis; kalp, gastro intestinal sistem (GİS), hematolojik, metabolik, nörolojik ve respiratuar hastalıklarla sıklıkla karışır (5,27). Yenidoğanın aktivitesinde azalma, genel durum bozukluğu ve iyi emmeme ilk görülen bulgulardandır. En sık görülen bulgular ise yorgunluk, vücut ısısı dengesizliği, abdominal distansiyon olup, apne, konvülsiyon, hipotansiyon ve şok tehlikeli bulgularındandır (51) (Tablo 3).

Tablo 3. Yenidoğan sepsisinde klinik bulgular

GENEL BULGULAR	HEMATOLOJİK
Genel durum bozukluğu, soluk görünüm	Sarılık
Isı düzensizliği, hipotermi, ateş	Splenomegali
Ödem, hipoaktivite, beslenme güçlüğü	Peteşi, purpura, kanama
KARDİOVASKÜLER	METABOLİK
Bradikardi/taşikardi	Metabolik asidoz
Hipotansiyon	Hiperglisemi
Siyanoz	Hipoglisemi
SOLUNUM SİSTEMİ	MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ
Apne, dispne	Huzursuzluk / letarji, tremor
Hırıltı, burun kanadı solunumu	konvülsiyon
Retraksiyonlar, taşipne	Zayıf spontan hareketler, düzensiz solunum
	Fontanel kabarıklığı, tiz ağlama, hipo-hipertoni
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM	DERİ BULGULARI
Diyare, hemotokezya	Solukluk, abse
Abdominal distansiyon	Sklerema, selülit
Kusma, hiperbilüribinemi	Kutis marmoratus, omfalit
Hepatomegali, gastrik rezidü	Hiperemi, peteşi, impetigo

1.1.7.1. Isı değişiklikleri

Ateş, sepsis olan her hastada beklenen bir bulgudur. Ancak yenidoğan bebeklerde sepsis sırasında hipotermi de görülebilir, bu durum kötü prognozla ilişkilidir (52,53).

Yenidoğanlarda ateş enfeksiyon ilişkisi için şunlar söylenebilir:

- a) Term yenidoğanlarda ateşin yükselmesi oldukça nadirdir.
- b) Ateşin bir kez yüksek olması enfeksiyon göstergesi olarak kabul edilemez.
- c) Ateşin bir saat boyunca yüksek kalması enfeksiyon kaynaklı olma ihtimalini artırır.
- d) Enfeksiyona ait diğer bulgular olmadan sadece ateşin yüksek olması nadir bir bulgudur. Genellikle ateşli, enfekte yenidoğanlarda ateşle birlikte enfeksiyonla ilgili başka bulgularda bulunur. Buna rağmen belirgin bir enfeksiyon odağı görülmeyebilir.
- e) Vücut ısısı ne kadar yüksek veya düşükse, klinik önemi de o kadar fazladır (12,29).

1.1.7.2. Kardiopulmoner bulgular

Yenidoğan sepsisinde taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller dolum zamanında uzama (>3 sn), aritmiler, hipotansiyon (genelde geç ortaya çıkar) ve şok görülebilir. Respiratuvar distress sendromu (RDS), septik yenidoğanların %90'ında görülen en önemli semptomdur. Apne, takipne veya oksijen ihtiyacında artmadan mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ağır RDS bulguları olabilir. İlk 24 saatte veya özellikle 1. haftadan sonra ortaya çıkan apnede sepsis düşünülmelidir. Çekilmeler, burun kanadı solunumu ve inlemeler de sepsisi gösterebilir (16,33).

Sepsis ilerleyip septik şok tablosu geliştiğinde şuur değişikliği daha belirgin hale gelir. Taşikardi ve takipne artar, idrar çıkış hızı azalır (<1 cc/kg/saat). Septik şokun erken döneminde, sıcak şok fazında periferik nabızlar canlı, nabız aralığı genişlemiştir ve kapiller dolum zamanı kısadır (<2 sn). Şokun

ilerlemesi ile soğuk şok fazı gelişir. Bu aşamada perifer ısısı düşer ve parmak uçlarından başlayıp, şokun ilerlemesi ile proksimale doğru giderek artan soğuma görülür. Parmak uçlarında siyanoz ortaya çıkar, periferik nabızlar önce zayıflar ve sonra kaybolur (52,53).

1.1.7.3. Deri Belirtileri

Siyanoz, solukluk, peteşi, purpura ve sklerema, abse, selülit, impetigo, eritema multiforme, psödomonas enfeksiyonlarında ektima gangrenosum, *L. monocytogenes* enfeksiyonlarında da küçük pembe papüller görülebilir. Peteşiler, sepsiste erken belirti olarak kabul edilir, purpura, trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) geç dönemde ortaya çıkar. Sklerema, özgün olmayan bir bulgu olmasına rağmen sepsisin geç dönemlerinde ortaya çıkan ve prognozu kötü olan bir deri bulgusudur. Yenidoğan döneminde ani gelişen sarılıkta başka bir bulgu olmasa dahi enfeksiyonu düşünmek gerekir. Sarılığın nedeni bakteriyel endotoksinlerin karaciğere olan etkileri ve hemolizin artmasıdır. Sarılık, sepsisli hastaların yaklaşık 1/3'ünde ve özellikle üriner sistem enfeksiyonu olan yenidoğanlarda sık görülür. Birden ortaya çıkabilir veya yavaş yavaş gelişebilir. Antibiyotik tedavisinin başlaması ile birlikte sarılık azalabilir (54,55).

1.1.7.4. Gastrointestinal sistem bulguları

Batın distansiyonu, emmede zayıflık, gastrik rezidü, gaitada gizli kan, kusma, ishal ve ileus bulunabilir. Hepatomegali genelde intrauterin başlayan sepsislerde görülen bir bulgudur. Hem eritrosit yıkımına hem de bakteriyel endotoksinlere bağlı karaciğer disfonksiyonundan kaynaklanan direkt ve indirekt hiperbilirubinemi görülebilir (32).

1.1.7.5. Santral sinir sistemi bulguları

Yorgunluk, tiz sesle ağlama, konvülsiyon irritabilite, hipo veya hipertoni, huzursuzluk, fontanel bombeliği, tremor ve hiporefleksi gibi bulgular saptanabilir.

1.1.7.6. Metabolik bulgular

Metabolik asidoz ve kan glukozu regülasyon bozukluğu atakları görülebilir. Ayrıca artrit veya osteomyelit gelişenlerde ilk bulgu, ilgili ekstremitayı hareket ettirememesi veya hareket esnasında ağlama olabilir (32,33).

1.1.8. Tanı

Yenidoğan sepsisinde olgu atlanmaması ve tanının erken konulması hem bebeğin yaşatılması hem de kalıcı hasarların önlenmesi açısından önemlidir. Yenidoğanların sepsis açısından araştırılması ve tedavisine klinik bulgu ve semptomlara dayalı olarak karar verilir (27,34).

Kan kültürü yenidoğan sepsis tanısı için altın dayanak olmasına rağmen sonuçlar 48-72 saat içerisinde alınabilmekte ve tedavi için kültür sonuçları beklenirse tedavi gecikmektedir. Pek çok olguda yanlış negatif sonuç vererek tanı koymada altın standart olma niteliğini kaybetmiştir. Uygun steril şartlara uyulmadan alınan kültürlerde de yanlış pozitif sonuç alınabilmektedir (12,27).

Tanı için kullanılan testlerin hiçbirisi özgün, duyarlı ve güvenilir değildir (36). Bu nedenle en fazla üzerinde durulması gereken kriterler klinik bulgular olarak belirtilmekte ve klinisyenin bütün belirtileri, semptomları, tarama testlerini ve spesifik testleri göz önüne alarak yenidoğan sepsisi konusunda karar vermesi gerekmektedir.

1.1.8.1. Spesifik tanı testleri

1.1.8.1.1. Kùltürler

1.1.8.1.1.1. Kan kùltürü

Genel kabul gören görüŖe göre yenidoğan sepsis tanısında tek özgün dayanak bir veya daha fazla kan kùltüründe patojenin izole edilmesidir (5). Yenidoğanlarda kan kùltürü için gerekli kan volümü ve optimum kan kùltürü sayısı belirlenememiŖtir. Ancak farklı bölgelerden, antibiyotik tedavisi başlamadan alınan iki kan kùltürü ciltten kaynaklanabilecek kontaminasyonun yol açtığı karışıklığı engellemekte ve olası bakterinin saptanmasını kolaylaştırmaktadır. Arter veya venden steril bir şekilde 0.5-1 ml kan alınması önerilmektedir. Ancak bu miktarı 1-2 ml'ye çıkarmak kan kùltüründe üreme şansını artırır. Yenidoğan bebeklerin kan kùltürlerinde üremelerin %90'dan fazlası 48 saat sonunda saptanır. *L. monocytogenes*, *H.influenzae* ve mantarlar için bu süre biraz daha uzayabilmektedir. Bu yüzden erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi patojenleri modern kùltür sistemleri ile ilk 48 saat içerisinde saptanabilse bile, kùltür vasatlarında üreme olup olmadığı bir hafta takip edilmelidir. Yenidoğanlarda kan kùltürünün sepsis için duyarlılığı en iyi şartlarda %50-80'dir. Sadece bir kez kan kùltürü alındığında enfekte bebeklerin %10-15'inde etken üretilenmemektedir. Bunun yanında aralıklı bakteriyemi ve dolaşımda yoğunluğu az bakteri varlığında, kan kùltürü alınırken yetersiz miktarda kan alınması durumunda, kanın kùltürde dilüe olması ve anneye intrapartum dönemde antibiyotik tedavisi verilmesi durumunda farklı yerlerden birden fazla kan kùltür alınması önerilmektedir. Bu nedenlerle yenidoğan sepsisinde pozitif kan kùltürü tanı koydurur ancak negatif kan kùltürü sepsis tanısını devre dışı bırakıramaz. İlk 24-48 saatte olan üreme hemen hemen anlamlıdır. Fakat birden fazla mikroorganizma üremesi, çok

karşılaşılmayan bir mikroorganizma üremesi, klinikle uygun olmayan üreme ve inkübasyondan sonraki ilk 72 saatte olmayan üreme şüphesiyle karşılanmalıdır (5,15,27,39,56,57).

1.1.8.1.1.2. İdrar kültürü

Çoğunlukla geç sepsis olgularının araştırılmasında kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar yaşamın ilk 24 saatindeki sepsis araştırılmasında pek anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Fakat daha sonraki günlerde yapılan sepsis araştırılmasında kan kültürü ile ilişkili olarak, yüksek oranda pozitif bulunmuştur. İdrar torbası ile alınan idrar kontaminasyona açık olduğu için sonuçlarına fazla güvenilmemelidir. Uygun şartlarda kateter ile veya suprapubik aspirasyonla alınmış idrarlarda ise lökositlerin ve bakterilerin görülmesi üriner enfeksiyon olarak kabul edilebilir. Bu şekilde alınmış idrarda yanlış pozitif kültür riski de azalır. Ancak yaşamın ilk 72 saatinde idrar miktarı az ve bu dönemde idrar yollarına bakterilerin hematogen yayılımı seyrek olduğu için erken başlangıçlı sepsis tanısında değerli bir parametre değildir. Lökositlerin $200/\text{mm}^3$ 'den fazla oluşu ve kültürde 10.000 koloni/ml'den fazla üreme oluşu enfeksiyon olarak değerlendirilmelidir (12,19,58,59).

1.1.8.1.1.3. Trakeal aspirat kültürü

Trakeal aspirat kültür sonucunun güvenilir olabilmesi için hayatın ilk 12 saati içinde alınması gereklidir. Klinik olarak pnömonisi olup, negatif kan kültürü olan bebeklerin %44'ünde trakeal aspirat kültüründe üreme saptanmıştır. Trakeal aspiratın Gram boyaması ile bakterinin identifikasyonu da, klinik veya patolojik pnömoni ve bakteriyemi ile iyi korelidir. Bu yüzden respiratuvar yetmezlik veya pnömoni nedeniyle entübe edilen ve ventilatöre bağlanan sepsis şüpheli

yenidoğanlarda trakeal aspirat kültürü ve Gram boyaması tanıdaki doğruluğu artırmaktadır (58).

1.1.8.1.1.4. Beyin omurilik sıvısı kültürü

Klinik olarak sepsis düşünülen tüm bebeklerde lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır. Klinik bulgularla sepsis tanısının zorluğu nedeniyle sepsis şüphesi olan her bebekte antibiyotikler verilmeden önce beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi yapmak faydalıdır. Menenjitlerin %28'inde kan kültürü negatif olarak sonuçlandığından LP bu olgularda sepsis araştırmasının parçası olarak kullanılmazsa menenjitlerin %37'i atlanabilmektedir (60).

Hızlı sonuç veren testlerin (BOS'ta Gram boyama ile bakteri veya lateks aglütinasyon testi ile antijen aranması) duyarlılıkları düşüktür ve bir kısmı antibiyotik kullanımından etkilenir. Enflamatuvar sitokinlerden Tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) ve İnterlökin-6 (IL-6)'nın BOS'taki düzeyleri erken tanıya oldukça yardımcı olmasına rağmen daha çok araştırma gerektirmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile BOS'ta antijen taranması erken tanıya yardımcı olmakla birlikte pahalı bir yöntemdir (34,61-63).

1.1.8.1.1.5. Diğer kültürler

Deri ve yumuşak dokulardaki enfeksiyon odaklarından sürüntü kültür ya da biyopsi alınabilir. Eklem enfeksiyonu şüphesi varsa eklem aspirasyonu yapılabilir. Dışkı kültüründe genellikle GİS'de kolonize olmuş bakteriler üreyebildiği için kültürleri dikkatli değerlendirmek gerekmektedir. Doğumdan hemen sonra alınan mide aspirat kültürleri amnion sıvısının enfeksiyonunu gösterebilirse de yenidoğan sepsisini göstermez. Dış kulak yolu ve göbek çevresinden alınan kültürlerde üreme olması ise ancak annede olan enfeksiyonu düşündürür (14,32).

1.1.8.1.1.6. Postmortem alınan kültürler

Ölümden sonra veya otopsi sırasında alınan kültürlerin de asepsi kurallarına uygun olarak ve alınabilecek en kısa sürede alınması önemlidir. Bu kültürlerde patojen olmayan mikroorganizmaların üremesi veya anaerob bakterilerin üretilmemesi sık görülen problemlerdendir. Yaygın ölümcül enfeksiyon varlığına rağmen kan kültüründe üreme olmayabilir. Literatürde bildirilen farklı çalışmalarda postmortem kültür ve otopsilerde sepsis olduğu kanıtlanan hastaların premortem kan kültürlerindeki üreme oranının %81-82 olduğu görülmüştür (64).

1.1.8.1.2. Bakteriyel antijen tarama testleri

Grup B Streptokok, E. coli, Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae), Neisseria meningitidis, H. influenzae için bakteri hücre duvarı, kapsüler karbonhidrat antijenlerini gösteren immüno elektroforez ve lateks aglütinasyon testleri geliştirilmiştir. Bu test sonuçları kültür kadar güvenilir değildir ve yanlış pozitif sonuçlar verebilir (32,65,66). Diğer laboratuvar incelemeleri kadar sık kullanılmamaktadırlar.

1.1.8.1.3. Buffy coat incelemesi

Antikoagülan eklenmiş tüpte kanın santrifüj edilmesiyle elde edilen, plazma ile eritrositler arasında kalan buffy coat tabakasında bakterilerin görülmesi, bakteriyemi erken tanısı için önemlidir. Bunun için kapiller veya venöz yoldan alınan EDTA (ethylene diamine tetra acetic acid)'lı kan 15 dakika santrifüj edilir. Eritrositler ve plazma arasındaki ince beyaz tabaka kapiller pipet ile alınır veya bu beyaz tabaka, plazmayla birlikte başka bir tüpe alınarak tekrar 15 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılır. Buffy-coat tabakası hizasından kapiller pipet kırılarak yayma preparat hazırlanır. Buffy coat periferik yayma yapılır gibi lam

üzerine yayılır, kurutulur ve Gram, metilen mavisi veya akridin orange ile boyanır ve mikroskopta intrasellüler bakterilere bakılır. Pozitif sonuç sepsis tanısını destekler, bakterinin morfolojik ve Gram boyama özelliklerini belirler, ancak bakterinin cinsi hakkında bilgi vermez. Yenidoğan sepsislerinin yaklaşık %70’inde buffy coat testinin pozitif sonuçlandığı belirtilmiştir (12).

1.1.8.2. Nonspesifik yardımcı tanısal testler

1.1.8.2.1. Hematolojik incelemeler

1.1.8.2.1.1. Lökosit göstergeleri

Total lökosit sayısı, periferik yaymada mutlak nötrofil sayısı (MNS), immatür/total nötrofil oranı (I/T) ve immatür nötrofil sayısı sıklıkla değerlendirilen parametrelerdir (4,5).

Total lökosit sayısı; kan alınma zamanı, kan örneğinin alınma yeri (venöz, kapiller veya arteriyel), bebeğin aktivitesi ve enfeksiyon dışı durumların varlığına (periventriküler hemoraji, konvülsiyon, asfiksi gibi) göre değişebildiğinden diğer lökosit göstergeleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Otomatik sayım yapan cihazlar eritrosit öncüleri çekirdekli olan normoblastları da yanlışlıkla lökosit olarak sayabilmektedir. Pek çok çalışma yenidoğan sepsisinde total lökosit sayısının üst sınırı olarak 30.000-40.000 mm³ kabul etmesine rağmen literatürde, total lökosit sayısının değerli olduğuna dair çok az kanıt mevcuttur (84). Yapılan çalışmalarda da yenidoğan sepsisinin erken tanısı için 24 saat içerisinde seri total lökosit sayısı monitörizasyonunun daha yararlı olduğu belirtilmektedir (4,5,8,67-70).

Total lökosit sayısının <5.000-7.500 mm³ olması yenidoğan sepsisi ile korele olabilmesine rağmen, duyarlılığı %29, buna karşın özgünlüğü %91’dir (27). MNS için alt sınır doğumda 1800/mm³, 12. saatte 7.200/mm³, 72. saatte de

1800/mm³'tür. İlk 48 saat içinde nötropeni (MNS <1.500/mm³), enfeksiyon tanısı için nötrofiliden daha değerli bir parametredir, 48. saatten sonra ise hem nötropeni hem de nötrofil enfeksiyon için önemli olmaktadır (68).

İmmatür nötrofil sayısının, enfekte olmayan yenidoğanlarda artması nadir görülür. Enfeksiyona yanıt olarak kemik iliğinden genç hücrelerin perifere çıkışı artar. Fakat bu cevap genellikle gecikir. Bu nedenle sepsisin erken tanısı için kullanılmaz. Bu nedenle total immatür nötrofil sayısının artması halinde gizli bakteriyeminin daha dikkatli bir şekilde araştırılması gerekir. Total immatür nötrofil sayısı duyarlı olmamasına rağmen gerçek pozitiflik değeri yüksektir. Enfeksiyon için I/T, MNS'dan daha kullanışlıdır. I/T oranı, sağlıklı yenidoğanlarda yaşamın ilk 24. saatinde 0.16 olup, bu 60. saatte 0.12'ye düşer. Otuz ikinci hafta ve altındaki yenidoğanlarda üst sınır daha yüksektir. I/T nötrofil oranının duyarlılığı %60-90'dır (40). Total immatür nötrofil sayıları ile I/T oranının özgülüğü ise %94-100'dür (69). Yenidoğanın ağır bakteriyel enfeksiyonlarında nötrofillerde toksik granülasyon, Döhle cisimciği, vakuolizasyon gibi lökositlerde kalitatif dejeneratif değişiklikler görülebilmektedir (71).

1.1.8.2.1.2. Trombosit sayısı

Doğum ağırlığı ne olursa olsun, tüm yenidoğanlarda, ilk 10 günde trombosit sayısı 100.000/mm³, daha sonraki 3 hafta da ise 150.000/mm³ üzerindedir. Trombosit sayısının düşmesi, yenidoğan sepsisinde geç ortaya çıkan, özgün olmayan bir bulgudur. Trombositopeni ortalama 1 hafta sürer. Bakterinin Gram-negatif veya Gram-pozitif olması ile trombositopeni gelişimi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Trombositopeninin nedeni, bakteri ve bakteri ürünlerinin

trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adezyonu artırmasıdır. İmmün mekanizmalar yoluyla trombosit yıkımının artması da başka bir nedenidir. Bu olgularda DIC ve aktif kanama genellikle görülmez.

Umbilikal kateter, asfiksi, mekanik ventilasyon, mekonyum aspirasyonu, kan değişimi ve nekrotizan enterokolit (NEK) gibi sepsise yol açabilen durumlarda kültürler negatif olsa dahi tek başına trombositopeni görülebilir. Maternal trombositopeni ve kan basıncı yüksekliğinde de trombositopeni gelişebilir. Bu nedenlerden dolayı, trombosit sayımı yenidoğan sepsisi tanısında çok güvenilir değildir (12).

1.1.8.2.1.3. Akut faz göstergeleri

Enfeksiyon, travma veya hücrel hasarın sebep olduğu enflamasyon varlığında karaciğerde sitokinlerin, özellikle IL-1, IL-6 ve TNF- α aracılığı ile sentezlenen proteinlerdir. Bunlar arasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), CRP, fibrinojen, fibronektin, serum mukoproteinleri, kompleman komponentleri, haptoglobulin, PCT ve serum amiloid A (SAA) sayılabilir. Bu proteinler yaşamın çok erken dönemlerinde 4-5. gestasyon haftalarında sentez edilmeye başlanırlar. Enflamasyon olayındaki tam rolleri bilinmemekle birlikte, çoğunlukla primitif özgün olmayan savunma mekanizması olarak görülürler (72,73). Bu akut faz reaktanlarının plazma yarılanma ömürleri ve enflamasyona yanıt hızları birbirinden farklıdır. Hızlı, otomatik ve kantitatif immünoassaylerin geliştirilmesi, akut faz reaktanlarının klinikte kullanımını artırmıştır. Ancak yüksek bulunan değerlerin enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olup olmadığını tespit etmek zordur (32,74,75).

1.1.8.2.1.3.1. Eritrosit sedimentasyon hızı

Eritrosit sedimentasyon hızı, akut faz reaktanlarının serumdaki değişikliklerini yansıtan bir yöntemdir. Yenidoğanlar için mikro sedimantasyon ölçümü geliştirilmiş, yenidoğan sepsisinde kullanılan ucuz ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Yenidoğanlarda ilk 14 gündeki normal mikro sedimantasyon değerleri, bebeğin gün olarak yaşına 3 eklenmesi ile bulunur. İlk 2 haftadan sonra ise maksimum değer 10-20 mm/saat arasında değişir. Enflamasyon dışı nedenlerden etkilendiği için sepsis tanısında ESR'nin kullanımı sınırlıdır. Bakteriyel enfeksiyonlarda ESR sıklıkla artmasına rağmen bu artış geç dönemde meydana gelebileceğinden, erken tanı için kullanılması güvenilir değildir. Öte yandan, iyileşen hastalarda bile uzun süre yüksek kalabilir, bu nedenle tedavinin değerlendirilmesinde de kullanımı uygun değildir. Hemolizde yalancı pozitiflik, DIC'de ise yalancı negatiflik görülebilmekte. CRP ve I/T'den daha az hassas olmakla beraber özgüllüğü daha iyidir (21,32).

1.1.8.2.1.3.2. C-reaktif protein

Birbirine benzer 5 alt birimin bir araya gelmesiyle oluşan 120.000 dalton ağırlıklı bir glikoproteindir. Bu protein adını pnömokokun C polisakkaridi ile karşılaştığında, presipitasyon yapma özelliğinden dolayı almıştır. Akut faz proteini olan CRP en başta enfeksiyon olmak üzere yaralanma, cerrahi, travma, tümör ve doku ölümü gibi enflamatuvar veya ateş durumlarına cevap olarak karaciğerde sentezlenir. CRP üretimi için önemli uyarıcı IL-6'dır. Bunun yanında IL-1 ve TNF- α 'da CRP üretimini uyarabilir.

CRP dolaşıma bir kez girdikten sonra immün cevaba katılır, zedelenmiş hücre duvarı ile CRP-ligand komplekslerini oluşturur. Bu kompleks kompleman aktivasyonu yapar ve fagositik hücrelere bağlanır, böylece immün cevap

kuvvetlenir. Plasentadan geçmez ve yoğunluğu gestasyon yaşına göre değişmez (76).

CRP pahalı olmayan, nicel veya yarı nicel metodlarla her zaman ölçülebilen ve laboratuvarında otomatik olarak değerlendirilen bir testtir. Yenidoğan sepsisinin tanısında çok fazla kullanılır. Yenidoğanda CRP için üst limit 1 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Enfeksiyöz olayın başlamasından 4-6 saat sonra CRP salınımı başlar, 24-48 saatte zirve noktaya ulaşır ve enflamasyon gerileyince miktarı azalır. Serumdaki yarılanma ömrü 5-7 saattir. Tedavinin başlaması ile birlikte CRP düzeyleri düşmeye başlar ve bu düşüş, tedavinin seyrinin ve etkisinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. CRP'nin yenidoğan enfeksiyonunu göstermede en çok seri ölçümler sonucunda faydalı olduğu görülmüştür. Bunun için de en fazla 12-24 saat ara ile en az 2 ölçüm yapmak gerekir.

Enfeksiyon başladıktan 12-24 saat sonra ölçülen CRP'nin istatistiksel değerleri şöyledir; hassasiyet %70-93, özgüllük %41-98, pozitif öngördürücü değer %6-83, negatif öngördürücü değer %97-99'dur (4,65-73).

Spesifitedeki düşüklüğün nedenleri arasında kanıtlanmış enfeksiyon olmadan, annenin ateşli olması, EMR, fetal distres ve stresli doğum, perinatal asfiksi, intravenriküler kanama, mekonyum aspirasyon sendromu ve RDS gibi bir takım doğum öncesi enflamatuvar olaylar sayılabilir (42,77-80).

İlk 12 saat içinde ortaya çıkan erken sepsis ve bazı *GBS* enfeksiyonlarında CRP'nin yükselmediği gözlenmiştir. Bakteriyel olmayan enfeksiyonlarda CRP yüksek veya alçak bulunabilir. Yüzeysel cilt enfeksiyonları CRP yükselmesine yol açmazken, sellülit veya abselerde CRP yüksek bulunur. CRP'nin yüksek negatif öngördürücü değerine rağmen düşük pozitif öngördürücü değerinin olması

nedeniyle sepsis tanısı için tek başına kullanılmamalıdır. Ancak sepsis taraması sırasında diğer bazı testlerle birlikte kullanıldığında anlamlı olabilir.

Benitz ve arkadaşları CRP>5 mg/dl olduğunda kanıtlanmış sepsis oranının %10 olduğunu göstermişlerdir (81). Diğer yandan, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve antibiyotik tedavisinin sonlandırma kararının verilmesinde CRP daha güvenilir bir kriterdir (44,46).

1.1.8.2.1.3.3. Prokalsitonin

Prokalsitonin moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kilo dalton (kDa) olan, 116 amino asitten oluşan bir hormondur. Bu hormon, tiroid bezinde üretilen ve 32 amino asit içeren kalsitoninin öncülü olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik proteolitik enzimler aracılığı ile PCT'den üretilir. PCT ve kalsitonin, preprokalsitonin adı verilen 141 amino asit içeren peptidden sentezlenir (82,83).

Enfeksiyon sırasında salgılanan PCT'nin vücuttaki sentez yeri bilinmemektedir. Total trioidektomi yapılmış bireylerin bile ağır bir enfeksiyon durumunda yüksek miktarda PCT ürettikleri gösterilebilmiş olduğundan nöroendokrin hücreler veya akciğerlerin PCT sentez yeri ya da yerlerinden biri olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca lökositler ve monosit/makrofaj hücrelerinin de PCT'nin salgılanma yeri olacağını bildiren araştırmalar da mevcuttur. PCT'nin serumdan azalma yolu da tam anlamıyla bilinmemektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda enfeksiyon yokluğunda PCT artışı gözlenmemekte ve kan düzeyi hemofiltrasyondan etkilenmemektedir. PCT'nin muhtemelen diğer plazma proteinleri gibi proteoliz sonucu parçalandığı düşünülmektedir. PCT'nin biyolojik fonksiyonunun ne olduğu kesin olarak bilinmemektedir (84,85).

Enflamatuvar cevap sırasında ortaya çıkışı enflamasyonda bir görevinin olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalar, bakteri endotoksininin PCT'nin üretimini sağlayan en güçlü stimülatör olduğunu ortaya koymuştur. Fakat klinik çalışmalar, TNF- α , IL-6 ve IL-2'nin de PCT yapımını uyardığını göstermektedir. Sıcak çarpması, akut yanıklar, yenidoğan dönemi ve ağır travma sonrasında, bakteriyel endotoksin olmaksızın PCT'nin yükselmesi bunu desteklemektedir. Viral, otoimmün ve onkolojik hastalıklar, lokal ve sınırlı enfeksiyonlar ise PCT artışına neden olmazlar. Bu nedenle, PCT en çok bakteriyel hastalıklar ile bakteriyel olmayan hastalıkları ayırmak için kullanılmaktadır. Ayrıca ciddi sistemik enfeksiyona neden olan sepsis, bakteriyemi, menenjit, mantar enfeksiyonlarında da serum PCT düzeyi yüksek bulunmuştur (86-89). Sağlıklı bireylerde, az miktarda bakteriyel endotoksin enjekte edilmesi PCT'nin yapımını uyarır. Prokalsitonin düzeyi 2-3 saat sonra ölçülebilecek seviyeye yükselir, 6-8 saat içinde hızla artarak 12 saatte en yüksek seviyesine erişir. On iki saat süreyle de yaklaşık aynı seviyede kalır. Sonraki iki gün içerisinde ise normal seviyesine iner, yarı ömrü yaklaşık olarak 20-24 saat arasında değişmektedir (87).

Yenidoğanda ilk iki gün PCT düzeyi fizyolojik olarak yüksek saptanıp üçüncü günden sonra yetişkin düzeyi olan 0,5 ng/ml düzeyinin altına iner. Doğumda 2 ng/ml olan düzey 18-30. saatler arasında 21 ng/ml'ye çıkarak zirve yapar. Bu yüzden referans aralıkları ilk 2 gün değişiklik gösterir (88-90). Prokalsitoninin bu özellikleri nedeniyle yenidoğan döneminde hatta ilk günlerde de bakteriyel enfeksiyonların ayırımında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Klinik araştırmalarda erken (ilk 2 gün) yenidoğan bakteriyel enfeksiyonlarının belirlenmesinde PCT yanıtının duyarlılığı %92,6, özgüllüğü ise %97,5, geç

bakteriyel enfeksiyonlarda ise (3-30 gün) duyarlılığın ve özgüllüğün %100 olduğu bildirilmektedir. Yenidoğanlarda bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında PCT, CRP'den daha duyarlı olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (91).

1.1.8.2.1.3.4. Alfa-1 asit glikoprotein

Oromukoid olarak bilinen alfa-1 asid glikoprotein, nötrofiller, monositler ve lenfositler tarafından yapılır. Lenfosit cevabının azaltılması, steroid hormon bağlanması, kollajen yapımı gibi işlevleri bulunmaktadır. Yenidoğan enfeksiyonları için özgüllük ve duyarlılık değerlendirilmelerine rağmen hatalı düşük değerler saptanmıştır (32). Yanlış pozitif ve negatif sonuçların fazla olmasından dolayı sepsis tanısındaki değeri sınırlıdır. Yarı ömrünün uzun olması nedeniyle tedavi izlemindeki yeri de tartışmalıdır.

1.1.8.2.1.3.5. Fibrinojen

Fibrinojen yoğunluğu tayini enfeksiyonun erken döneminde yararlı değildir. Yaşamın ilk üç gününde de yüksek seviyede tespit edilip, duyarlılığı ve özgüllüğü düşük bulunmuştur. Kan değişimi, RDS ve DIC gibi durumlarda enfeksiyon olsa bile fibrinojen yoğunluğu düşük bulunabilir. Fibrinojen yüksekliği ESR'i de etkiler (92).

1.1.8.2.1.3.6. Haptoglobin

Haptoglobin serumdaki serbest hemoglobini (Hgb) bağlayan ve retikuloendotelial sisteme taşıyan bir proteindir. Sepsisli yenidoğanlarda haptoglobin yüksekliğine dair bilgiler bulunmasına rağmen sonuçlar tam güvenilir olmadığından yenidoğan sepsisinin erken tanısında kullanılması önerilmez.

1.1.8.2.1.3.7. Fibronektin

Yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein olan fibronektin, karaciğer ve endotelial hücrelerde yapılır. Hücre yüzeyi, ekstraselüler matriks, plazma ve diğer vücut sıvılarında bulunmaktadır. Mikrovasküler bütünlüğün korunmasında,

hemostaz ve doku iyileşmesinde görev yapar. Embriyogenezde hücre göçü, çoğalması ve farklılaşmasında etkilidir. Nötrofil ve makrofajların fagositöz gücünü artırarak ve özgün olmayan bir opsonin gibi işlev görerek immün cevaba yardımcı olur. Plazma fibronektin düzeyi gestasyon yaşına göre değişir. Gestasyon yaşı arttıkça fetustaki fibronektin düzeyi de artar ve sağlıklı term bebekte erişkin değerlerinin yanı sıra, sağlıklı preterm bebeklerde ise erişkin değerlerinin üçte birine ulaşır. Doğumdan sonra yoğunluğu artar ve bebek 2 aylık olduğunda erişkin düzeyine ulaşır. Plazma fibronektin düzeyi asfiksi, RDS ve/veya bronkopulmoner displazi olan yenidoğanlar dışında enfekte bebeklerde de azalır. Sepsisli yenidoğanlarda enflamatuvar ürünlerin retiküloendotelial sistem tarafından temizlenmesine bağlı olarak fibronektin seviyeleri düşer. Yenidoğan sepsisinin erken bir göstergesidir (29). Enfeksiyon düzeldikçe fibronektin hızlı bir şekilde artar ve 2-5 günde normal değerine döner. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda tanı değeri daha yüksektir (44).

Goldenberg ve arkadaşları, gestasyonun 23, 24 ve 30. haftalarındaki 2899 kadının servikovajinal fetal fibronektin değerlerini değerlendirmişlerdir. Servikovajinal fetal fibronektin değerinin 50 ng/ml'nin üstünde olması bakteriyel vajinozis ve histoloji korioamnionit ile ilişkili bulunmuştur. Fetal fibronektin düzeyleri pozitif olan kadınlarda yenidoğan sepsisi riskinde altı kat daha fazla artış görülmüştür (93).

1.1.8.2.1.3.8. Serum amiloid A proteini

Serum Amiloid A Proteini, sekonder amiloidazda gözlenen amiloid fibrillerin serumdaki öncül maddesi olarak kabul edilmektedir (94-97). Serum Amiloid A, büyük kısmı karaciğerde, geri kalanı da ekstra hepatic olarak makrofaj, adiposit, düz kas hücresi, endotel hücresi ve aterosklerotik lezyonlarda

sentezlenen, polimorfik apolipoprotein ailesinden, 12-14 kDa ağırlığında bir proteindir (98). Enfeksiyonlarda normal seviyesi olan 1-5 g/ml'nin en az 1000 kat üstüne çıkar (99).

Farklı yaş gruplarındaki SAA izoformlarına bakılırsa, yenidoğanda sadece SAA1'in bulunduğu ancak daha büyük çocuklarda hem SAA1'in hem de ondan daha fazla oranda SAA2'in, erişkinde ise sadece SAA2'in bulunduğu saptanmıştır (100). Yenidoğanda SAA1'in daha fazla olması, vücudun olgunluğuna bağlıdır ve yenidoğan enfeksiyonlarının tanınmasında oldukça önemlidir. İki bin yılında yayınlanan bir çalışmada, enfekte preterm yenidoğanlarda SAA seviyesi, enfekte olmayan preterm yenidoğanların olduğu kontrol grubundan fazla bulunmuştur (101).

1.1.8.2.1.4. Hücre yüzey antijenleri

Akım sitometrik cihazda hücre yüzey antijenleri belirlenebilmektedir. Akım sitometrideki yöntemsel ilerlemelere rağmen teknik, klinik rutin içinde kullanımı hala sınırlıdır. Akım sitometri ile yapılan sepsis tanısında umut verici yeni parametreler, özellikle CD64, HLA-DR'dir. Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında etkinleşen lökositlerde CD11b, CD64 ve CD69 gibi adezyon moleküllerinin sunum artışı gözlenmiştir (26,102).

Nötrofillerin mikrobiyal ürünler ile temasını izleyen birkaç dakika içerisinde sunumu belirgin olarak artabildiğinden CD11b'nin 'erken' uyarı belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (102). CD11b, β 2 integrin adezyon molekülünün alfa subunitidir (85). Duyarlılığı %96 ile 100 arasında değişirken, özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur (103). CD64 içinse bu değerlerin sırasıyla %80 ile 97 arası ve %90 olduğu bildirilmektedir (26,104). Enfeksiyon

sırasında CD11b'nin nötrofiller ve monositler üzerinde sunumu artar. Böylece fagositoz ve hücre-aracılı sitotoksiste etkinliği artar (105,106). CD11b'nin enfekte olmayan yenidoğanlara kıyasla artmış bir sunum ile erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi tanısında son derece etkili bir belirteç olduğu bildirilmiştir (103,107). CD11b'nin lenfositler üzerindeki artma süresi yaklaşık 2 saat sürer. Geniş solunum sıkıntısı varlığı gibi yenidoğan enfeksiyonlarında CD11b'nin diğer koşullarda duyarlılık ve özgüllük rolü tartışmalıdır. Etkinlik daha çok parametre ile birlikte değerlendirilerek arttırılabilir (108).

Prematüre ve term yenidoğanlarda bakteriyel enfeksiyona cevap olarak ekspresyonunda belirgin artış olan CD64'ün erken ve geç yenidoğan sepsisi tanısı için özgüllüğünün yüksek olduğu rapor edilmiştir (26). Fc gama reseptörü 1 (FcyRI) olarak bilinen CD64, yüksek çekim gücü ile monomerik IgG -tipi antikor bağlanarak fagositoz ve opsonize mikroorganizmaların hücre öldürme işleminde işlev görür (109). Monosit ve makrofajların yüzeyinde bulunur. Nötrofil yüzeyinde CD64'deki artış bakteriyel enfeksiyon istilasından sonra yaklaşık bir saatte artarak, konakçının bağışıklık tepkisinin çok erken aşamada gösterdiği kabul edilir (110). CD64 sunumundaki artış kan kültürü ile kanıtlanmış sepsisin yanı sıra, klinik sepsisli yenidoğanlarda da anlamlı bulunmuştur (111, 112).

İnsan lökosit antijeni-DR (HLA-DR), yardımcı T hücre (Th) reseptörü (TCR) için bir ligand oluşturan bir major histocompatibility complex (MHC) sınıf II hücre yüzey reseptörüdür. HLA-DR molekülleri enfeksiyona spesifik immün yanıtta merkezi bir rol oynamaktadır. Monositlerde indirgenmiş HLA-DR sunumu, enfeksiyöz komplikasyonlar ve enfeksiyon gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. T hücreleri ve elde edilen çözünür HLA-DR molekülleri ve

üzerindeki HLA-DR ekspresyonu rolü ile ilgili veriler azdır. İnsan lökosit antijenlerinin bazı hastalıklarla birlikte sıklıkla görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur. İnsan lökosit antijen molekülleri immün sistemin efektör hücrelerinden Th lenfositlerine antijen sunumu yaparak immün cevabın başlaması için ilk uyarıyı gerçekleştirir. Sınıf I HLA molekülü ile kompleks yapmış endojenik proteinlerden kaynaklanan antijeni, yüzeyinde $CD8^+$ molekülü taşıyan sitotoksik T (Tc) hücreleri tanır. Sınıf II HLA molekülü ile birlikte hücreye fagositoz veya endositoz yoluyla alınan proteinlerden kaynaklanan antijeni ise yüzeyinde $CD4^+$ molekülü bulunan Th lenfositleri tanır. T hücresinin antijeni tanıması için HLA ile kompleks oluşturmuş antijenin özgün TCR'ye bağlanması gerekmektedir. Bazı HLA moleküllerinin hastalığa karşı konakçıyı koruduğu da söylenmektedir (113).

1.1.8.2.1.5. İmmünglobulin M

Intrauterin enfeksiyonlarda kordon kanı IgM düzeyi artar. Doğum sonu yenidoğan enfeksiyonlarında da IgM artması beklenir. Fakat sepsisli yenidoğanların ancak yarısında IgM artışı saptanır. Diğer yandan viral enfeksiyonlar ve yüzeysel bakteriyel enfeksiyonlarda da IgM artışı saptanabilir. Anneden fetusa IgM plasental yol ile geçmediği için, normalde seviyesi yenidoğanda düşüktür. İmmünglobülin M'nin 20 mg/dl üstünde oluşu sepsis tanısında anlam ifade edebilmektedir (114). Ancak hassasiyetinin ve özgüllüğünün düşük olmasından dolayı yenidoğan sepsisi tanısında pek kullanılmaz.

1.1.8.2.1.6. C3

Kompleman 3 (C3), kompleman sisteminin aktivasyonu için merkezi bir rol oynar (104). Bu aktivasyon, klasik ve alternatif tamamlayıcı aktivasyon yollarının her ikisi için gereklidir. C3 eksikliği olan insanlar bakteriyel

enfeksiyona duyarlıdır (115-117). Antijen-antikor kompleksinin oluşması veya bakteriyel endotoksinlerin alternatif kompleman yolunu aktive etmesi durumunda serumda artar ve tanıda yardımcı olur (44,118).

1.1.8.2.1.7. Sitokinler

TNF- α gibi bazı sitokinler, sepsisin erken tanısı için kullanılabilir. Kaşektin olarak da bilinen TNF- α , aktive makrofajlardan, T-lenfosit ve doğal katil (NK) hücrelerinden lipopolisakkarit (LPS) uyarısı ile salgılanan enflamatuvar bir sitokindir. TNF- α 'nın özellikle son yıllarda enfeksiyonda arttığı bildirilmiştir (74,119). Buna rağmen enfekte yenidoğanların ancak %30'unda dolaşımda tespit edilebilmiştir. Bu durum, TNF- α 'nın yarı ömrünün kısa olması ve dolaşımdan çabuk kaybolması ile açıklanmıştır. Bu nedenle de sepsisli yenidoğanlarda seri kan örnekleri alınması önerilmiştir (61).

Sepsisin erken tanısı için son zamanlarda gündeme gelen bir başka önemli sitokin IL-6'dır. Yarı ömürleri nispeten kısa olan bu sitokinler kanda hızla yükselip azalırken, eriyik halindeki TNF- α reseptörleri olan sTNF-R proteinleri sepsisle aynı zamanda yükselir ve daha uzun süre kalırlar. CRP ve fibrinojen ise bilhassa IL-6'nın uyarması ile karaciğerden ikincil olarak sentezlenir. Bu nedenle yenidoğanda enfeksiyonun erken tanısı için IL-6 ve TNF- α reseptörleri araştırılmıştır. IL-6, enflamatuvar uyarıya yanıt olarak monositler, endotel hücreleri ve fibroblastlardan salınır. T lenfositleri aktive eder, B lenfositlerden antikor salınmasını uyarır ve sitotoksik T lenfositlerin farklılaşmasını artırır. IL-6 hem intrauterin hem de postnatal sepsiste artar. Amnion sıvısında IL-6 artışı korioamnionit lehine kabul edilir. Kordon kanındaki artış ise intrauterin

enfeksiyonu gösterir. Serumda CRP artışından daha önce yükselmesi beklenir (120,121).

Sepsisin erken tanısında CRP'nin duyarlılığı %45-51 arasında olduğu halde IL-6 için ise (Cut off level 100 pg/ml kabul edildiğinde) duyarlılık %83,3, özgüllüğü ise %93,3 olarak saptanmıştır. Hatta yaşamın ilk saatinde alınan örnekler bahis konusu olunca duyarlılık %100, özgüllüğü %92,3'e yükselmektedir. Bu yüzden erken örnek alındığında TNF tayininin daha az bilgi vermesi nedeni ile IL-6 tayininin sepsis erken tanısı için çok uygun olduğu belirtilmiştir.

Buck ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kan kültüründe üreme olan yenidoğanların %73'ünde, kültür negatif ancak klinik olarak sepsis tanısı konan yenidoğanların %87'sinde serum IL-6 seviyesi yüksek bulunmuştur. Hiçbir enfeksiyon belirtisi olmayan yenidoğanların %78'inde ise serum IL-6 seviyesi normal olarak saptanmıştır.

IL-1 reseptör antagonisti de bakteriyemiden 2-4 saat sonra serumda artar ve 24 saat yüksek seviyede kalır. Sepsis tanısında ki hassasiyeti %93 olarak bulunmuştur.

Çözünür IL-2 reseptörleri de sepsis tanısı için kullanılabilir, ancak tanı için hassasiyeti yüksek değildir. Buna karşılık özgüllüğünün yüksek oluşu tedaviyi sonlandırma kararını vermede faydalı olabilir (122).

Koloni stimulan faktörlerin (CSF) düzeyi; gestasyon yaşı, doğum şekli, beslenme durumu, maternal hipertansiyon, annenin steroid tedavisi ve enfeksiyon gibi çok değişik faktörlerden etkilenir. Doğumdan sonraki 7.-12. saatlerde granülosit- koloni stimulan faktör (G-CSF) düzeyi en üst seviyeye ulaşır ve

birlikte nötrofiller de zirve noktasına ulaşır. Sepsisli bebeklerde bu maksimal düzey çok daha yüksek ve erken bulunur. Bu bakımdan G-CSF'nin serum konsantrasyonu yenidoğan enfeksiyonu açısından duyarlı bir erken dönem belirteçidir (123).

1.1.8.2.1.8. Selektinler

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sepsis tanısı ve izleminde sitokinler dışında, adezyon moleküllerinin (E-selektin) ve promelatoninin rolü gösterilmiştir (111). Selektinler aktive olmamış endotel hücreleri üzerinde bulunmazlar. Fakat LPS gibi bakteriyel ürünler ve IL-1, TNF- α gibi sitokinlerle 1-4 saat içinde transkripsiyonel olarak oluşturulur. Lökositlerin endotel hücrelerine bağlanmasına aracılık eder. İn vivo olarak, akut enflamasyon alanlarında geçici olarak baskılanması saptanmıştır. Ancak kronik enflamasyon alanlarında da E-Selektin baskılanması bulunur (124). L-Selektin (CD62L), bu ailenin ilk tanımlanan üyesidir. Lökositlerde yapısal olarak bulunmakta ve endotel hücresindeki ligandı ile etkileşmektedir. Aktivasyonu izleyerek hücre yüzeyinden proteolitik mekanizma ile ayrılır. Bu ayrılmış selektin, karbonhidrata bağlanma yeteneğini devam ettirir. Daha sonra selektinin sentezi ve hücre yüzeyinde baskılanması artar. L-selektin kemik iliğinden protimosit, olgunlaşmamış timosit, doğal T ve B hücreleri, bellek hücrelerinin bir alt grubu, monosit ve nötrofiller üzerinde yapısal olarak bulunur (12).

1.1.8.3. Birleşik testler

Kültür dışında hiçbir test tek başına kullanıldığında yenidoğan sepsisi tanısında ya da bu tanının dışlanmasında yeterince hassas ve özgün olmadığı için bu testlerin birleşik şekilde kullanıldığı yöntemler gündeme gelmiştir (12). Bu

testler kullanılarak değişik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Rodwell ve arkadaşları tarafından yenidoğan sepsisinin erken tanısı için yedi parametreden oluşan (anormal lökosit, nötrofil ve omak sayısı, artmış I/T, $I/M \geq 0.3$ oranı ile lökositlerdeki dejeneratif değişiklikler ve trombositopeni) hematolojik skorlama sistemi geliştirilmiştir (125) (Tablo 4). Töllner skorlama sistemi de bu klinik skorlamalar arasındadır (Tablo 5).

Tablo 4. Rodwell Hematolojik Skarlama Sistemi (125)

PARAMETRE	ANORMAL DEĞER	SKOR
I/T nötrofil oranı	> 0.2	1
Total PMN sayısı	Düşük veya yüksek	1
I/M nötrofil oranı	≥ 0.3	1
İmmatür lökosit sayısı	Yüksek	1
Lökosit sayısı $\leq 5.000 /\text{mm}^3$ veya Doğumda $\geq 25.000 /\text{mm}^3$ (12-24 saatte $\geq 30.000 /\text{mm}^3$) (2.günden sonra $\geq 21.000 /\text{mm}^3$)	≤ 5.000 veya ≥ 250.000	1
Nötrofillerde dejeneratif değişiklikler	Vakuolizasyon, toksik granülasyon ve döhle cisimcikleri	1
Trombosit sayısı	$< 150.000/\text{mm}^3$	1

I/T: İmmatür total nötrofil oranı PMN: Polimorfonüklear nötrofiller

I/M: İmmatür nötrofil oranı

Tablo 5. Töllner sepsis skorlama sistemi (126)

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		
GİS bulgusu	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	>4 cm		
Lökosit sayısı	Normal	Lökositoz (Doğumda ≥ 25.000 /mm ³ , 12-24 saatte $\geq$ 30.000 /mm ³ , 2. günden sonra $\geq$ 21.000 /mm ³)		Lökopeni (≤ 5.000 /mm ³)
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok		Var ($<150.000\text{mm}^3$)	
Metabolik asidoz	Normal	>7.2	<7.2	

*4 puan verilir.

Töller skorlama sistemine göre; 5 puan altı (0-4) sepsis şüphesi olmayan yenidoğanları, 5-10 puan sepsis şüphesini, 10 puan ve üzeri ise olası sepsise işaret eder (126).

1.1.8.4. Radyolojik incelemeler

Sepsis şüphesi olan her bebekte akciğer röntgeni çekilmelidir. Abdominal bulguların varlığında veya üriner enfeksiyon şüphesinde batin grafisi ve abdominal ultrasonografi düşünülmelidir. Kemik grafileri, erken fazdaki kemik ve eklem enfeksiyonları için faydalı bulunmamıştır.

1.1.9. Tedavi

1.1.9.1. Antibiyotik tedavisi

Yenidoğan sepsisi şüphesinde tanıya yönelik gerekli tetkikler yapıldıktan sonra, kan kültürü ve gerekli görülen diğer kültürler alınıp hemen sonrasında tedaviye başlanmalıdır. Sepsisten şüphelenen bir yenidoğanda başlanacak antibiyotiklerin seçimi birden çok faktöre bağlıdır. Bunlar arasında yenidoğanın özellikleri, enfeksiyon bulgularının başladığı ortam (hastane veya toplum), mikroorganizma ile ilgili özellikler, antibiyotik ile ilgili özellikler ve varsa enfeksiyon odağı sayılabilir. Antibakteriyel etkisinin genişletilmesi, antibiyotiklerin sinerjistik etkilerinden yararlanılması için ikili antibiyoterapi başlanmalıdır. Tek antibiyotik kullanıldığında dirençli suşların ortaya çıkma ihtimali artar. Aynı zamanda tek antibiyotikle sağlanan bakterisidal aktivitenin daha yüksek dozlarda olması, yüksek doza bağlı toksisite riskini de arttıracaktır. Yenidoğanda böbrek ve karaciğer olgunlaşmamış olduğu için antibiyotikler özenle seçilmelidir (4,5,8).

Şüpheli vakalarda antibiyotik tedavisine hemen başlamak, tedaviye başlamamaktan daha zararsız ve uygun bir yoldur. İki veya üç günlük ampirik

antibiyotik tedavisinden sonra, kültür ve antibiyogram sonucuna göre seçilecek antibiyotikler tekrar düzenlenebilir veya tamamen kesilebilir (39).

1.1.9.2. Destek tedavisi

Yenidoğan sepsisinde antibiyoterapiye ek olarak, bağışıklık sistemi zayıf olan yenidoğanın desteklenmesi ve ortaya çıkacak tüm patolojik durumların tedavisi oldukça önemlidir. Elektrolitler, asit-baz dengesi, kan şekeri izlenmeli, intravenöz hidrasyon ve parenteral beslenme düşünülmelidir. Bazı hastalarda ventilatör desteği gerekebilir. Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması varsa sıvı kısıtlanmalıdır. Hipovolemi, hiponatremi, hipokalsemi gibi sıvı elektrolit dengesizlikleri ve hipoglisemi düzeltilmelidir. Hastanın enteral veya parenteral yolla beslenmesi devam etmelidir. Kan şekeri izlenmelidir. DIC gelişmişse taze donmuş plazma (TDP), trombosit veya eritrosit süspansiyonu desteği verilmelidir. Konvülsiyon varsa antikonvülsif tedavi uygulanıp, konvülsiyon nedeni araştırılmalıdır. Sepsis ve menenjitte kernikterus riski artacağından hiperbilirubinemi açısından bebek izlenmeli ve zamanında uygun tedavi yapılmalıdır. Yalnızca adrenal yetmezlik halinde kortikosteroid önerilmektedir (5,8,14,15).

Exchange transfüzyon ile, dolaşımdaki bakteri ve endotoksinleri ortadan kaldırılabilir veya azaltılabilir. TDP, pıhtılaşma faktörleri yanında kompleman sistemine ait komponentler ve Ig'ler de içerir. TDP'nin Graft-Versus-Host reaksiyonu, lökosit alloantijenlerine duyarlılık ve lökositlerin pulmoner sekestrasyonu gibi yan etkileri bulunmaktadır (127).

1.1.9.3. İmmünoterapi

Endojen olarak Ig sentezi yaşamın 24. haftasından sonra başladığı için erken dönemlerde sistemik enfeksiyonlardan korunma intrauterin olarak anneden

kazanılmış Ig'ler ile olmaktadır. Bu endojen koruyucu maternal IgG antikorların plasentadan geçişi ise gestasyonel olarak 32. haftadan sonra mümkün olmakta ve bu haftadan önce doğan bebeklerde Ig ve kompleman eksiklikleri ortaya çıkabilmektedir. Araştırmacılar bu popülasyonda intravenöz immünglobülin (IVIG) kullanımının yenidoğan sepsisi önleyici ve tedavi edici olabileceğini düşünmüşlerdir (128).

Yenidoğan sepsisi tedavisinde uygulanan IVIG, hem hastalıktan koruyucu hem tedavide kullanılmaktadır. IVIG'in yenidoğan sepsislerini önlemede ve tedavide etkili olduğu, ölümleri önemli ölçüde azalttığı gösterilmiş olsa da hastalıkları azaltmada yetersiz olduğunu gösteren çalışmalar daha çoktur. Prematüre bebeklerde IgG düzeyleri düşük olmasına karşın meta-analiz çalışmalarda, bu bebeklere profilaktik IVIG verilmesinin sepsis gelişimini önlemede faydalı olmadığı gösterilmiştir (128,129).

1.1.10. Korunma

Doğumdan önceki bakım şartlarının iyileştirilmesi ile prematüre doğumların azaltılması, EMR'nin önlenmesi ve daha dikkatli tedavi edilmesi, yenidoğan sepsislerinin azaltılmasında önemli katkılar sağlar. Annede koriyoamniyonitten şüphelenildiğinde doğumdan önce tedavi başlanması, erken doğumun sağlanması ve selektif intrapartum kemoproflaksi ile başta *GBS* enfeksiyonu olmak üzere ampisiline duyarlı bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda hastalık ve ölüm oranları azalmıştır. Tüm gebelerin *GBS* varlığı yönünden 35-37. gebelik haftasında taranması ile vajinal kültürlerin alınması önerilmektedir (130).

GBS pozitif kadınlara doğum eylemi başladığında veya EMR geliştiğinde intrapartum antibiyotik tedavisi verilmelidir. Kültür alınmamış kadınlarda risk faktörleri varlığında intrapartum antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (14). El

yıkama, yeterli ve uygun şekilde yapıldığında nozokomiyal enfeksiyon sıklığını azaltmada en etkili yöntemdir. Heksaklorofenli sabun solüsyonları Gram-pozitif bakterilere, çeşitli iyot preparatları ise klorheksidin Gram-negatif bakterilere karşı etkilidir.

Yenidoğan servislerine girmeden önce eller dirseklere kadar 2 dakika süreyle yıkanmalıdır. Hastadan hastaya geçerken ise 15 saniye süreyle yıkanmalıdır. Yenidoğan derisi önemli bir mekanik bariyer olduğu için düşük doğum tartılı bebekler başta olmak üzere tüm yenidoğanların cilt bakımına özen gösterilmelidir. İntravasküler kateterlerin bakımı uygun şekilde ve düzenli olarak yapılmalı, en kısa sürede kateterler çıkartılmalıdır. Yoğun bakım ünitesinde kullanılan resüsitasyon aletleri, mekanik ventilatörler ve diğer aletler dezenfeksiyon sterilizasyona uygun şekilde temizlenmelidir. Gastrointestinal kanalda patojen bakteri kolonizasyonunun önüne geçmek için erken enteral beslenmeye geçilmeli, anne sütü ile beslenme önerilmelidir. Uygun hemşire sayısı hasta oranı sağlanmalı, aşırı kalabalıktan kaçınılmalıdır (14,131).

1.2. YENİDOĞAN İMMÜN SİSTEMİ

İmmün sistem, enfeksiyöz ajanların neden olduğu hastalıklara karşı direnmeyi sağlar. İmmün sistem doğal ve edinsel immün yanıtı oluşturan bariyerler, hücreler ve çözünür molekülleri içeren ve farklı savunma mekanizmalarından oluşur (132-135).

1.2.1. Komplemanlar

Kompleman sistemi, toplam serum proteinlerinin yaklaşık %10'unu oluşturan moleküllerdir. Karaciğerde yapılır ve aktive makrofajlarda az miktarlarda sentezleyebilir. Bu sistemde çok sayıda kompleman proteini bulunur.

Kompleman proteinleri proenzimdirler ve aktif olmaları için daha önce aktiflenmiş enzimlerle proteolitik parçalanmaları gereklidir. Aktive olmuş bir enzim daha sonraki basamakta birkaç molekülü aktive eder ve etkileşim böylece artarak devam eder. Sistem kontrol edilemezse gittikçe güçlenerek biyolojik bir hasar oluşur. Normal durumlarda sistemin düzeni, özellikle enzimlerin engellenmesi ile sağlanır ve sistem kontrol altında tutulur. Komplemanın temel biyolojik işlevleri; opsonizasyon, kemotaksi ve hücre lizisidir (136-138).

1.2.1.1. Opsonizasyon

Kompleman komponentleri hedef maddeyi kaplar ve sonrasında kompleman komponentleri için reseptör taşıyan fagositik hücreler bakteriyi bağlayabilir, böylece fagositoz tetiklenmiş olur (136,137).

1.2.1.2. Kemotaksi

Polimorf lökositler ve makrofajlar, kompleman aktivasyonu sırasında aktive olan küçük kompleman fragmanları (kompleman 3a-C3a ve kompleman 5a-C5a) için özgün reseptörler taşırlar ve bu fragmanlar kemotaksiyi tetikleyerek fagositik hücrelerin aktivasyonunu sağlarlar. C5a'ın enflamasyonda diğer önemli rolü; bazofil ve mast hücrelerinden degranülasyonu sağlayarak histamin ve vazoaktif mediyatörlerin salınımına yol açmasıdır, böylece arteriollerde vazodilatasyon ve kapillerlerde geçirgenlik artışı olur, bu durum lökositlerin damarlardan enflamasyon bölgesine geçişini kolaylaştırır. C3a, mast hücrelerinde degranülasyona sebep olur. C5a'ya göre kemotaktik etkisi zayıftır, nötrofil kemotaksisinde, respiratuvar aktivasyonunda daha az etkindir (136-139).

1.2.1.3. Hedef hücre lizisi

Kompleman aktivasyonunda son basamak olan membran atak kompleksi (C5-C9), mikroorganizma gibi hedeflerin membran lipid tabakasına nüfus ederek

ozmotik parçalanmalarını sağlar. Komplemanın diğer bir işlevi immün komplekslerin klirensini sağlamasıdır. Immün kompleksler komplemana bağlanıp dolaşımdan temizlenir. Fagositler hücreler içine aldığı zararlı maddeleri enzimlerle parçalayarak yok eder. Doğal immün sistem yabancı maddeyi yok etmede yetersiz olursa edinsel immün sistem alarma geçer (137).

Kompleman fetusta en erken oluşan ve doğal immünitede etkili bir faktördür ve IgM sentezinden daha erken oluşur. Kompleman sistemini oluşturan proteinler fetusa transplasental olarak geçemezler. Fetusta kompleman sentezi 6-14. gebelik haftasında başlamakta ve terme doğru artmaktadır. Term yenidoğanda; klasik yol kompleman aktivitesinde hafif, alternatif yol kompleman aktivitesinde ise orta derecede eksiklik vardır. Termde kompleman sisteminin son basamağı olan C8 ve C9 düzeyi erişkine göre %20 daha azdır. Bu da yenidoğanlarda özellikle *E.coli* enfeksiyonlarına karşı artmış hassasiyetle sonuçlanır. Komplemanın klasik yoldan aktivasyonu için antijene özgün antikor varlığı gereklidir. Ancak prematür ve term yenidoğanlarda bu antikorlar eksik yapılır. Kompleman sistemi opsonizasyon, adezyon, viral nötralizasyon, anafilaktik ve kemotaktik etkenlerin salınması gibi etkilere sahiptir. Ancak bu etkiler yenidoğanlarda yetersizdir. Yenidoğan dönemi enfeksiyonlarında ateş ve lökositöz yanıtının düşük olmasında bu eksikliklerin rolü vardır (14).

1.2.2. Nötrofiller

Lökositler içinde kanda en yüksek oranda bulunan granüllü hücrelerdir. Profesyonel olarak fagositoz yeteneğine sahip olan bu hücreler fagosit ettikleri maddeleri granüllerinde bulunan lizozim, laktoferrin, hidrolaz, miyeloperoksidaz gibi enzimlerle parçalayıp veya öldürme işlemini gerçekleştirirler. Nötrofiller

enflamasyon bölgesine ilk ulaşan hücrelerdir. Term ve preterm yenidoğan nötrofillerinin kemotaksis, adezyon, saldırma ve de formabilite yetenekleri yetersizdir. Ancak opsonizasyon, fagositoz ve öldürme işlevleri erişkindeki gibidir. Bazı enfeksiyöz ve non enfeksiyöz stres durumlarında (RDS, hipoglisemi, mekonyum aspirasyonu) nötrofillerin Gram-negatif bakterileri fagosit etme yeteneği azalır.

Term ve preterm yenidoğanlarda doğumdan sonra dolaşan nötrofil sayısı artar, postnatal 12. saatte zirve yapar ve 22. saatte normal düzeye iner. Yenidoğanlarda çomak nötrofil sayısı %15'den azdır ve enfeksiyon veya asfiksi gibi durumlarda sayıları artar.

Yenidoğanlarda nötrofil depo havuzunun erişkindekinin %20-30'u kadar olması ve yenidoğan enfeksiyonlarında nötrofillerin hızla tükenmesi nedeniyle nötropeni kolay gelişir (14,140).

1.2.3. Monosit ve makrofajlar

Monositler periferik kanda kısa ömürlü hücrelerdir. Kandan dokulara göç eden monositler, farklılaşarak makrofajları oluşturmaktadırlar. Monosit ve makrofajlar profesyonel fagositik hücreler olup doğal bağışıklıkta önemli rol oynarlar, antikor ile kaplı bakteri ve tümör hücrelerinin yıkımı ve parçalanması gibi efektör görevleri vardır. Yabancı ve zararlı olan maddeler, reseptör ve ligand bağlanmasından sonra makrofaj içine alınır, fagozom oluşumu ve lizozom ile füzyon oluşumu sonucunda fagolizozomda parçalanır ve zararsız duruma getirilir (137).

Yenidoğan dolaşımında bulunan monosit sayısı normal düzeydedir. Ancak retiküloendotelial sistemdeki makrofaj kitlesi ve işlevi özellikle preterm

yenidoğanlarda azalmıştır. Term ve preterm yenidoğanlarda monosit göçü bozulmuştur. Buna rağmen yenidoğan monositleri erişkinde olduğu gibi mikroorganizmayı alıp öldürebilir (136).

1.2.4. Doğal öldürücü hücreler

Doğal öldürücü hücreler doğal bağışıklıkta görev alan lenfoid hücre grubudur. Yüzey molekülleri ile hedef hücreyi tanır ve öldürücü aktivite (sitotoksite) göstererek onları yok ederler. Ayrıca antikor ile kaplanmış hücreleri de öldürme özelliği vardır. NK'ların kordon kanındaki sayıları erişkin düzeyine yakındır. Ancak sitotoksik aktiviteleri ve antikor bağımlı hücre aracılığı ile oluşan sitotoksite yetenekleri erişkin kişilere göre azdır. Bu durum yenidoğanda yaygın *Herpes simpleks virüs* enfeksiyonuna ortam hazırlamaktadır (137,139,140).

1.2.5. Sitokinler ve enflamatuvar mediyatörler

Pek çok hücre tarafından salgılanan ve immün cevabı değiştirebilme yeteneğine sahip, küçük hücre sinyal protein molekülleridir. Sitokinler hücreler arası iletişimi sağlayarak, lenfosit ve immün sistemin diğer hücrelerinin efektör işlevlerini gerçekleştirmelerine olanak sağlar.

Yenidoğanda önemli sitokinler ve mediyatörler TNF- α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, platellet aktive edici faktör ve lökotrienlerdir (14). Enfeksiyona yanıt olarak bu mediyatörlerin salınımı enfeksiyonların erken tanısını koymada yardımcı bir faktördür. TNF- α , IL-6, IL-8 seviyeleri yenidoğan enflamasyonunda artar (139). IL-6 yenidoğandaki en tutarlı sitokin cevabı olarak görülmektedir (14,140).

1.2.6. Adezyon molekülleri

Adezyon molekülleri; hücre yüzeyinde yapısal olarak var olan, bazı uyarılarla hücre yüzeyinde beliren, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşmesinde rol alan membran bağımlı proteinlerdir (15).

Hücre adezyon moleküllerinin en önemli işlevleri; hücre-hücre bağlantısı, hücre hareketi ve hücreler arası haberleşme şeklinde sıralanabilir (141). Ayrıca; hücrelerin çoğalması ve göçü gibi önemli hareketlerin başlatılması, akciğerlerde doku bütünlüğünün sağlanması, endotel ve epitel hücrelerinin seçici bir bariyer oluşturması da adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (142).

Adezyon molekülleri, yapısal ve işlevsel özelliklerine göre dört gruba ayrılırlar (143):

- 1- Selektinler
- 2- İntegrinler
- 3- İmmünglobulin süper ailesi
- 4- Kaderinler

1.2.6.1. Selektinler

Selektinler; aktive endotel hücrelerinde (E) ve lökositlerde (L) ve trombositlerde (T) bulunan transmembran yapısında yüzey glikoproteinleridir. Selektinler, lökositlerin erken dönemde enflamasyon alanına lokalizasyonunda görev alırlar (144). Bulundukları hücre çeşidine göre; Lökosit (L-selektin, CD62L), endoteliyal (E-selektin) ve trombosit (P-selektin) selektin olarak isimlendirilirler (141).

L-selektin (CD62L); kemik iliğinden, protimosit, doğal T ve B hücreleri, bellek hücrelerinin bir alt grubu, monosit ve granülositler üzerinde yapısal olarak bulunurlar. L-selektin akım halindeki hücrelerin yakalanmasında en etkili rolü oynar. Nötrofillerin enflamasyon bölgesine toplanması için gerekli marjinasyonundan sorumludur. L-selektinin diğer selektinlerden farkı, hücre aktive olduktan sonra diğer selektinlerden daha hızlı bir şekilde hücre membranında yer almasıdır (141).

P-selektinler (CD62P); trombositler ve endotel hücreleri üzerinde bulunurlar ve E-selektinlerle birlikte lökositlerin endotel üzerine gevşek olarak tutunmalarını sağlarlar (145).

E-selektinler (CD62E); endotel hücre yüzeylerinde; endotoksin, TNF ya da IL-1 uyarısı sonucu eksprese edilirler. Lökositlerin gevşek olarak endotele tutunmasını sağlarlar (146)

1.2.6.2. İntegrinler

İntegrinler bir hücrenin başka bir hücreye entegre olmasını sağlayan moleküllerdir (16). Hücre dışı sinyaller aracılığı ile iletişimi sağlayan integrinler, dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup yapıştıktan sonra, enflamatuvar reaksiyonun bulunduğu alana göç etmelerinde rol alırlar. Embriyolojik gelişim, hemostazis, trombozis, yara iyileşmesi, immün ve immün olmayan savunma mekanizmaları gibi fizyolojik olaylarda hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonuna katılırlar. İntegrinler, bazı büyüme faktörlerinin reseptörüdür. Bu moleküller hücre içi etkilerini protein kinazlar aracılığıyla gerçekleştirirler (147). İntegrinler yapılarında bulundurdıkları β alt ünitelerine göre; β -1, β -2 ve β -3 integrinler olarak adlandırılmaktadırlar (148).

β -1 integrinler, en geniş grup olup lenfosit yüzeyinde aktivasyonu izleyerek 2 ile 4 hafta gibi geç bir sürede ortaya çıktıklarından, Very Late Activation Antigen (VLA) olarak da bilinirler (144).

β -2 integrinler ekspresyonları lökositlerle sınırlı olduğundan lökosit integrinleri de denir. β -2 integrinler lökosit adezyonundan ve lökositlerin, endotel veya diğer hücrelere bağlanmasından sorumludurlar ve lymphocyte function association (LFA) olarak da bilinirler. CD11a, CD11b ve CD11c adını alan α zincirleri CD18 adını alan β zincirleri ile non-kovalan olarak bağlanır. İmmünglobulin süper ailesinden hücre içi adezyon molekülleri (ICAM) ile birleşebilme özelliğinde olan β -2 integrinler; lökositlerin enflamasyon alanına göçünde, NK ve sitotoksik T (CTL) lenfositlerin hedef hücreleri öldürmesinde görev alırlar. Lökosit adezyonunda β -2 integrinlerinin oynadıkları rolü gösteren en önemli kalıtsal hastalık lökosit adezyon yetmezliği sendromu (LAD)'dur (144).

β -3 integrinler de CD61 zinciri ile bağlanan iki alt ünite tanımlanmıştır. Bunlar CD41/CD61 ve CD51/CD61'dir. CD41/CD61 dinlenme halindeki plateletlerin üzerinde bulunur ve plateletlere özgü integrindir. CD51/CD61 de platelet reseptörüdür. Ayrıca tümör hücreleri, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve lökositlerde de sunulurlar. β -3 integrinler (sitoadezinler), adezyon moleküllerinin yara yerine yapışmalarına ve kümelenmelerine olanak sağlayan yüzey reseptörlerinin eksiklikleri Glanzman trombastenisi olarak tanımlanır (148).

1.2.6.3. İmmünglobulin süper ailesi

Yapısal olarak Ig'lere benzediği için bu ad verilmiştir. Ig süper ailesinin üyeleri; morfojeniz, inflamasyon, hemostaz ve bağışıklık sırasında hücrelerin

tanınması olaylarında önemli rol oynarlar. Ig üyeleri paraziter veya viral proteinler için bir reseptör olarak da görev yapar (144).

1.2.6.4. Kaderinler

Embriyoda özgün adezyon moleküllerinin ekspresyonu, hücre göçü ve doku farklılaşması için kaderinler gereklidir. Kaderinler, morfogenezi ve diferansiyasyonu hızlandıran moleküllerdir. Embriyo henüz morula safhasındayken, blastomerler arasında bağlantının kurulması ve hücrel bütünlüğün sağlanması özellikle E-kaderin tarafından gerçekleştirilmektedir (142).

1.2.7. T ve B lenfositler

İşlevleri ve fenotipik karakteristikleri ile birbirlerinden ayrılan üç büyük lenfosit popülasyonu vardır. Bunlar; T lenfosit (hücrel immünite), B lenfosit (hümmoral immünite) ve NK hücreleridir. Antijene karşı spesifik immün cevap oluşabilmesi için, antijenin lenfositler tarafından tanınması gerekir. Antijene spesifik iki tip lenfosit reseptörü bulunmaktadır. Bunlar T lenfosit reseptörü ve B lenfosit reseptörüdür. T ve B lenfosit reseptörleri antijenin farklı bölgelerine bağlanmaktadır. B lenfosit reseptörü antijenin üç boyutlu yapısı üzerindeki belirli bölgeye (epitop) bağlanmaktadır. T lenfosit resptörü ise antijenin işlendikten sonraki 8-24 aminoasit içeren belirli lineer bölgelerine (epitop) ve MHC moleküllerine bağlanmaktadır.

Bir antijene karşı hümmoral immün cevapta B lenfositleri, hücrel immün cevapta T lenfositleri ön plandadır. Ancak antijenleri çoğuna karşı gelişen immün cevabın bütün aşamalarında T ve B lenfositleri karşılıklı etkileşim içindedirler.

Yenidoğanlarda timus hariç lenfoid dokular az gelişmiştir. Yenidoğanda T ve B lenfosit sayıları normal ancak B lenfositlerin antikor yapma yetenekleri azdır (12).

1.2.8. İmmünglobulinler

Term ve preterm yenidoğanlarda Ig ve diğer immünolojik faktörlerin yoğunluğunun azalmış, nötrofil ve diğer immün sistem hücrelerinin işlevlerinin ise yetersiz olduğu gösterilmiştir. İmmün işlevlerdeki bu eksikliklere karşın yenidoğanlardaki sistemik enfeksiyonların oranı anne ve yenidoğana ait risk faktörlerinin yokluğunda düşüktür. IgM ve IgA antikorları sağlıklı bir yenidoğanda oldukça düşük düzeydedir. IgA ergenlik döneminde erişkin düzeyine erişirken, IgM bir yaşında erişir. İmmünglobulin G (IgG) antikoru anneden fetuse intauterin 20. haftadan itibaren plasentadan aktif olarak geçmeye başlar. Term yenidoğanlarda ki IgG yoğunluğu anneninkine benzerdir.

Kord kanındaki IgG antikor özgüllüğü de annenin immünolojik yanıt yeteneğine ve daha önceki antijene maruz kalma durumuna bağlıdır. Kord kanındaki IgG seviyesi prematüre yenidoğanlarda, gestasyon haftası ile doğru orantılıdır. Anne kaynaklı IgG'nin seviyesi doğumdan sonra hızla azalmaya başlar. Bebek IgA, IgG ve IgM antikorlarını kendi yapmaya başlayıncaya kadar geçici hipogamaglobülinemi olmaktadır (12).

Yapısal ve fonksiyonel olarak IgG, 4 farklı alt gruptan oluşur ve gruplar birbirlerinden bağımsız olarak gelişimini tamamlar. Serum IgG düzeyleri 5-6 yaşından sonra erişkin düzeyine erişir. Yenidoğan; tetanoz ve difteri toksoidi gibi protein yapısındaki antijenlere (T bağımlı antijenler), T-B hücrelerinin yardımı ile spesifik antikor yapabilmesine karşın, antikor düzeyi büyük çocuklar kadar

yüksek değildir ve IgM'den IgG'ye izotip dönüşümü daha yavaştır. *H. influenza* veya pnömokokların kapsüler polisakkarit antijenleri ise, T'den bağımsız antijenlerdir ve bu antijenlere karşı antikor yanıtı 2 yaşına kadar çok zayıf olmaktadır (12,13).

Plasentadan fetusa diğer Ig'lerin geçişi olmaz. Fetus uterustaki enfeksiyona yanıt olarak IgA ve IgM antikorlarını sentezleyebilir. Yenidoğanda yeterli özgün IgG antikor varlığı tetanoz ya da *GBS* enfeksiyonu gibi kapsüllü bakterilerle oluşabilen enfeksiyonlara karşı koruma sağlar. Buna karşılık Gram-negatif enterik bakterilere özgün bakterisidal ve opsonik etkili antikorlar genellikle IgM sınıfından olduğu için *E.coli* ve diğer enterobakterilere karşı antikor aracılıklı koruma yetersizdir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mart 2014 – Haziran 2015 tarihleri arasında Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde klinik sepsis tanısıyla yatan 50 yenidoğan bebek ile sepsis şüphesi bulunmayan 50 sağlıklı yenidoğan bebekte yapıldı. Çalışmaya başlanmadan önce etik kurul kararı alındı ve ailelere çalışmaya katılmaları için gönüllü onam formu (EK-3) imzalatıldı. Çalışmaya dahil edilen yenidoğanlar için Töllner sepsis skorum formu (EK-1) ve yenidoğan hasta öykü formu (EK-2) doldurularak, hasta ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

a. Hasta grubu

Töllner sepsis skorum sistemine göre 10 ve üzerinde puan ve klinik sepsis tanısı alan, yaşamın ilk 28 günü içinde ve 37-41 gebelik haftası arasındaki term yenidoğanlar çalışmaya alındı. Her hasta için Töllner sepsis skorum formu (EK-1) ve hasta öykü formu (EK-2) dolduruldu. Töllner puanı 10 ve üzerinde olan yenidoğanlardan herhangi bir ilaç tedavisi başlanmadan önce CRP, PCT, CD64, CD62L, CD11b, HLA-DR, tam kan sayımı ve kan kültürü için servise yatış sırasında 4 ml venöz kan örneği alındı.

Ayrıca klinik sepsis tanısı; sepsis semptom ve bulgularının (ateş, hipotermi, emmeme, siyanoz, kusma, havale, apne kalp atım sayısında artma ya da azalma, dolaşım bozukluğu vb.) olması şartı ile aşağıda belirtilen kriterlerden en az 2 tanesinin mevcut olduğu hastalara konuldu.

- Töllner skoru ≥ 10 ,
- Hematolojik bulgu varlığı (lökositoz, lökopeni, trombositopeni),
- CRP ($>3,44$ mg/dl) ve/veya PCT ($>0,5$ ng/ml) yüksekliği

Bu gruplar değişik özellikleri yönünden karşılaştırıldı.

b. Kontrol grubu

Çalışmaya kontrol grubu olarak 50 sağlıklı yenidoğan dahil edildi. Sağlıklı yenidoğanlar yenidoğan sepsisinde görülen klinik belirti ve bulguların (ateş, hipotermi, emmeme, siyanoz, kusma, havale, apne, kalp atım sayısında artma ya da azalma, dolaşım bozukluğu vb.) görülmemesi, CRP, PCT belirteçlerinin düşük ve Töllner skora sistemi puanı 0-4 aralığında olması şartı ile çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı yenidoğanların göbek kordonundan veya doğum sonrası poliklinik kontrolüne gelen yenidoğanlardan venöz yoldan CRP, PCT, CD64, CD62L, CD11b, HLA-DR ve tam kan sayımı için 4 ml kan örneği alındı.

2.1. Laboratuvar incelemeleri

CRP, PCT için sarı kapaklı düz biyokimya tüpüne alınan perifer kan örnekleri 3 saat içerisinde 4000 rpm devirde 5 dakika çevrildikten sonra serumları ayrılıp, nefelometrik (Siemens Dade-Behring, BN II) yöntem ile CRP ve EDTA'lı örnekten immunoluminometrik metod ile PCT (AQT90 Flex, Bronshoj, Denmark) çalışıldı.

Akım sitometride çalışılacak olan (CD64, CD11b, CD62L ve HLA-DR) yüzey antijenleri için EDTA'lı tüpe alınan perifer kan örnekleri en fazla 6 saat içerisinde akım sitometri cihazında çalışıldı. Örnekler için 12×75 mm 2 falcon tüpü alındı, EDTA'lı tüpteki örnekler çalışmadan önce hafifçe alt üst edildi ve birinci falcon tüpüne 100µL kan örneği konuldu, bu bizim negatif kontrolümüz oldu ve bu tüpte kadran ayarı yapıldı. İkinci falcon tüpüne CD64 (FITC-Fluorescein isothiocyanate anti-human), CD11b (PerCP-peridinin chlorophyll -P anti-mouse/human) HLA-DR (APC-Allophycocyanin anti-human) ve CD62L (PE- Phycoerythrin anti-human, biolegend) 20µL monoklonal antikörleri konuldu ve hafif alt üst edilen kan örneğinden bu tüpe 100 µL konularak hafif

vortekslendi, oda ısısında karanlıkta 15-20 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 2 ml (BD FACS) lyse solüsyonu konuldu yine hafif vortekslenerek oda ısısında karanlıkta 10 dakika inkübasyondan sonra 500 xg devirde 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatantı döküldü tekrar 500 xg devirde 5 dakika santrifüj edilmek üzere 2 ml (BD) cell wash konuldu, süpernatant dökülüp dipteki pellet üzerine 0,4 ml cell wash konularak akım sitometrik (BD FACSCalibur- BD, San Jose, CA) cihazdan geçirmek için hazır hale getirildi. Her tüpte 10 000 hücre analiz edildi. İleri saçılım (Forward scatter-FSC) ve yana saçılım (Side scatter-SSC) histogramlarında hücreler büyüklük ve granüllerine göre ayrıldı. Bu histogramda monosit ve nötrofiller üzerinden yapılan kapılama ile Cell Quest software (Becton Dickinson) programı kullanılarak analiz edildi.

Tam kan sayımı için EDTA'lı tüpe alınan kan Mindray BC5380 marka cihazda 1saat içinde çalışıldı. Hgb, Hct, PLT, WBC düzeyleri değerlendirildi.

Metabolik asidozu belirlemek için heparinli kan gazı pipetlerine alınan örnekler ABL 700 model radiometer kan gazı analizöründe hemen çalışılarak sonuçlar değerlendirildi.

Kan kültürü için 1 ml kan yarım saat ara ile iki kez alındı. Kültür alınmadan önce eller yıkandı, kan alınacak bölge önce %70'lik alkol ile sonra %2'lik iyot solüsyonu ile merkezden başlayıp periferiye doğru dairesel hareketlerle silindi. İyotlu bölge kuruduktan sonra steriliteye uygun şekilde örnekler alınıp kan kültürü şişelerine konuldu ve yarım saat içerisinde mikrobiyoloji laboratuvarına iletilerek BacT/ALERT 3D cihazında çalışılarak kan kültür sonuçları geriye yönelik olarak değerlendirildi.

2.2. İstatistiksel İnceleme

Çalışmada istatistiksel analizler için SPSS 16 (Statistical, Packages for the Social Sciences 16) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U ve Anova testleri kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon, Tukey işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi, parametreler arası bağıntı için partial korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95 lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Hasta grubunun 25'i (%50) kız ve 25'i (%50) erkek, kontrol grubunun ise 24'ü (%48) kız ve 26'sı (%52) erkek olmak üzere toplam 100 olgu çalışmaya alındı.

Olguların demografik özelliklerine göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir. Hasta grubundaki olguların ortalama yaşı $12,46 \pm 7,57$ gün, kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması ise $11,70 \pm 5,68$ gün olarak bulundu.

Tablo 6. Demografik özelliklerine göre hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Hasta Grubu Ort $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ort $\pm$ SD	P
Gestasyon haftası	38,3 $\pm$ 1,22	38,48 $\pm$ 0,95	0,586
Ağırlık	2,930 $\pm$ 4,61	3,190 $\pm$ 3,76	0,321
Yaş (gün)	12,46 $\pm$ 7,57	10,24 $\pm$ 4,06	0,71
Cinsiyet			
Kız	25(%50)	24(%48)	0,780
Erkek	25(%50)	26(%52)	

Tablo 6'da görüldüğü üzere hasta ve kontrol gruplarına göre olguların gestasyon haftalarına, ağırlık, yaş ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0.05$).

Hasta ve kontrol gruplarının Töllner sepsis skorlama puan ortalamaları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının Töllner sepsis skarlama puan ortalamaları

Grup	Ort±SD	P
Hasta Grubu (n=50)	12,56±2,77	*0,001
Kontrol Grubu (n=50)	1,70±1,19	

Hasta grubunun Töllner skarlama puan ortalaması 12,56; kontrol grubunun ise 1.70 bulundu. Hasta ve kontrol grupları Töllner skor oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

Tablo 8’de ise Töllner sepsis skarlama kriterlerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımı görölmektedir.

Tablo 8. Töllner sepsis skorlaması kriterlerinin dağılımları

Parametre	Hasta Grubu n=50(%)	Kontrol Grubu n=50(%)
Deri renginde değişiklik	50 (100)	12 (24)
Periferik dolaşım bozukluğu	50 (100)	1 (2)
Respiratuar distress	31 (62)	0 (0)
Hipotoni	20 (40)	0 (0)
Sola kayma	28 (56)	0 (0)
GİS bulgusu	37 (74)	7 (14)
Hepatomegali	17 (34)	1 (2)
Lökopeni	5 (10)	0 (0)
Normal	23 (46)	25 (50)
Lökositoz	22 (44)	25 (50)
Metabolik asidoz	40 (80)	27 (54)
Trombositopeni (Trombositoz-Normal)	12 (24)	5 (10)
Bradikardi	42 (84)	5 (10)
Apne	37 (74)	0 (0)

Hasta grubunda karşılaşılan klinik bulguların sırasıyla; %100 ile deri renginde değişiklik ve periferik dolaşım bozukluğu, %84 oranı ile bradikardi %80 oranı ile metabolik asidoz, %74 oranı ile GİS bulgusu ve apne olduğu

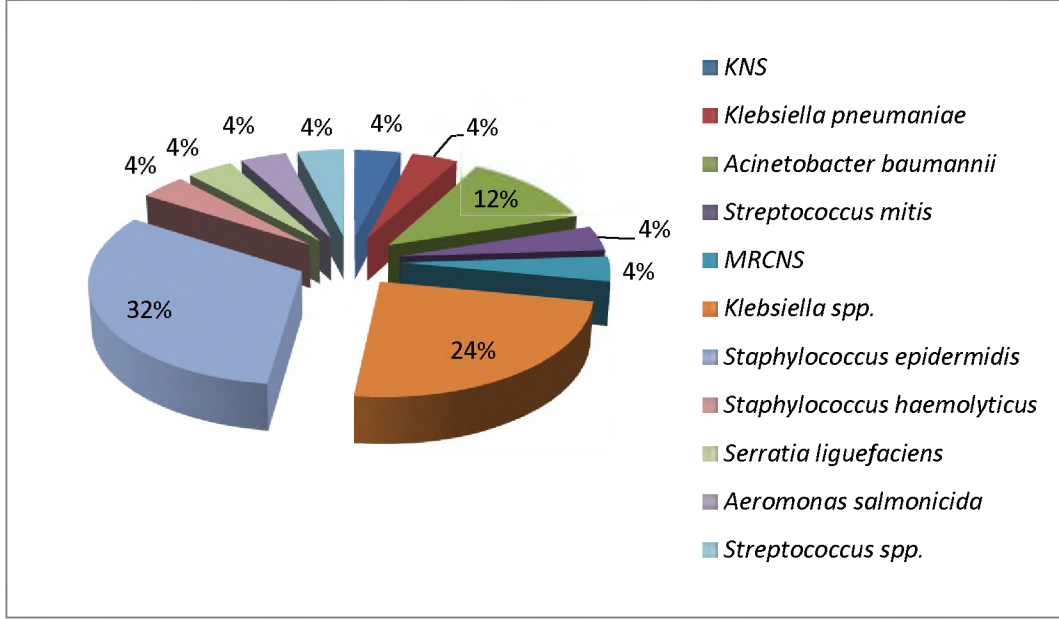
saptanmıştır. Lökopeni %10 oranı ve trombositopeni ise %24 oranı ile en az görülen bulgulardır.

Kontrol gurubunda ise en sık karşılaşılan bulgu %54 ile metabolik asidoz ve lökositoz %50 oranı ile en fazla saptanan laboratuvar bulgusu olmuştur. Apne, sola kayma, hipotoni, lökopeni klinik olarak en az rastlanılan bulgulardır.

Tablo 9. Kan kültürlerinde izole edilen bakterilerin dağılımı

Bakteri Türü	Kan Kültürü
<i>KNS</i>	1
<i>MRKNS</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1
<i>Streptococcus mitis</i>	1
<i>Streptococcus spp.</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Klebsiella spp.</i>	6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3
<i>Serratia liquefaciens</i>	1
<i>Aeromonas salmonicida</i>	1
Toplam	25

Şekil 1’de kültürde üreyen mikroorganizmaların dağılımı grafik şeklinde gösterilmiştir.



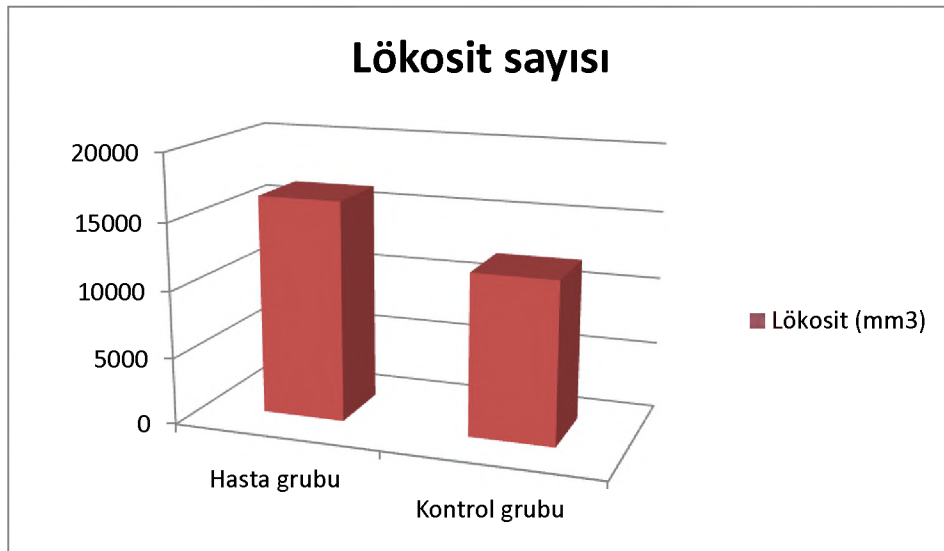
Şekil 1. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Hasta grubunda alınan kan kültürlerinin 25 (%50)'inde üreme gözlemlendi. Bir olguda *KNS*, 1 olguda *MRKNS*, *Staphylococcus epidermidis* 8 olguda, *Staphylococcus haemolyticus*, 1 olguda *Streptococcus mitis*, 1 olguda *Streptococcus spp*, 1 olguda *Klebsiella pneumoniae*, 6 olguda *Klebsiella spp*, 3 olguda *Acinetobacter baumannii*, 1 olguda *Serratia liquefaciens* 1 olguda *Aeromonas salmonicida* üredi ve toplamda *Staphylococcus* türleri 11 (%44) olguda sepsis nedeni olarak gözlemlenmiştir (Şekil 1)(Tablo 9).

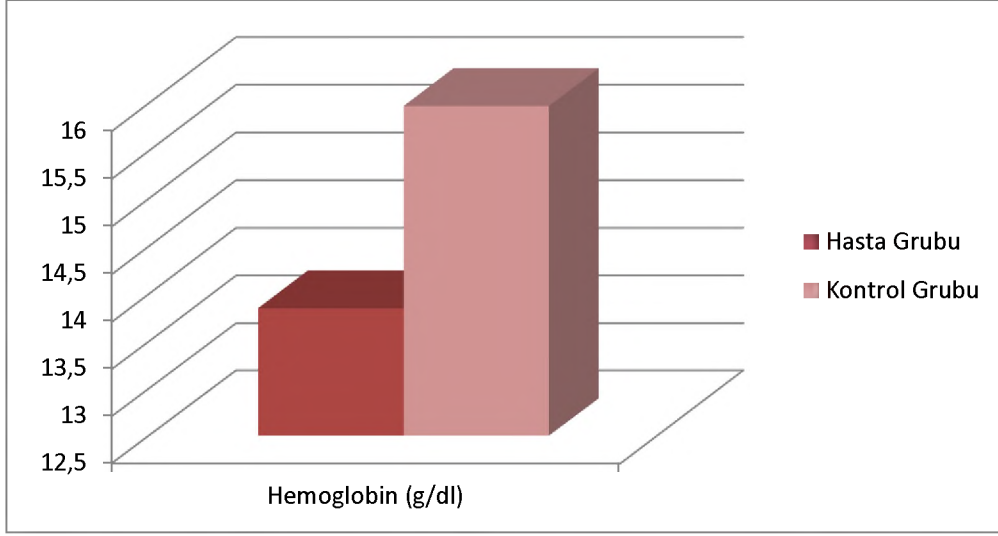
Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının hematolojik bulgularının değerlendirilmesi

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
	Ort±SD	Ort±SD	
Lökosit sayısı (mm³)	16408±8456	12065±3434	0,001
Hemoglobin (g/dl)	13,85±3,56	15,97±2,33	0,001
Hematokrit (%)	38,66±8,91	44,84±5,33	0,000
Trombosit sayısı (mm³)	271.720±179.796	243.500±78.126	0,311

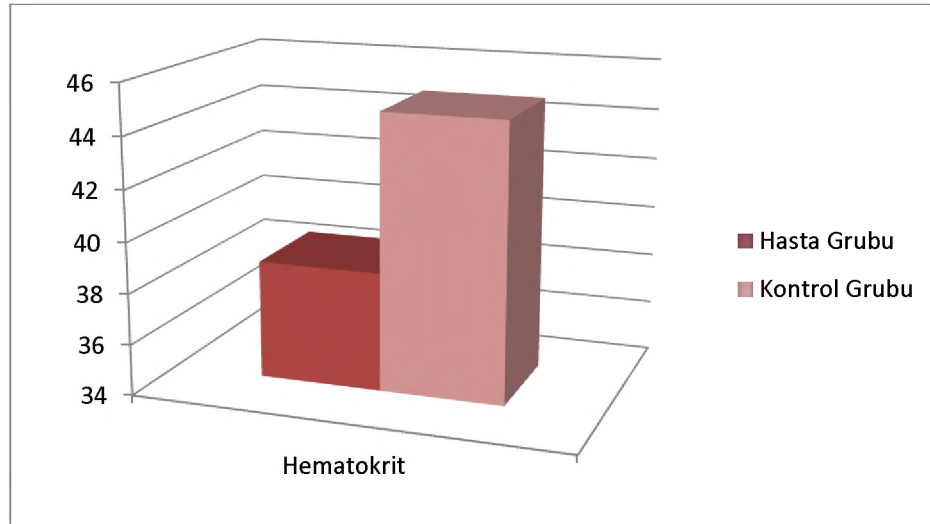
Tablo 10’da görüldüğü gibi hematolojik parametreler incelendiğinde gruplar arasında lökosit sayısı, Hgb, Hct düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark bulunmakta iken ($p<0,001$), trombosit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Lökosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin gruplara göre dağılımı Şekil 2, Şekil 3 ve Şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarının lökosit sayısı dağılımı



Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarının hemoglobin dağılımı



Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarının hematokrit dağılımı

Tablo 11’de grupların CRP ve PCT test değerlerinin karşılaştırılması görülmektedir. Hasta ve kontrol grupları arasında CRP test değerleri bakımından istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Hasta ve kontrol grupları arasında PCT test değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının CRP ve PCT test değerlerinin karşılaştırılması

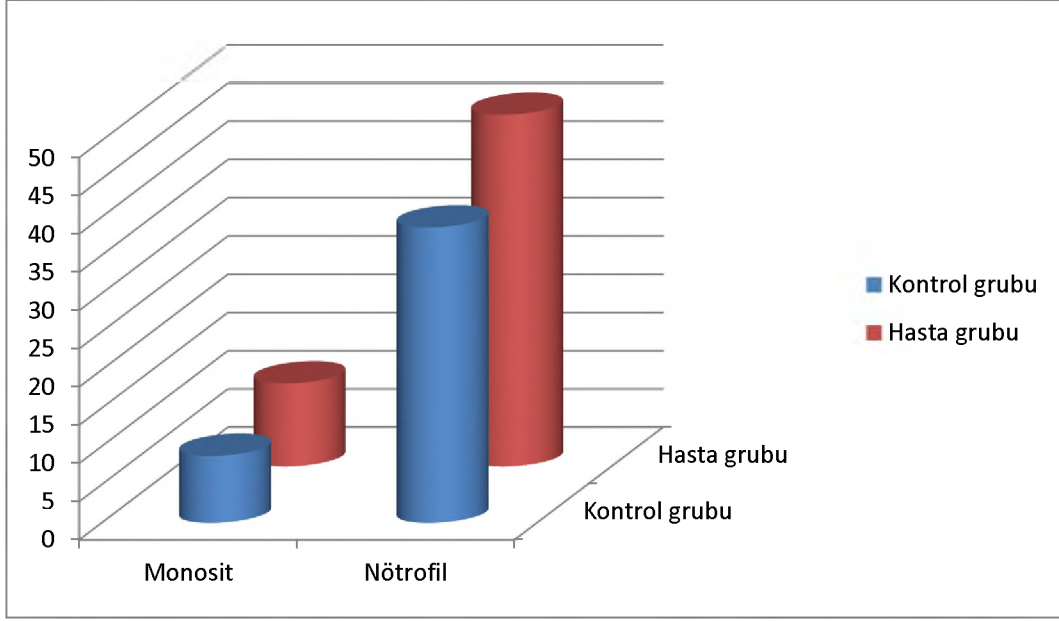
	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
	Ort±SD	Ort±SD	
CRP (mg/L)	23,32±25,88	3,44±0,00	*0,000
PCT (ng/ml)	2,77±6,28	0,11±0,10	*0,004

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının monosit ve nötrofil yüzdelerinin akım sitometri değerleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
	(Ort%)±SD	(Ort%)±SD	
Monosit	10,86±4,52	8,76±2,49	*0,005
Nötrofil	46,01±15,21	38,64±14,29	*0,014

Tablo 12’de görüldüğü üzere hasta ve kontrol grupları arasında akım sitometri cihazında monosit ve nötrofil yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Grupların monosit ve nötrofil yüzdelerinin değerlendirilmesi Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarının monosit ve nötrofil yüzdeleri

Tablo 13’de grupların monosit ve nötrofil üzerinde; CD11b, CD64, CD62L ve HLA-DR hücre yüzey antijenlerinin oranları değerlendirilmiştir.

Tablo13. Hasta ve kontrol gruplarının monosit ve nötrofil üzerinde hücre yüzey antijen oranlarının değerleri

	Hasta Grubu (Ort%)±SD	Kontrol Grubu (Ort%)±SD	P
CD11b*	80,55±19,27	64,18±20,38	0,000
CD64*	79,29±18,44	72,13±13,77	0,030
CD62L*	78,28±16,81	76,81±20,49	0,696
HLA-DR*	70,24±24,95	58,35±25,69	0,021
CD11b**	92,82±13,63	82,09±21,29	0,003
CD64**	88,56±17,04	81,98±7,68	0,015
CD62L**	93,16±8,99	95,49±7,55	0,165
HLA-DR**	42,69±45,15	3,17±3,87	0,000

*Monosit üzerinde **Nötrofil üzerinde

Hasta ve kontrol grubunda monosit üzerinde CD11b oranları arasında istatistiksel olarak belirgin fark saptanmıştır ($p<0,001$). Gruplar arasında monosit üzerinde bulunan CD64 ve HLA-DR oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p<0,05$). Monosit üzerinde CD62L oranları gruplar arasında fark gözlense de bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubu arasında nötrofil üzerinde bulunan CD11b oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,005$). Gruplar arasında nötrofil üzerinde CD64 ve HLA-DR oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Nötrofil üzerinde CD64 oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Nötrofil üzerinde CD62L oranları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 15. Hasta ve kontrol gruplarında CRP ve PCT değerlerinin birbirleri ve adezyon molekülleri ile korelasyonu

		CRP	PCT	Monosit CD11b	Monosit CD64	Monosit CD62L	Monosit HLA-DR	Nötrofil CD11b	Nötrofil CD64	Nötrofil CD62L	Nötrofil HLA-DR
CRP	r_s p		0.569 * _{0.000}	-0.005 0.965	0.003 0.976	-0.043 0.673	-0.164 0.106	0.070 0.488	0.175 0.082	-0.441 * _{0.000}	-0.081 0.424
PCT	r_s p	0.569 * _{0.000}		-0.040 0.693	0.019 0.852	-0.067 0.509	-0.197 0.051	0.054 0.599	0.117 0.248	-0.446 * _{0.000}	-0.145 0.153

* $P<0.001$.

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında CRP ile PCT arasında pozitif yönde belirgin bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.001$). Ayrıca hasta ve kontrol grubunda; CRP ile nötrofil üzerinde CD62L arasında ve PCT ile nötrofil üzerinde CD62L arasında negatif yönde belirgin bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.001$).

4.TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk bir ayında bakteriyemi ile birlikte olan sistemik bir enfeksiyondur (7). Yenidoğan sepsisi görülme sıklığı 1-8/1 000 canlı doğumdur (6). Bu dönemde enfeksiyonların klinik olarak özgün olmayan bulgularla seyretmesi, tedavideki gelişmelere rağmen ölüm oranının hala yüksek olması, sepsisin önemini arttırmaktadır (8,149,150). Kesin tanı kan kültürüyle konulmaktadır, ancak kan kültüründe tüm hastalarda üreme sağlanamaması, aynı zamanda sonuçlar için en az 24-48 saat beklemek zorunda olunması yeni ve etkili testlere ihtiyaç doğurmuştur (8,34). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Komitesi, kültürü negatif ya da kan kültürü olmayan, sepsis kliniği bulunan yenidoğanlara klinik sepsis tanımlaması yapmıştır (151).

Klinikte en fazla kullanılan yardımcı tanı yöntemlerinden birisi olan CRP; yapılan çalışmalarda yüksek tanısal değeri bildirilen PCT ve son yıllarda hücre yüzey antijenlerinin sepsis belirteci olarak kullanılabileceğinin bildirilmesi nedenleriyle bu yöntemlerin karşılaştırılacağı bir çalışmanın planlanması fikri doğmuştur.

Çalışmaya sepsis belirti ve bulguları bulunmayan 50 sağlıklı bebek ile Töllner skorlama puanı 10 puan ve üzeri olan 50 sepsisli bebek dahil edildi. Kontrol grubuna aldığımız 50 bebeğin 24'ü (%49) kız, 26'sı (%51) erkek bebektir.

Gestasyon haftası 37-40 hafta arası olan term erkek bebeklerde sepsis insidansının, term kız bebeklerden daha fazla olduğu daha önce yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (8,14). Bizim çalışmamızda sepsis saptanan olguların 25 (%50)'i kız, 25 (%50)'i erkek bebektir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak erkek cinsiyet lehine bir fark görülmemiştir.

Hasta grubunun ortalama gestasyon haftası 38.3 hafta, kontrol grubunun gestasyon haftası ise 38.48 hafta idi. Hasta grubunun ağırlık ortalaması 2.930 gr, kontrol grubunun ise 3.190 gr idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 12,46, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 11,70'ti. Çalışmamızda ağırlık, cinsiyet, gestasyon haftası ve yaş açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı.

Yenidoğanlarda kan kültürünün sepsiste pozitifliği en uygun koşullarda dahi %50-80'dir (5,8). Bizim çalışmamızda 50 hastanın 25'inde üreme olmuştur. Kültür pozitiflik oranı %50 olup, literatürle uyumlu olarak üst sınırdadır.

Yenidoğan sepsisine yol açan bakteriler farklı coğrafi bölgelerde, değişik zamanlarda farklılık göstermektedir. ABD'de ve Avrupa'da sepsis etkeni olarak en sık *GBS* izole edilmekte iken bunu Gram-negatif basiller ve daha sonra da stafilokoklar izlemektedir (5,8). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, gelişmiş ülkelerde rapor edilenlerden farklı mikroorganizmalar bildirilmiştir. *Klebsiella* türleri ve *S. epidermidis*, *KNS* ve *S. aureus* ülkemizde en sık görülen sepsis etkenleridir (14,29,37).

Bizim çalışmamızda da sepsisli yenidoğanların kültürlerinde sırasıyla c Bu sonuçlar gelişmiş ülkelere farklı, ancak ülkemizdeki çalışmalarla paralellik göstermiştir.

Sepsis tanısının konulmasında kullanılan total lökosit sayısının değeri olduğuna dair literatürde kanıt mevcuttur. Yapılan çalışmalarda sepsisin erken tanısında, seri total lökosit sayısının 24 saat içerisinde daha yararlı olduğu bildirilmektedir (4,5,34,67). Bizim çalışmamızda total lökosit sayısı açısından, hasta ve kontrol grupları arasında belirgin anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

Lökositoz ve lökopeninin yenidoğan sepsisiyle ilişkisi bulunmaktadır. Türkmen ve ark.'nın çalışmalarında lökopeni görülme sıklığı %31, lökositoz görülme sıklığı ise %9 olarak bildirilmiştir (152). Yıldız ve ark.'nın çalışmasında 47 sepsis olgusunun %16'sında lökositoz veya lökopeniye rastlanmıştır (153). Bizim çalışmamızda da çalışma grubumuzun %44'ünde lökositoz, %10'unda lökopeni görülmüştür. Bu sonuçlar literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Laboratuvar testleri yenidoğandaki enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılıkta olmadığından yenidoğanın klinik değerlendirmesinin özellikle ilk basamakta yapılması önerilmektedir. Yenidoğan sepsisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, 42 olgudan oluşan hastaların Hgb ve Hct değerleri, 40 olgudan oluşan kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (154). Yine yenidoğan sepsisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, sepsis tanısı almış 60 olgu ve sağlıklı 24 olgunun Hgb ve Hct değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda da kontrol ve hasta grubundaki Hgb ve Hct değerleri arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark bulunmuştur. Çelik ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Hgb ve Hct düzeyleri yönünden kanıtlanmış sepsis tanılı 38 olgu ve klinik sepsis tanılı 17 olgu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (155). Bu çalışmada kontrol grubunun klinik sepsis tanılı hastalardan oluşması, gruplar arasında Hgb ve Hct değerleri arasında fark bulunmamasını açıklayabildiği belirtilmiştir.

Trombosit sayısı yenidoğan sepsisi tanısı koymada çok güvenilir değildir (37,50). Ancak bu parametre diğer hematolojik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde yol gösterici olabilmektedir. Bu yüzden Töllner skorlama sisteminde bir parametre olarak kullanılmaktadır. Yenidoğan sepsisinde trombosit

özgün olmayan geç bir bulgudur. Bizim de çalışmamızda gruplar arasında trombositopeni açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç literatürde yapılan bazı çalışmalarla uyum göstermemektedir. Yenidoğan trombositopenisi; doğumsal, feto-maternal ve yenidoğan risk faktörleriyle ilişkili olabilmektedir (156). Preterm yenidoğanlarda perinatal hipoksinin trombositopeni riskini üç kat arttırdığı tespit edilmiştir (157). Bu çalışmada trombositopeni saptanan olguların %63'ünü preterm yenidoğanlar oluşturmuştur (156). Çalışmamızda preterm yenidoğanların bulunmamasının bu anlamlı farkın nedeni olabileceğini düşünmekteyiz.

Töller sepsis skorumaya sistemine göre 5 puan altı sepsis şüphesi olmayan yenidoğanları, 5-10 puan arası olası sepsis şüphesini, 10 puan ve üzeri ise olası sepsise işaret eder. Hasta grubumaya sadece 10 puan ve üzeri olan yenidoğanları, kontrol grubumaya ise Töller puanı 5 puan altı olan sepsis şüphesi olmayan yenidoğanlar alındı. Buna göre, çalışma grubunun Töller skoru ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum Töller skorumaya sisteminin güvenilir bir yöntem olduğunu kanıtlamaktadır.

CRP, yenidoğan sepsisi tanısında en çok kullanılan akut faz reaktanıdır. Enquix ve ark. 20 yenidoğanda yaptıkları bir çalışmada CRP'nin tanısall etkinliğini %89,7 bulmuştur (158). Topuzoğlu'nun yaptığı çalışmada, hasta grubunu oluşturan 42 olgudan yaklaşık %76'sında (32 olguda) CRP artışı görölmüştür (149). Saraçoğlu'nun yapmış olduğu çalışmada CRP'nin özgüllüğü %93,6 bulurken, duyarlılığı ilk ölçümlerde %81 olarak bulunmuştur (159). Bizim çalışmamızda ise hasta grubundaki 41 hastada CRP artışı görölmüş; buna göre CRP'nin %82 duyarlılığa ve %98 özgüllüğe sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Bu sonuçlar ile CRP'nin sepsis tanısında kullanılacak yararlı bir test olarak değerlendirilmiştir.

PCT, son yıllarda yenidoğan sepsisinde sık kullanılan bir akut faz reaktanı olmuştur. Bakteri endotoksininin PCT'nin üretimini sağlayan en güçlü uyaran olduğu çalışmalarda ortaya konulmuştur (86). Guibourdenche ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada PCT nin duyarlılık oranı %87 olarak bulunmuştur (160). Bizim çalışmamızda kontrol grubumuzda 50 olgudan 1'inde PCT yüksek iken, hasta grubumuzda 50 hastadan 26 hastada yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda PCT'nin duyarlılığı %52, özgüllüğü %98 olarak bulunmuştur. Duyarlılık açısından literatür ile uyumlu görünmemektedir. Çalışmamızda vaka sayısının fazla olması, 0.5 ng/ml üzerindeki değerlerin anlamlı kabul edilmesi düşük duyarlılık, yüksek özgüllük bulunmasını açıklayabilir.

Enfeksiyonlar sırasında aktif lökositlerde CD64 ve CD11b yüzey antijenlerinin sunumu artar. Nötrofillerin mikrobiyal ürünlerle temasını izleyen birkaç dakika içinde artabileceğinden CD11b'nin erken uyarı belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (15). CD64'ün hem erken hem de geç başlangıçlı sepsiste oldukça etkin bir tanı aracı olduğu belirtilmektedir (161,162).

Bakteriyel enfeksiyonlarda aktive lökositlerde CD64 yüzey antijeninin sunumu artar (26,163). Normalde CD64'ün sunumu düşüktür, enfeksiyonda ise hızlı bir şekilde aktive olur. Nötrofil uyarısı kalktığında CD64 sunumu 48 saat içinde azalır ve 7 gün içinde normal seviyelere gelir (102, 164-166). Sepsisin erken tanısında en duyarlı belirteçler olarak tanımlanan PCT, IL-6, IL-8 ve CD11b'nin, daha geç artış gösteren ve özgüllüğü yüksek CRP ve CD64 ile birlikte kullanımının da tanısal kesinliği artıracığı bildirilmektedir (114,167).

Jia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucuna göre; yenidoğan sepsis tanısında CD64'ün ek bir test olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (168). Genel ve ark. çalışma grubunu oluşturan yenidoğan sepsis tanılı 49 olgu ile kontrol grubunu oluşturan 35 sağlıklı yenidoğan olguda; nötrofil ve monosit üzerinde CD64, CD11b ve CD62L sunumundaki artış gösterilmiştir. Nötrofil ve monosit üzerinde CD11b ve CD64 sunumu karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hasta grubundaki nötrofil üzerindeki CD64 sunumu kontrol grubundan üç kat fazla bulunmuştur. Ayrıca, kültürde üreme olan ve olmayan sepsisli hastalar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (99). Hasta ve kontrol gruplarında nötrofil ve monosit üzerinde CD62L için benzer değerler bulunmuştur. Giannaki ve ark.'nın erken yenidoğan sepsisinde L-selektini değerlendirdikleri çalışmada, serum L-selektin seviyeleri düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hücre yüzey antijenlerini monosit ve nötrofiller üzerinde ayrı ayrı değerlendirdik. Hasta ve kontrol grupları monosit üzerinde CD64 için karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($P<0.05$). Yine çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında monosit düzeyde CD11b yönünden ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur ($P<0.001$). Ayrıca, hasta ve kontrol grupları arasında monosit ve nötrofil üzerinde CD62L yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma sonuçlarımız literatür ile uyumlu görünmektedir.

Gruplar karşılaştırıldığında nötrofil üzerinde CD11b, için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Yine gruplar arasında nötrofil üzerinde CD64 için istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu sonuçlar literatürle uyumlu görünmektedir.

Kanakoidi-Tsakalidou ve ark.'nın monosit üzerinde HLA-DR sunumu ile ilgili yaptığı çalışmada, 11 olgudan oluşan çalışma grubu ile 23 olgudan oluşan kontrol grubu arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur (169). Genel ve ark.'nın geç başlangıçlı yenidoğanlarda yaptığı çalışmada, monosit üzerinde HLA-DR sunumu değerlerine bakılmış ve geç başlangıçlı yenidoğan sepsis prognozu için erken belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (170).

Bizim çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları arasında monosit üzerindeki HLA-DR sunumu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürle uyumlu görünmektedir. Nötrofil üzerinde HLA-DR'yi değerlendirdiğimizde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak hasta grubu lehine belirgin anlamlı fark bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürle uyumlu görünmektedir.

Çalışmanın sonucunda enfeksiyon parametresi olarak kullanılan CRP ve PCT testlerinin yenidoğan sepsisinde de tanı koydurucu olarak kullanılabileceği gözlenmiştir. Bunun yanında; monosit ve nötrofiller üzerinde bulunan hücre yüzey antijenlerinden CD11b, CD64 ve HLA-DR'nin, CRP ve PCT düzeyleri ile korele olduğu saptanmıştır. Bu korelasyon yenidoğan sepsis tanısı alan bebeklerin klinik değerlendirilmeleri ile de paralel olduğu görülmüştür. Bu nedenle monosit ve nötrofiller üzerinde bulunan CD11b, CD64 ve HLA-DR yüzey antijenlerinin yenidoğan sepsis enfeksiyonu tanısında CRP, PCT ile birlikte değerlendirilebileceği kanaatine varılmıştır.

5. SONUÇLAR

Sepsis şüphesi nedeniyle hastaneye yatırılan, Töllner sepsis skorlama puanı 10 ve üzerinde olan ve antibiyotik tedavisi almayan 50 yenidoğan hasta grubunu, sepsis şüphesi olmayan, Töllner skorlama puanı 5'ten küçük olan 50 sağlıklı yenidoğan ise kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya alındı. Yenidoğan bebeklerde sepsis için rutin tetkiklerin yanı sıra, hasta grubunu oluşturan her olgudan kan kültürü alındı. Ayrıca tüm olguların CRP, PCT, CD64, CD11b, CD62L ve HLA-DR parametreleri değerlendirildi.

1. Hasta ve kontrol gruplarına göre olguların ağırlık, yaş, gestasyon ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
2. Hasta grubunun Töllner skorlama puan ortalaması 12.56, kontrol grubunun ise ortalaması 1.70 idi. Hasta grubunun Töllner skoru puan ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$).
3. Hasta grubunda karşılaşılan klinik bulguların sırasıyla %100 ile deri renginde değişiklik ve periferik dolaşım bozukluğu olduğu ve bunu %84 oranı ile bradikardi, %80 oranı ile metabolik asidoz, %74 oranı ile GİS bulguları ve apne takip etmekteydi. Hematolojik göstergelerden %10 oranı ile lökopeni, %24 oranı ile trombositopeni en az görülen bulguları.

Sepsis düşünülen hastaların %50'sinde üreme oldu. Sepsisli yenidoğanların kan kültürlerinin 1 olguda *KNS*, 1 olguda *MRKNS*, *Staphylococcus epidermidis* 8 olguda, *Staphylococcus haemolyticus*, 1 olguda *Streptococcus mitis*, 1 olguda *Streptococcus spp*, 1 olguda *Klebsiella pneumoniae*, 6 olguda *Klebsiella spp*, 3 olguda *Acinetobacter baumannii*, 1 olguda *Serratia liquefaciens* 1 olguda *Aeromonas salmonicida* üredi. (Tablo 9).

4. Hasta ve kontrol grupları hematolojik parametreler açısından karşılaştırıldığında, lökosit sayısı, Hgb ve Hct düzeyleri açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulunmaktaydı ($p<0.001$).
5. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında trombosit sayısı ortalaması yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
6. Hasta ve kontrol grubunun CRP ve PCT düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p<0.001$).
7. Hasta ve kontrol grubunun monosit ve nötrofil yüzdeleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0.05$).
8. Hasta ve kontrol grupları arasında monosit üzerinde CD11b sunumu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p<0.001$). Nötrofil üzerinde CD11b sunumu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).
9. Hasta ve kontrol grupları arasında monosit üzerinde CD64 sunumu değerlendirildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Nötrofil üzerinde CD64 değerlendirildiğinde, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde fark bulundu ($p<0.001$).
10. Hasta ve kontrol grupları arasında monosit ve nötrofil üzerinde CD62L değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
11. Hasta ve kontrol grupları arasında monosit üzerinde HLA-DR sunumu istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), nötrofil üzerinde değerlendirildiğinde ise ileri düzeyde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$).

6. KAYNAKLAR

1. Haque KN. Definitions of blood stream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:545-549.
2. Çelik İ, Erdeve Ö. Neonaatal sepsiste tanısal yaklaşım. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013; 56: 200-207.
3. Aksoy H, Orbay E, Akın Y, Vitrinel A. Neonatal sepsisli olguların retrospektif incelenmesi. *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 2002; 6: 18-23.
4. Polin RA, Paraviccini 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.551-557.
5. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. St. Louis: Mosby; 2004:545-561.
6. 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(Suppl 1):3-9.
7. Stoll BJ. Infections of neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2009: 794-811.
8. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 939-959.
9. Hawk M. C-reactive protein in neonatal sepsis. *Neonatal Netw* 2008; 27: 117-120.
10. Osrin B, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 217- 224.
11. Aygün C, Oran O, Portakal O. Yenidoğanlarda prokalsitonin düzeyleri ve sepsis tanısında ki yeri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46:83-89.
12. Fahri Ovalı. Bakteriel enfeksiyonlar. İçinde: Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. *Neonatalogi 1*. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 679-695.
13. Conley ME, Stiehm ER. Immuno deficiency disorders: general consideration. In: Stiehm ER(ed). *Immunologic Disorders in Infant and Children*. 4th edition. Pennsylvania; WBSaunders 1996; 201-252.
14. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17 th edition. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson H(eds). WB Saunders Company, Philadelphia, 2004: 623-640.
15. Saez Lorens X, Mc Cracken G. Perinatal Bbacterial diseases. In: Fergin R, Cherry J. Dember G (eds). *Textbook of Pediatric Infections Diseases*. Philadelphia: Saunders 2004; 929-966.
16. Önder MR., Nalbantgil I. 1997. Hücre adezyon molekülleri endotel ve fonksiyonları. Bristol-Myers Squibb.
17. Koç E. Neonatal sepsiste etyopatogenez. *Güncel Pediatri* 2005;3:108-109.
18. Guerina NG. Bacterial and fungal infections. In: Clotherty JP, Stark AR, eds. *Manuel and Care* (4th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995:271-300.

19. Türk neonatoloji derneği bülteni tamı ve tedaviprotokolleri no1.Neonatal sepsis. Türk neonatoloji Derneği Bülteni 2002; 6:5-11.
20. Scott JR, Disaina J, Hammond JB, Spellacy WN, eds. Danforth's Obstetrics and Gynecology (7th ed). 1994.
21. Ovalı F, ed. Yenidoğan Enfeksiyonları, 1.baskı. İstanbul, Medikal Yayıncılık, 2006; 109-249.
22. Çetin O, Çetin İD, Şen Cve ark.Preterm erken membran rüptürü olan gebelerin perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi. Perinatoloji Dergisi 2012; 20:49-54.
23. Gürsü HA. Yenidoğan sepsisi tanısında SAA'nın önemi ve CRP ile karşılaştırılması. ([http://www.Istanbul saglik.gov.tr/w/tez/pdf/çocuksagligi/dr-hazim-alper-gursu.pdf](http://www.Istanbul_saglik.gov.tr/w/tez/pdf/çocuksagligi/dr-hazim-alper-gursu.pdf)) (01.07.2015 tarihinde ulaşıldı).
24. Gül HC, Dede M, Avcı İY ve ark. Üçüncü trimestr hamilelerde vaginal grup B streptokok kolonizasyonu.Klimik Dergisi 2005; 18: 27-29.
25. Karaeminoğulları M, Memiş S. Üçüncü trimestr gebelerde hızlı tarama testi ile Grup B Streptokok kolonizasyonunun saptanması. Kimlik Dergisi 1992; 5: 99-100.
26. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr 2006; 18: 125-131.
27. Gerdes JS. Clinic pathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. Clin Perinatal 1991; 18:361-81.
28. Naeye RL. Causes of excessives rates of perinatal mortality in prematurity in Pregnancies complicated by maternal urinary tract infections, N. England J Med 1979; 86:759-765.
29. Edwards MS. Posnatal bacterial infections. Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant, (7th ed). St. Louis: Mosby2002; 706-718.
30. Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. J Matern Fetal Neonatal Med 2004;16 (Suppl 2): 13-16.
31. Naglie R. Infectious diseases. In: Gomella TL, ed. Lange Neonatology, 5. ed, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2004; 434-440.
32. Ovalı F. Bakteriyel enfeksiyonlar. İçinde: Dağoğlu T, Ovalı F. (Eds): Neonatoloji (2.baskı).Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007; 765-810.
33. Salem SY, Sheiner E, Zmora E, Vardi H, Shoham-Vardi I, Mazor M.Risk factors for early neonatal sepsis. Arch Gynecol obstet 2006;274:198-202.
34. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L.Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. Clin Chem 2004; 50: 279-287.
35. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG.Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. Pediatrics 2005; 116: 595-602.
36. Chacko B, Sohi I. Early onset neonatal sepsis. Indian J Pediatr 2005;72:23-26.
37. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D ve ark. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 27:63-68.
38. Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient. Curr Opin Infect Dis 2004; 17:237-241.

39. Öztürk MA. Enfeksiyon hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G (ed). Neonatoloji. Ankara, Alp Ofset: 2004, 354-383.
40. Wendel GD Jr, Leveno KJ, Sánchez PJ, Jackson GL, McIntire DD, Siegel JD. Prevention of group B streptococcal disease: Combined intrapartum and neonatal protocol. *Am J Obst Gynec* 2002; 186:618-626.
41. Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynec* 1996; 87: 188-194.
42. Edwards MS, Buffone GJ, Fuselier PA, Weeks JL, Baker CJ. Deficient classical complement pathway activity in newborn sera. *Pediatr Res* 1983; 17: 685-688.
43. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO(eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders, 1990; 601-656.
44. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FD. Infectious diseases. In: Cornelia TL(ed), *Neonatology-Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, Drugs. A Lange Clinical Manual*(2nd ed). Connecticut: Appleton and Lange 1992; 333-339.
45. Dahmer MK, Randolph A, Vitalli S, Quasney MW. Genetic polymorphisms in sepsis. *Crit CareMed* 2005; 6: 61-73.
46. Kellum JA, Angus DC. Genetic variation and risk of sepsis. *MinervaAnesthesiol* 2003; 69:245-253.
47. Cole FS, Taeusch HW, Ballard RA. Bacterial infections of the newborn. In: Avery's *Diseases of the Newborn* (7 th ed). Pennsylvania: Harcourt Brace and Co. 1991; 490-500.
48. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Clinical manifestation of transplacental intrauterine infections. In: Behrman R, Kliegman R (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders, 2004: 630-640.
49. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Saunders, Philadelphia, PA; 1983: 679-735.
50. Garland SM. Early Early onset neonatal group B streptococcus (GBS) infection: associated obstetric risk factors. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1991;31:117-8.
51. Yurdakök M. Neonatal sepsis. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 2002; 45: 85-99.
52. Lebel M, Tapiero B. Bacteremia. Sepsis and septic shock. In: Jenson HB, Baltimore RS(eds). *Pediatric Infectious Diseases*, 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002. p.279-95.
53. Butt W. Septic shock. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 601-625.
54. Belling LL, RN, NNP. Neonatal sepsis. *Pediatrics (Neonatology)*. 2006; 26: 1-27.
55. Murat Yurdakök. Yenidoğanda tromboz. *Katkı Pediatri Dergisi* 2001;22:161-169.
56. Somer A. Escherichia coli enfeksiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T(eds). *Pediatri 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 2002; 511-513.
57. Lebel MH. Neonatal meningitis. Oski FA (ed). *Principles and Practice of Pediatrics* (2nd ed). Philadelphia 1994; 525-528.

58. Tamim MM, Alesseh H, Aziz H. Analysis of the efficacy of urine culture as part of sepsis evaluation in the premature infant. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:805-809.
59. Visser VE, Hall RT. Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr* 1979; 94: 635-638.
60. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics* 1995; 95: 803-6.
61. Perkins MD, Mirret S, Reler LB. Rapid bacterial antigen detection is not clinically useful. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1486-1491.
62. Finlay FO, Witherow H, Rudd PT. Latex agglutination testing in bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 1995; 73:160-161.
63. Dulkerian SJ, Kilpatrick L, Costarino AT Jr, McCawley L, Fein J, Corcoran L, Zirin S, Harris MC. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 1995; 126(6): 872-876.
64. Squire E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal bacterial infection: Hematologic and pathologic findings in fatal and non-fatal cases. *Pediatrics* 1979; 64: 60.
65. Rabalais GP, Bronfin DR, Daum RS. Evaluation of a commercially available latex agglutination test for rapid diagnosis of group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 177-181.
66. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000; 342: 15-20.
67. Rahman S, Hameed A, Roghani MT, Ullah Z. Multidrug resistant neonatal sepsis in Peshawar-Pakistan. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87:52.
68. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979; 95: 89-98.
69. King JC Jr, Berman ED, Wright PF. Evaluation of fever in infants less than 8 weeks old. *South Med J* 1987; 80: 948-952.
70. Ceran N, Göktaş P, Ceran Ö ve ark. Gebe kadınlar ve yenidoğan bebeklerde grup B streptokok taşıyıcılığı. *Mikrobiyol Bülteni* 1999; 33: 21-27.
71. Liu CH, Lehon C. Degenerative changes in neutrophils an indicator of bacterial infection. *Pediatrics* 1984; 74: 823-827.
72. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003; 112:634-640.
73. Yücel A, Kantarcıoğlu S. Hastane kaynaklı mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2001; 32: 259-69.
74. Damas P, Carivet JL, de Groot D. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997; 25: 405-412.
75. Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 179-205.

76. DuClos T. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000;32:274-278.
77. Gerdes JS, Polin RA. Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:443-446.
78. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993; 92: 431-435.
79. Russel G, Smyth A, Cooke R. Receiver operating characteristic curves for comparison of serial neutrophil band forms and C-reactive protein in neonates at risk for infection. *Arch Dis Child* 1993;67:808-812.
80. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998; 102: E41.
81. İltir Ö. Neonatal sepsis, neonatolojide güncel sorunlar. 1. Ulusal Neonatoloji Kongresi, İstanbul 1990; 201-208.
82. Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. In: Meisner M(ed). *Biochemistry* (3th ed). Georg Thieme Verlag 2000; 1-196.
83. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999; 83:602.
84. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines invitro. *J Lab Clin Med* 1999;134:49-55.
85. Oberhoffer M, Vogelsang H, Jäger L, Reinhart K. Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content. *J Crit Care* 1999; 14: 29-33.
86. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 1-9.
87. Becker KL, Nysten ES, Cohen R, Snider RH (eds). *Principles of Bone Biology*. Academic Press Inc, 1996.
88. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86: 209-212.
89. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-573.
90. Chiase C, Pacifico L, Mancuso G, Panro A. Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge. *Infection* 1998; 26: 236-241.
91. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-1242.
92. Jean G, Antoine B, Loic P. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Ann Clin Biochem* 2002;39:130-135.
93. Fleischman J, Golde PW, Weisbort RH, Gasson JC. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor enhances phagocytosis of bacteria, by human neutrophils. *Blood* 1986;68:708-711.

94. Husby G, Natvig JD. A serum component related to non immunoglobulin amyloidprotein AS, a possible precursor of the fibrils. *J Clin Invest* 1974; 53: 1054-1061.
95. Husebekk A, Skogen B, Husby G, Marhaug G. Transformation of amyloid precursor SAA to protein AA and incorporation of amyloid fibrils in vivo. *Immunol* 1985; 21: 283-287.
96. Linke RP, Sipe JD, Pollock PS, Ignaczak TF, Glenner GG. Isolation of a low molecular weight serum component antigenicallyrelated to an amyloid fibril protein of unknown origin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 1473-1476.
97. Patel H, Fellowes R, Caade S, Woo P. Human serum amyloid A has cytokine like properties: *Scan J Immunol* 1998;48:410-418.
98. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute phase response. *Biochem J* 1998; 334: 489-503
99. Laurenti F, Fassi F, Campi E, Ceri E, Ligi L, Donato AI, et al. Originale significato delle proteine “maqqiari” della fase acuta. *Aggiornamenti in neonatologia* 1996; 4: 173-193.
100. Bruun CF, Sanchez JC, Hochstrasser DF, Marhaug G, Husby G. A two-dimensionalelectrophoretic study of serum amyloid A and C-reactive protein in infants andchildren. *Electrophoresis* 1998; 19: 776-781.
101. Pizzini C, Muscop M, Plebani M, Fanos V. C-reactive protein and serum amyloid A protein in neonatal infections. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 229-235.
102. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 223-227.
103. Nupponen I, Andersson S, Järvenpää AL, Kautiainen H, Repo H. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2001;108:E12.
104. Bhandari V, Wang C, Rinder C, Rinder H. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker. *Pediatrics* 2008;12:129-134.
105. Solovjov DA, Pluskota E, Plow EF. Distinct roles for the alpha and beta subunits in the functions of integrin alphaMbeta2. *J Biol Chem* 2005; 280: 1336-1345.
106. Arnaout MA, 3rd Todd RF, Dana N, Melamed J, Schlossman SF, Colten HR. Inhibition of phagocytosis of complement C3- or immunoglobulin G-coated particles and of C3bi binding by monoclonal antibodies to a monocyte-granulocyte membrane glycoprotein (Mo1). *J Clin Invest* 1983;72: 171-179.
107. Genel F, Atlihan F, Gulez N, et al. Evaluation of adhesion molecules CD64, CD11b and CD62L in neutrophils and monocytes of peripheral blood for early diagnosis of neonatal infection. *World J Pediatr* 2012;8: 72-75.
108. Turunen R, Vaarala O, Nupponen I et al. Activation of T cells in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Neonatology* 2009; 96: 248-258.
109. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors: old friends and new family members. *Immunity* 2006; 24: 19-28.

110. Van der Meer W, Pickkers P, Scott CS, van der Hoeven JG, Gunnewiek JK. Hematological indices, inflammatory markers and neutrophil CD64 expression: comparative trends during experimental human endotoxemia. *J Endotoxin Res* 2007; 13: 94-100.
111. Dilli D, Oğuz ŞS, Dilmen U, Köker MY, Kızılgün M. Predictive values of neutrophil CD64 expression compared with interleukin-6 and C-reactive protein in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal* 2010; 24: 363-370.
112. Choo YK, Cho HS, Seo IB, Lee HS. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64 and C-reactive protein as a single test for the early detection of neonatal sepsis. *Korean J Pediatr* 2012; 55: 11-17.
113. Ditschkowski M, Kreuzfelder E, Rebmann V, Ferencik S, Majetschak M, Schmid EN et al. HLA-DR expression and soluble HLA-DR levels in septic patients after trauma. *Ann Surg* 1999; 229: 246-54.
114. Rodwell R, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 112: 767-791.
115. Sahu A, Lambris JD. Structure and biology of complement protein C3, a connecting link between innate and acquired immunity. *Immunol Rev* 2001; 180: 35-48.
116. Lachmann P. Genetics of the complement system *J Med Genet* 1975; 12: 3727.
117. Matsuyama W, Nakagawa M, Takashima H, Muranaga F, Sano Y, Osame M. Molecular analysis of hereditary deficiency of the third component of complement (C3) in two sisters. *Intern Med* 2001; 40: 1254-1258.
118. Behrman RE (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 1th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.
119. Silveira RC, Procianny RS. Evaluation of IL-6, TNF-alpha and IL-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 647- 650.
120. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 129: 574-580.
121. De Bont ES, Martens A, van Raan J, et al. Tumor necrosis factor-alpha interleukin 1-beta and interleukin-6 plasma levels neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1993; 33: 380-383.
122. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, et al. Diagnosis of late-onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule and C-reactive protein in preterm very low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1997; 77: F221-227.
123. Shimada M, Minato M, Takada M, Takahashi S, Harada K. Plasma concentration of granulocyte colony stimulating factor in neonates. *Acta Paediatr* 1996; 85: 351-355.
124. Mulvihill NT, Foley JB, Crean P, Walsh M. Prediction of cardio vascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J* 2002; 23: 1569-1574.
125. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 112: 761-767.
126. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn: clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr* 1982; 138: 331-337.

127. Yoder MC, Polin RA. Immunotherapy of neonatal septicemia. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:268-286.
128. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD001239.
129. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD001090.
130. Lockwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 675-687.
131. Platt JS, O'Brien WF. Group B Streptococcus: prevention of early onset neonatal sepsis. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:191-196.
132. Primary immune deficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol* 1997;109 (Suppl 1):1-28.
133. Stiehm ER, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulins in health and disease; a survey. *Pediatrics* 1996; 37: 715-727.
134. Paul ME, Shearer WT. The child who has recurrent infection. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999; 19:423-436.
135. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunodeficiency disorders: general considerations. In: Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA (eds). *Immunologic Disorders in Infant and Children*. 5th edition Elsevier Saunders Company, Pennsylvania, 2004; p.652-684.
136. Düzgün N. İmmün sistemin tanıtımı. (https://personel.omu.edu.tr/docs/ders_dokumanlari/1329_1307_305.pdf) (05.07.2015 tarihinde ulaşıldı).
137. Abbas AK, Lichtman AH. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B Saunders Co, Updated edition 2006-2007.
138. D Male, J Brostoff, DB Roth, I Roitt. *Immunology*, 7th edition, Philadelphia, Elsevier Mosby, 2006.
139. Altınışık M. Kompleman Sistemin tanıtımı. (<http://www.google.com.tr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CBsQFjAAahUKEwiAkoTWs9HGahXBhiwKHamVC3A&url=http%3A%2F%2Fwww.mustafaaltinisik.org.uk%2FsKomplemanSistemi.ppt&ei=LCugVYDMA8GNsgGpq66ABw&usg=AFQjCNF94YfUsLKM-TL9F4Aiwopeu8A3Q&bvm=bv.97653015,d.bGg>) (03.07.2015 tarihinde ulaşıldı).
140. Çoban A. Yenidoğan enfeksiyonları. *Pediatrici*, 3.Baskı. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler), 2002: 431-444.
141. Saygılı Ö., Gültekin F. 1999. Hücre adezyon molekülleri. *T. Klinik Tıp Bilimleri*.19, 362–365.
142. Ergüler G., Demir N., Demir R. 2002. Adezyon moleküllerinin yapısal özellikleri ve fonksiyonları., *T. Klin. J. Med. Sci.*, 22, 313–327.
143. Kasper C., Rasmussen H. 2000. Structural basis of cell-cell adhesion by NCAM. *Nat. Struct. Biol.* 7, 389–393.

144. Terekci H., Şahan B., Top C. 2008. Hücre adezyon molekülleri. Nobel Med. 10, 1–7.
145. Haznedaroğlu IC., Benekli M. 1998. Adezyon molekülleri. Turkish J. Hematol. and Oncology, 4, 252–254.
146. Somay G. Bulkan M, Mısırlı H. 2007. Akut serebral iskemili hastalarda E-selektin ve Hs Crp'nin serum seviyeleri. Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi, 13, 41–49.
146. Somay G. Bulkan M, Mısırlı H. 2007. Akut serebral iskemili hastalarda E-selektin ve Hs Crp'nin serum seviyeleri. Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi, 13, 41–49.
147. Malik AB., Lo SK. 1996. Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. Pharmacol. Res., 48, 213–229.
148. Güç D. 2004. Adezyon molekülleri. Astım Allerji İmmünoloji, 2, 95–102
149. Topuzoğlu S. Yenidoğan sepsisinin tanı ve izleminde C-reaktif protein ile prokalsitonon değerlerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2009.
150. Yıldırım R. Yenidoğan sepsisinde IL-6, IL-8, TNF- α ve CRP'nin tanı ve prognozundaki yeri. Uzmanlık tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 1996.
151. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988; 16: 128-140.
152. Yıldız C, Yıldız H, Kavuncuoğlu S ve ark. Yenidoğan sepsisin erken tanısında prokalsitonin. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 90-97.
153. Türkmen MK, Telli M, Erişen S ve ark. Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. ADU Tıp Fak Derg 2010; 11: 15-20.
154. Güngör G. Yenidoğan Sepsisinin tanı ve izleminde Töller skorlamasının CRP ve lökosit sayısı ile karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Afyon: Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2011.
155. Çelik M, Caner E, Bolat F, Cömert S, Bülbül A, Uslu S. Yenidoğanın geç başlangıçlı sepsisi. Çocuk Dergisi 2011; 11: 14-18.
156. Şenel S, Zenciroğlu A, Karacan C, Demirel N, Yöney A. Preterm yenidoğanlarda trombositopeni. TKlin Pediatri 2003; 12: 230-237.
157. Roberts IA, Murray NA. Management of thrombocytopenia in neonates. Br J Haematol 1999; 105: 864-870.
158. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. Intensive Care Med 2001; 27: 211-215.
159. Saraçoğlu M. Yenidoğan sepsisinin tanısında alfa-1 asit glikoproteininin yeri. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, 2006.
160. Guibourdenche J, Bedu A, Petzold L, Marchand M, et al. Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting. Ann Clin Biochem 2002; 39: 130-135.

161. 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.
162. Weinschenk NP, Farina A, Bianchi DW. Premature infants respond to earlyonset and late-onset sepsis with leukocyte activation. *J Pediatr* 2000; 137: 345-350.
163. Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir S, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk JPediatr* 2006; 48: 13-18.
164. Repp R, Valerius T, Sandler A, et al. Neutrophils express the high affinity receptor for IgG (Fc gamma RI, CD64) after in vivo application of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1991; 78: 885-889.
165. Elghetany MT. Surface antigen changes during normal neutrophilic development: a critical review. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28: 260-274.
166. Schiff DE, Rae J, Martin TR, Davis BH, Curnutte JT. Increased phagocyte FcγRI expression and improved Fcγ-receptor-mediated phagocytosis after in vivo recombinant human interferon-γ treatment of normal human subjects. *Blood* 1997;90: 3187-3194.
167. Ng PC, Li K, Wong RP, Chui KM, Wong E, Fok TF. Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. *Pediatr Res* 2002;51:296-303.
168. Jia LQ, Shen YC, Hu QJ, et al. Diagnostic accuracy of neutrophil CD64 expression in neonatal infection: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2013;41:934-943.
169. Kanakoudi-Tsakalidou F, Debonera F, Drossou-Agakidou V, et al. Flow cytometric measurement of HLA-DR expression on circulating monocytes in healthy and sick neonates using monocyte negative selection. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 402-407.
170. Genel F, Atlihan F, Ozsu E, Ozbek E. Monocyte HLA-DR expression as predictor of poor outcome in neonates with late onset neonatal sepsis. *J Infect* 2010;60:224-228.

7. EKLER

(EK-1)				
ÖRNEK TÖLLNER SEPSİS SKORLAMA SİSTEMİ				
Hasta adı-soyadı:		Töllner skoru puanı:		
Doğum tarihi:		Kan alınma tarihi:		
Doğum ağırlığı:		Gebelik haftası:		
Cinsiyeti:				
DEĞERLENDİRME PUANLARI				
DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ	0	1	2	3
Deri Renginde Değişiklik				*
Periferik Dolaşım Bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Respiratuar distress	<i>Yok</i>	<i>Var</i>		
Hipotoni	<i>Yok</i>	<i>Orta</i>	<i>Belirgin</i>	
Sola kayma	<i>Yok</i>		<i>Orta</i>	<i>Belirgin</i>
Gis bulgusu	<i>Yok</i>	<i>Var</i>		
Hepatomegali	<i>Yok</i>	<i>>4</i>		
Lökosit sayısı	<i>Normal</i>	<i>Lökositoz</i> (Doğumda ≥ 25.000 /mm ³ , 12-24 saatte ≥ 30.000 /mm ³ , 2.günden sonra ≥ 21.000 /mm ³)		<i>Lökopeni</i> (≤ 5.000 /mm ³)
Metabolik asidoz	<i>Normal</i>	<i>>7.2</i>	<i><7.2</i>	
Trombositopeni	<i>Yok</i>		<i>Var</i> (<150.000 /mm ³)	
Bradikardi	<i>Yok</i>	<i>Var</i>		
Apne	<i>Yok</i>	<i>Var</i>		

***4 puan verilir**

0-4 puan arası: Sepsis şüphesi olmayan hasta

5-10 puan arası: Sepsis şüphesi olan hasta

10 puan ve üzeri: Olası sepsis

(EK-2)
YENİDOĞAN
HASTA ÖYKÜSÜ

Hasta adı-soyadı:	Töllner skorlama puanı:
Doğum tarihi:	Kan alınma tarihi:
Doğum ağırlığı:	Gebelik haftası:
Cinsiyeti:	

GENEL BULGULAR: Vücut ısı:..... Solunum:..... Nabız:....
Tansiyon:.....

Genel durum bozukluğu: Var..... Yok..... **Dolaşım bozukluğu:** Var..... Yok.....
Isı düzensizliği: Var..... Yok..... **Hipotermi:** Var..... Yok.....
Hipertermi: Var..... Yok..... **Hipoaktivite:** Var..... Yok.....
Beslenme güçlüğü: Var..... Yok.....

KARDİOVASKÜLER BULGULAR :
Bradikardi/taşikardi: :Var..... Yok..... **Hipotansiyon:** Var..... Yok.....
Siyanoz: :Var..... Yok..... **Solukluk:** Var..... Yok.....

HEMATOLOJİK BULGULAR :

Sarılık: Var..... Yok..... **Splenomegali:** Var..... Yok.....
Peteşi, purpura: Var..... Yok..... **Hepatomegali:** Var..... Yok.....
Kanama: Var..... Yok.....

METABOLİK BULGULAR :	Metabolik asidoz:	Var.....
Yok.....		
Hiperglisemi : Var.....	Yok.....	Hipoglisemi: Var..... Yok.....
SOLUNUM SİSTEMİ BULGULARI:		
Apne: Var...Yok...	Hırıltı: Var...Yok.....	
Burun kanadı solunumu: Var.....	Yok.....	
Retraksiyonlar: Var.....	Yok.....	Takipne: Var..... Yok.....
MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ BULGULARI:		
Huzursuzluk: Var.....	Yok.....	Letarji: Var:..... Yok.....
Konvülziyon: Var.....	Yok.....	Zayıf spontan hareketler: Var.....
Yok.....		
Düzensiz solunum: Var.....	Yok.....	Fontanel kabarıklığı: Var.....
Yok.....		
Tiz ağlama: Var.....	Yok.....	Hipo-hipertoni: ÷Var..... Yok.....

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM BULGULARI:

Diyare: Var..... Yok..... **Abdominal distansiyon:** Var..... Yok.....

Kusma: Var..... Yok..... **Gastrik rezidü:** Var..... Yok.....

GİS Kanaması : Var..... Yok.....

DERİ BULGULARI:

Solukluk: Var..... Yok..... **Deri bulgusu:** Var..... Yok.....

NATAL:

1.Dakika APGAR **5. Dakika APGAR.....**

Doğar doğmaz ağlamış/ağlamamış: Evet..... Hayır.....

HEMATOLOJİK İNCELEMELER: Hgb..... Hct..... Ph.....

Lökosit göstergeleri:

Lökosit sayısı: Normal... Değil.....

(Lökosit sayısı $\leq 5.000 /\text{mm}^3$ veya doğumda $\geq 25.000 /\text{mm}^3$, 12-24 saatte $\geq 30.000 /\text{mm}^3$, 2.günden sonra $\geq 21.000 /\text{mm}^3$)

Lökositoz: Var..... Yok....

(Doğumda $\geq 25.000/\text{mm}^3$, 12-24 saatte $30.000/\text{mm}^3$, 2.günden sonra $21.000/\text{mm}^3$):

Lökopeni($\leq 5.000 /\text{mm}^3$): Var.....Yok.....

Trombosit sayısı: Normal... Değil.....

(Anormal değer $<150.000/\text{mm}^3$)

Nötrofil oranı (I /T) : Normal.... Değil.....

(Anormal değer >0.2)

ANS(Absolut nötrofil sayısı):

İ/M: Normal.... Değil.....

(Anormal değer≥0.3)

Tam idrar tetkiki (TİT): Normal.... Değil.....

KÜLTÜRLER:

Kan kültürü: Var..... Yok.....

İzole edilen patojen:.....

İdrar kültürü:Var... Yok.....**Trakeal aspirat kültürü:** Var..... Yok.....

BOS kültürü: Var..... Yok.....

AKUT FAZ REAKTANLARI:

CRP:

PCT:

ADEZYON MOLEKÜLLERİ:

CD11b:

CD64:

CD62L:

HLA-DR:

(EK-3)

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR ARAŞTIRMA AMAÇLI
ÇALIŞMA FORMU**

(Araştırmacının/Hekimin Açıklaması)

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk dört haftasında enfeksiyonun kan yoluyla birçok sisteme yayılım gösterdiği akut sistemik bir hastalıktır. Yenidoğan sepsisi klasik olarak bulguların ortaya çıkış zamanına göre erken başlangıçlı sepsis ve geç başlangıçlı sepsis olarak ikiye ayrılır. Erken sepsis semptom ve bulguları doğumdan hemen sonra veya ilk günlerde görülür. Geç sepsis yaşamın 7-30. günlerinde veya ilk haftasından sonra ortaya çıkan semptom ve bulgularla kendini gösterir. Yenidoğan sepsisi, son yıllardaki gelişmelere rağmen mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.

Yenidoğan sepsis insidansı 1-10/1000 arasında değişirken pretermelerde bu oran 26/1000'e kadar çıkmaktadır. Yenidoğan sepsisinin daha önceden yüksek olan mortalitesi, yeni antibiyotikler ve ek tedavilerin kullanıma girmesi ile %20-40 oranında düşmüştür. Yenidoğan sepsis kliniğinin hızlı ve fatal seyretmesinden dolayı tanının erken konulması ve tedaviye erken başlanması gerekir. Yenidoğan hastalarda sepsis tanısı koymak güçtür; çünkü belirti ve bulguları diğer neonatal distres nedenlerinden ayırt etmek oldukça zordur. Bu durum, mortalite ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle sepsis olmayan ama sepsisi taklit eden yenidoğanlarda gereksiz olarak antibiyotik kullanma riskini beraberinde getirir. Günümüzde sepsis tanısı iyi bir anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve özellikle kesin tanı için kan kültüründe etkenin tespit edilmesi ile konmaktadır. Ancak kan kültürü sonucu için en az 24-48 saat beklemek zorunda olmak,

mortalitesi yüksek olan neonatal sepsiste tanıya yardımcı olacak yeni arayışlara neden olmaktadır.

Tanıya yardımcı olmak için bazı testler kullanılabilir. Ancak bu testlerin sensitivite ve spesitivite düşük. Bu çalışmada kısa sürede çalışılabilen sensitivite ve spesitivite yüksek yeni belirteçler araştırmak ve bu testleri üniversitemiz hastanesinde rutin laboratuvar tetkikleri listesine yerleştirmek amaçlanmıştır.

“Yenidoğan Sepsisinde Enflamasyon Belirteçleri” isimli proje kapsamında yenidoğan dönemindeki (0-28 gün) bebeklerden kan alınıp bazı enfeksiyon belirteçleri araştırılacaktır. Bu çalışmaya katılan gönüllülerin olası zarar durumu yoktur. Ancak kan alma sonrası olası komplikasyonlara bağlı tedavi masrafı ve tazminat gerektiren durumlarda maddi yükümlülük yardımcı araştırmacı olan şahsım tarafımdan karşılanacaktır.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Yapılacak olan bu çalışmanın hem kendi bebeğim hem de benim gibi bebeği olan veya çocuk sahibi olmayı düşünen aileler için faydalı olacağını düşünüyorum.

Bu çalışmanın,yenidoğan bebeklere erken teşhis konulmasıve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltması yönüyle faydalı olacağını düşünüyorum.

Katılımcı/Veli: Görüşme tanığı: Katılımcı ile görüşen hekim

Adı, soyadı:

İmza:

8. ÖZGEÇMİŞ

11.08.1986 tarihinde Malatya’da doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Malatya’da tamamladım.

2007 yılında Fırat Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Ebelik Bölümü’ne girdim ve 2011 yılında mezun oldum.

2011 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisansa başladım.

2011-2012 yılları arasında Elazığ Halk Sağlığı Kurumu’nda ebe olarak çalıştım.

2012 yılında Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumuna atanarak Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi’nde çalışmaya başladım ve halen burada çalışmaya devam etmekteyim.

2014 yılında İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı’nda yüksek lisansa başladım.

Evli ve bir çocuk annesiyim.

Sümeyye BARUT