

Prematürede Sepsis ve Menenjit *Sepsis and Meningitis at Prematurity*

Öz

Neonatal sepsis yaşamın ilk ayı içerisinde sistemik enfeksiyon bulgu ve semptomlarının olduğu klinik bir sendromdur. Neonatoloji alanındaki gelişmelere rağmen sepsis prematüre bebeklerde major mortalite ve morbidite nedenlerinden birisi olup yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YDYBÜ) en önemli sorunlardan birini oluşturmaktadır. Tanının hızlı bir şekilde konarak uygun antibiyotik ve destek tedavisinin başlanması hayat kurtarıcıdır. Sepsis tanısı klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Mikroorganizmanın kanda izolasyonu en spesifik yöntemdir ve altın standart olarak kabul edilmektedir. Bakteriye menenjitler de yenidoğan döneminde yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan ciddi enfeksiyonlardır. Yenidoğan menenjitinde görülen mikroorganizmalar postnatal ve gebelik yaşına bağlıdır ve yenidoğan sepsisi ile aynıdır. Son yıllarda mortalite oranı azalsa da yenidoğan menenjitinin morbidite oranı pek değişim göstermemiştir. Bu derlemede prematüre bebeklerde görülen sepsis ve menenjitin epidemiyolojisi, etiyojisi, patogenezi, klinik bulguları ve yaklaşımının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Abstract

Neonatal sepsis is a clinical syndrome in which systemic infection signs and symptoms occur in the first month of life. Despite the advancements in the field of neonatology, it is a major cause of mortality and morbidity in preterm infants. A swift diagnosis and appropriate antibiotics are life-saving. The diagnosis is based on both clinical and laboratory findings. Isolation of the microorganism is the gold standard test for diagnosis. The microorganisms associated with neonatal sepsis and neonatal meningitis are the same and they vary depending on postnatal and gestational age. Over the last several years even though the mortality rates have decreased, the morbidity rates of neonatal meningitis still remain high. The aim of this review is to evaluate the epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment of sepsis and meningitis in preterm infants.

Giriş

Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk bir ayında bakteriyeminin eşlik ettiği sistemik bulgularla seyreden bir klinik sendromdur. Sepsis, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebeklerde major mortalite ve morbidite nedenlerinden birisi olup, YDYBÜ'lerindeki en önemli sorunlardan birini oluşturmaktadır (1). Başlangıç zamanına göre üç grupta tanımlanır (Tablo 1):

Erken başlangıçlı sepsis: Yaşamın ilk 5-7. gününde ortaya çıkan, belirgin olarak solunum semptomlarıyla karakterize çoklu sistem tutulumu ile seyreden fulminan bir hastalıktır.

Geç başlangıçlı sepsis: Yaşamın ilk 5-7.günüden sonra 3. aya kadar ortaya çıkan sepsis olarak tanımlanmaktadır. Genellikle daha yavaş gidişlidir ancak bazen fulminan seyir gösterir.

Uzm. Dr. Hülya ÖZDEMİR,

Prof. Dr. Eren ÖZEK

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı
İstanbul

Tel/phone: +90 216 421 22 22

mail: ozekeren@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Prematüre, sepsis, menenjit

Keywords:

preterm, sepsis, meningitis

Geliş Tarihi - Received

30/02/2017

Kabul Tarihi - Accepted

10/03/2017

Çok geç başlangıçlı sepsis: Yenidoğan yoğun bakımda yatan ÇDDA bebeklerde yaşamın üçüncü ayından sonra görülen sepsis olarak tanımlanmaktadır.

Sıklık

Yenidoğan bebekte genel sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 1-5 kadardır. Sepsis sıklığı, gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça artmaktadır (1). “National Institute of Child Health and Human Developmental Neonatal Research Network (NICHD)” verilerine göre, ÇDDA bebeklerde (doğum ağırlığı <1500g) erken başlangıçlı sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 15-19, geç başlangıçlı nozokomiyal sepsis sıklığı ise %21 olarak bildirilmektedir (2,3). Günümüz verilerine göre, gebelik haftasına göre erken başlangıçlı sepsis ve geç başlangıçlı sepsis sıklığı sırasıyla; 25 gebelik haftadan küçük prematüre bebeklerde; %3.5, %41; 25-28 gebelik haftasında %1.9, %21; 29-32 gebelik haftasında %1, %10 olarak bildirilmektedir (2,4-7).

Erken başlangıçlı sepsis sıklığı 1990’lı yıllardan bu yana çok değişmeden devam etmekte, ancak geç başlangıçlı sepsis sıklığı ise prematüre bebeklerde 2005-2012 yılları arasında azaldığı rapor edilmektedir (2).

Patofizyoloji

Erken başlangıçlı sepsis: Yaşamın ilk 5-7. günlerinde ortaya çıkan erken sepsiste, tipik olarak bebek mikroorganizmayı annenin genital yolundan intrapartum dönemde veya doğum esnasında alır. Birçok enfeksiyöz ajan, özellikle treponemalar, virüsler, Listeria ve Candida transplental olarak hematogen yolla geçebilir. Diğer organizmaların geçişi doğum süreci ile ilişkilidir (1). Plsental zarların yırtılması ile vajinal flora ve diğer birçok bakteriyel patojen asendan yolla amniotik sıvıya ve fetusa ulaşabilir. Bu durum koryoamniyonit geliştirerek fetusta kolonizasyona ve enfeksiyona neden olur. Koryoamniyonit, asemptomatik olabilir, plsentanın patolojik incelemesi veya amniotik sıvı analizi ile tanı konabilir.

Histolojik koryoamniyonit ile gebelik yaşı arasında ters ilişki vardır. Koryoamniyonit tanısı annede 38°C üzerinde ateşin olması yanısıra annede lökositoz (>15 000/mm³), taşikardi (>100 atım/dk), fetal taşikardi (>160 atım/dk), uterus hassasiyeti ve/veya kötü kokulu amniyon sıvısı olması bulgularından en az ikisinin olması ile konulmaktadır. Bu bilgilere rağmen annede tek başına ateş olması da koryoamniyoniti düşündürmelidir (1,3).

Enfekte olan amniyotik sıvının fetus veya yenidoğan tarafından aspirasyonu, solunum semptomlarının gelişmesinde rol oynamaktadır. Yenidoğan bebek, doğum kanalından geçişi sırasında vajinal floraya maruz kalmaktadır. Buna bağlı olarak ilk kolonizasyon bölgeleri, cilt, nazofarenks, orofarenks, konjunktiva ve umbilikal kordondur. Bu mukozal yüzeylerde oluşabilecek travma, enfeksiyona neden olabilir. Erken başlangıçlı sepsis ani başlangıçlı, hızlıca septik şok ve ölüme gidebilecek kadar fulminan seyirle karakterizedir.

Geç başlangıçlı sepsis: Geç başlangıçlı sepsis daha yavaş gidişlidir ancak bazen fulminan seyir gösterebilir. Genellikle erken obstetrik komplikasyonlarla birlikte değildir. Bakteriyemiye ek olarak bu bebeklerde saptanabilen bir enfeksiyon odağı vardır ve bu da sıklıkla menenjitir. Geç başlangıçlı sepsis ve menenjitten sorumlu olan mikroorganizmalar annenin genital yollarından elde edilen ve aynı zamanda doğum sonrası insanlarla temas veya kontamine aletlerle temas (nozokomiyal) ile edinilen organizmalardır (3). Bu nedenle horizontal bulaş, geç başlangıçlı sepsiste önemli rol oynamaktadır. Klinik hastalığın ortaya çıkmasında gecikme, santral sinir sisteminin seçici olarak tutulması, sistemik ve kardiyopulmoner semptomların daha hafif olmasının nedenleri tam olarak net değildir. Nozokomiyal bulaşma durumunda patogenezi, altta yatan hastalık ve bebeğin direncinin düşüklüğü, YDYBÜ’nin ortam florası, invaziv monitorizasyon veya yoğun bakım ünitesindeki diğer teknikler ile ilişkilidir. Cildin ve bağırsakların doğal bariyer fonksiyonunun-

Tablo 1. Yenidoğan sepsisinin özellikleri

	Erken Başlangıçlı sepsis (<5-7 gün)	Geç Başlangıçlı Sepsis (≥7 gün-3 ay)	Çok Geç Başlangıçlı Sepsis (≥3 ay)
İnapartum komplikasyonlar	Genellikle var	Genellikle yok	Değişmekte
Geçiş	Vertikal: Annenin genital yolundan edinilen mikroorganizmalar	Vertikal veya doğum sonrası ortam yoluyla	Genellikle doğum sonrası ortam yoluyla
Klinik	Fulminant seyirli, çoklu organ tutulumu, pnömoni sık	Sinsi veya akut, fokal enfeksiyonlar, menenjit sık	sinsi
Mortalite	%5-20	%5	düşük

daki bozulmalar fırsatçı mikroorganizmaların invaze olmasına ve yenidoğanın olumsuz etkilenmesine yol açmaktadır. Yenidoğan bebeklerin özellikle prematürelerin immün savunma sistemlerinin immatür olması ve altta yatan hastalıkları nedeniyle enfeksiyona daha yatkındırlar. Bu özelliklerinden dolayı bakteriyel invazyonu sınırlamada ve temizlemede yeterince başarılı değildirler (1,3).

Mikrobiyoloji

Erken başlangıçlı sepsise neden olan patojenler zaman içerisinde değişim göstermişlerdir. *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*, 1965'ten önce en sık izole edilen mikroorganizmalar iken, 1960'ların sonlarına doğru Grup B streptokok (GBS)'lar en sık izole edilen ajan olarak ortaya çıkmıştır (3). Günümüzde 35-37 gebelik haftalarında GBS kolonizasyonu için antenatal tarama programının yaygın şekilde uygulanması ve kolonize gebelere penisilin veya ampisilinle intrapartum profilaksi uygulanması sonrası sıklığının düşmesine rağmen, çoğu merkezden en sık bildirilen mikroorganizma halen GBS olarak devam etmektedir (3,8). İkinci sıklıkta görülen bakteri gram negatif enterik mikroorganizma olan *E.coli*'dir (9,10). ÇDDA prematüre bebeklerde *E. coli*, GBS'den etken olarak daha yüksek oranda saptanmaktadır. (7,10,11) NICHD kayıtlarında ÇDDA prematüre bebeklerde *E.coli* ve GBS'a bağlı sepsis sıklığı sırasıyla 1000 canlı bebekte 5.1 ve 2.1 olarak, doğum ağırlığı 1500-2500 g arasında olan prematüre bebeklerde ise bu sıklık 1000 canlı doğumda 0.5 ve 0.4 olarak bildirilmektedir (7). Kanada Neonatal Network'un yaptığı bir çalışmada erken başlangıçlı sepsiste en sık etkenin *E.coli*, ikinci sık etkenin de GBS'dan ziyade Koagulaz negatif stafilokok olduğu, GBS'un üçüncü sık etken mikroorganizma olduğu gösterilmektedir (9). Erken başlangıçlı sepsise neden olan diğer mikroorganizmalar; *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus*, *Enterococci*, *anaeroblar*, *Haemophilus influenza* ve *Streptococcus pneumoniae*'dir (8). Ülkemizde erken sepsis etkeni olarak en sık Klebsiella suşları ve *Staphylococcus epidermidis*'in görüldüğü, GBS'in ön sıralarda yer almadığı bildirilmiştir (12,13).

Geç başlangıçlı sepsis veya nozokomiyal sepsise neden olan patojenler, her ünite için değişkenlik göstermektedir. Ancak koagulaz negatif stafilokoklar, özellikle *Staphylococcus epidermidis* en sık görülen patojendir. ÇDDA prematüre bebeklerde geç başlangıçlı sepsise neden olan etkenin NICHD'nin yaptığı çalışmada yaklaşık yarısının (%48) koagulaz negatif stafilokokların, %22'sinin diğer gram pozitif bakterilerin (*S.aureus*, *Enterococcus*, GBS), %18'inin gram negatif bakteriler (*E.coli*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*), %12'sini ise Candi-

da albicans ve parapsilosis gibi mantarların olduğu bildirilmiştir (Tablo 2) (5). Sistematik yapılan bir literatür derlemesinde gelişmekte olan ülkelerde bölgeden bölgeye değişmekle birlikte en sık izole etkenlerin *S.aureus*, *E.coli* ve *Klebsiella species* olduğu bildirilmiştir (14).

Risk Faktörleri

1. Maternal Risk Faktörleri

- Annede malnütrisyon
- Etnik köken: İnvaziv erken başlangıçlı GBS enfeksiyonunun siyah ırkta daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir.
- Seksüel yolla geçen hastalıkların varlığı
- Sosyoekonomik düzeyin düşük olması; prematürelğin ve düşük doğum ağırlığının sosyoekonomik düzeyle bağlantılı olarak arttığı bildirilmiştir.
- Annede genital mikoplazma bulunması, asemptomatik bakteriürisinin olması prematürel, uzamış membran rüptürü ve maternal ateş ile birlikteliği saptanmıştır (1).

2. Peripartum Risk Faktörleri

- Erken membran rüptürü:** Membranların 24 saat ve üzerinde rüptüre olması durumunda yenidoğan sepsis sıklığının %0.1-0.5'den %1'e arttığı bildirilmektedir (1). Koryoamniyonit ve uzamış membran rüptürü birlikteliği varsa enfeksiyon oranı dört kat daha artmaktadır (1).
- Maternal peripartum ateş veya enfeksiyon:** Koryoamniyonit, idrar yolu enfeksiyonu, GBS ile vajinal kolonizasyon, önceden GBS hastalığı olan bir bebek doğurma öyküsü, *E.coli* ile perineal kolonizasyon ve diğer obstetrik komplikasyonların olması.
- Doğumda canlandırma uygulanması:** Fetal distressi olan, travmatik doğumla doğan veya ciddi derecede deprese doğan ve entübasyon ve canlandırma ihtiyacı olan bebekler sepsis geliştirme açısından riskli bebeklerdir.
- Çoğul gebelikler
- İnvaziv işlemler:** Fetal saçlı deri elektrodları ile invaziv monitorizasyon yapılan izlemler neonatal saçlı deride abse gelişimi ile birlikteliği saptanmıştır (15).

3. Neonatal Risk Faktörleri

- Prematürelite ve düşük doğum ağırlığı:** Prematürelite, sepsiste tek başına en önemli risk faktörüdür. Doğum ağırlığı azaldıkça risk orantısal olarak artmaktadır (16). Bu durumun nedenleri:
- İmmün sisteminin baskılanmış olması:** Gebeliğin üçüncü trimestrinde transplasental olarak geçen maternal IgG'nin düşük veya yetersiz olması prematüre bebeklerin sepsis gelişimini kolaylaştırıcı bir faktör-

Tablo 2. Yenidoğan sepsisinde etiyolojik ajanlar (5)

Mikroorganizma	Sayı (%)
Erken sepsise neden olan mikroorganizmalar	
Group B streptococcus	166 (41)
Escherichia coli	70 (17)
Streptococcus viridans	67 (16)
Enterococcus species	16 (4)
Staphylococcus aureus	15 (4)
Group D streptococcus	12 (3)
Pseudomonas species	9 (2)
Diğer gram negatif enterik basiller	16 (4)
Diğer	37 (9)
TOTAL	408 (100)
Geç sepsise neden olan mikroorganizmalar	
Coagulase negative Staphylococcus	629 (48)
Staphylococcus aureus	103 (8)
Candida albicans	76 (6)
Escherichia coli	64 (5)
Klebsiella	52 (4)
Candida parapsilosis	54 (4)
Enterococcus species	43 (3)
Pseudomonas	35 (3)
Group B streptococcus	30 (2)
Diğer bakteriler	197 (15)
Diğer mantarlar	30 (2)
TOTAL	1313 (100)

dür. Bu bebeklerde yeterli düzeyde Ig G olsa bile opsonizasyon ve kompleman fonksiyonlarının düşük olduğu gösterilmiştir (Tablo 3) (1).

ii. Epitelyal mukozal bariyer: Prematüre bebeklerde epitelyal bariyer yeterince gelişmemiştir. Bu bebeklerde cilt ve epitelyal mukoza ince, hassas ve kolaylıkla bozulmaya hassastır. Bu nedenle koruyucu özelliği çok azdır. Tedavi için yapılan işlemlere bağlı olarak gelişen enfeksiyonlar “sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon” olarak adlandırılmaktadır (16,17).

iii. İnvaziv araçlar: Santral venöz ve arteriyel kateter, idrar sondası, endotrakeal entübasyon, beslenme tüpleri gibi işlemlerin uygulanması epitelyal bariyeri bozmaktadır. Ayrıca santral kateterden total parenteral beslenme uygulanması, proton pompası inhibitörleri kullanımını sepsis riskini artıran etmenlerdir. İntravenöz lipidlerin verilmesi, bakteriyel ve fungal sepsis için bir başka risk faktörüdür (1).

NICHD'nin yaptığı bir çalışmada, 1313 geç başlangıçlı sepsisi olan ÇDDA prematüre bebeklerde santral kateter, total parenteral beslenme, umbilikal kateter ve mekanik ventilasyon uygulanması ile geç sepsis ilişkili bulunmuştur (5).

- b. X-linked immün regulasyon genleri ile ilişkili olarak erkeklerin kızlardan dört kat daha fazla etkilendiği ve daha sık oranda sepsis geliştirdiği bildirilmektedir (1).
- c. Galaktozemi (*E. coli* sepsisine yatkınlık), immün yetmezlik veya aspleni enfeksiyon riskini artırır (1).

- d. Diğer faktörler: Anne sütü yerine formula süt kullanılması enfeksiyona yatkınlık yaratabilir. Formula süt, kolostrumda bulunan gram negatif basillere karşı lokal koruyucu etkisi olan demir bağlayıcı proteinleri ve bakteriyel aglütininer gibi önemli biyolojik faktörleri içermez. Anne sütü aynı zamanda immünolojik savunmada önemli rol oynayan immunglobulinler, makrofajları ve lenfositleri de içerir (1).

Klinik Bulgular

Yenidoğan sepsisin klinik bulguları ve belirtileri genellikle özgül değildir. Bazı bulguları silik veya sinsidir. Bu nedenle ayırıcı tanısı çok geniştir ve enfekte yenidoğanları değerlendirmek ve tanımak için şüphe düzeyi yüksek olmalıdır. En sık gözlenen klinik belirti ve bulgular aşağıdaki gibidir (3).

- 1. Isı düzensizliği:** Bakteriyel sepsis belirtisi olarak hipotermi ateşten daha sık görülür. Viral ajanlar etken ise hipertermi daha sık görülür.
- 2. Santral sinir sistemi:** Letarji, iritabilite, konvülsiyon, tonus değişiklikleri, fontanel bombeliği, tiz sesli ağlama.
- 3. Cilt:** Periferik dolaşım bozukluğu, siyanoz, alacalı görünüm, solukluk, peteşi, döküntü, sklerem veya sarılık.
- 4. Beslenme bozuklukları:** Beslenmeyi tolere etmeme, kusma, ishal veya barsak anslarında belirginleşmenin eşlik ettiği ya da etmediği karın şişliği.
- 5. Kardiyopulmoner:** Taşipne, solunum sıkıntısı (inleme, burun kanadı solunumu ve çekilme), doğum sonrası ilk 24 saatte veya yeni başlangıçlı apne (özellikle yaşamın ilk haftasından sonra), taşikardi, bradikardi, kapiller dolum zamanı uzaması veya geç bulgu olan hipotansiyon.
- 6. Metabolik:** Hipoglisemi, hiperglisemi veya metabolik asidoz.
- 7. Fokal enfeksiyonlar:** Geç başlangıçlı sepsise öncülük veya eşlik edebilir. Selülit, impetigo, yumuşak dokuda abse, omfalit, konjunktivit, otitis medya, menenjit veya osteomyelit.
- 8. Ağır sepsis ve septik şok:** Sepsis, kardiyovasküler disfonksiyon, akut respiratuvar distres sendromu veya iki veya daha fazla organ sisteminin disfonksiyonuyla birlikte olduğunda ağır sepsis olarak adlandırılmaktadır. Ağır septik olan hastalar, proinflatuvar ve anti-inflatuvar mediatörler üreterek sistemik inflamatuvar yanıt oluştururlar ve bu durum sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmaktadır (18). Septik şok, vasküler alandan ekstravasküler alana sıvı kaybından dolayı doku perfüzyonun bozulmasına neden olur. Bu durum sistemik vaküler direncin azalmasına ve myokardiyal disfonksiyona yol açar (18).

Tablo 3. Yenidoğanda bakteriyel enfeksiyonlara karşı verilen immün yanıtlar

	Fonksiyon	Yenidoğandaki durum	Klinik önemi
Komplement	Opsonizasyon, kemo-atraksiyon	Kompleman oluşumları genellikle prematürelde azdır	Kemotaktik faktörlerin azalması, bakterilerin opsonizasyonunun azalması
Antikor	Opsonizasyon, kompleman aktivasyonu	Preterm bebeklerde IgG konsantrasyonu azdır. sekresyonlarında IgA bulunmamaktadır	Patojenlere karşı antikor olmaması enfeksiyon riski artışına, güçlü patojenlerle mukozal kolonizasyon riskini artışına yol açar
Nötrofil	Kemotaksis	Migrasyon bozukluğu, kemotaktik faktörlere bağlanma bozukluğu	İnflamatuvar yanıtın azlığı, enfeksiyonları lokalize etme yeteneği bozukluğu
	Fagositoz	Opsonin sayısı yetersiz	
	Bakteriyel öldürme	Sağlıklı yenidoğanlarda normal, hasta yenidoğanlarda azalmış	
Monosit	Kemotaksis	Azalmış	İnflamatuvar yanıtta azalma
	Fagositoz	Net değil	Belirsiz
	Bakteriyel öldürme	Net değil	Belirsiz

Septik şokun klinik bulguları; soğuk ekstremiteler, akrosiyanoz, solukluk, letarji ve iritabilite gibi nörolojik bulgular, hipotansiyon ve oligüridir.

Tanı

Ayrırcı Tanı

Neonatal sepsis belirti ve bulguları özgül olmadığından ayrırcı tanıda enfeksiyöz olmayan etyolojiler düşünülmelidir. Bebekte solunum semptomları varsa, respiratuvar distres sendromu, yenidoğanın geçici taşipnesi, mekonyum aspirasyon sendromu ve pnömoni düşünülmelidir. Bebekte santral sinir sistemi bulguları varsa, intrakraniyal kanama, ilaç yoksunluğu ve doğumsal metabolizma hastalıkları akla gelmelidir. Beslenme intoleransı ve kanlı dışkılaması olan bebeklerde nekrotizan enterokolit, gastrointestinal perforasyon veya obstrüksiyon tanıları dışlanmalıdır. Yaygın herpes simpleks virus enfeksiyonu gibi bakteriyel olmayan enfeksiyonlar bakteriyel sepsisten ayıramayabilir ve özellikle bebeğin ateşi varsa ayrırcı tanıda düşünülmelidir (3).

Laboratuvar Tetkikleri

1. Kültürler: Kan ve normalde steril olan diğer vücut sıvıları (idrar, beyin omurilik sıvısı, erken sepsiste trakeal aspirat) kültür için alınmalıdır. Vücut yüzeyi kültürlerinin alınması önerilmemektedir.

a. Kan kültürü: Yenidoğan sepsisi tanısında altın standart olan, kan kültüründe patojenin izole edilmesidir (8). Otomatize ve bilgisayar destekli kan kültürü sistemleri erken 8 saat, genellikle 48 saatlik inkübasyon ile mikroorganizmaların %94-96'sını belirlemektedir (3). Sonuç-

lar, doğum öncesi anneye antibiyotik verilmesi, anaerob organizmaların üretilmesinin güçlüğü, örnek miktarının azlığı gibi faktörler nedeniyle değişmektedir. Kan kültürü için en az 0.5-1 ml kan alınması gerekmektedir, ancak koloni düzeyi düşük bakteriyemi ile seyreden sepsiste bu volümün yetersiz olduğu bildirilmiştir (8,19). Bu nedenle negatif kan kültürü ile sepsis her zaman dışlanamaz. Erken başlangıçlı sepsiste bir kan kültürü, geç başlangıçlı sepsiste ise biri santral kateter diğeri de periferik kan kültürü olmak üzere iki kan kültürü alınmalıdır (3). Genellikle bebekler, kan kültüründe üreme olmamasına rağmen olası sepsis şüphesi ile tedavi edilmekte, kan kültüründe üreme olması ise sepsis tanısının doğrulanmasına yardımcı olmaktadır.

b. Lomber ponksiyon (LP): Erken başlangıçlı olası sepsis nedeniyle sepsis araştırması yapılan asemptomatik bebeklerde LP yapılması gerekliliği halen tartışmalıdır. Klinik olarak çok hasta görünen, apne veya konvülsiyon gibi santral sinir sistemi bulguları olan, kan kültüründe üreme olan veya antibiyotik tedavisi altında kliniği bozulan hastalara LP yapılması önerilmektedir. Geç başlangıçlı sepsiste ise LP'nin rutin olarak yapılması önerilmektedir (3,19). ÇDDA bebeklerde sepsis olmadan da menenjit gelişme olasılığı nedeniyle LP mutlaka düşünülmelidir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) alındığında mutlaka gram boyama, hücre sayımı yapılmalı, protein ve glukoz konsantrasyonu değerlendirilmelidir.

c. İdrar kültürü: Yirmi dört saatten küçük bebeklerde idrar yolu enfeksiyonu son derece nadir olduğundan dolayı steril idrar örneğinin alınması gerekli değildir. Geç

sepsis olan bebeklerde sepsisin primer odağı üriner sistem olabileceğinden ve idrar kültürünün pozitif bulunma olasılığı erken sepsise göre daha fazla olduğundan idrar kültürü alınmalıdır. İdrar kültürünün suprapubik veya kateterle alınması önerilir. Torba ile alınan idrar örneği, idrar yolu enfeksiyonu tanısı için kullanılmamalıdır (3,8).

d. Trakeal kültür: Erken başlangıçlı sepsiste koryoamniyonite bağlı pnömoni düşünülen bebekte, entübe ve trakeal sekresyonun volümü ve kıvamında değişiklik olması durumunda trakeal kültür alınması önerilir. Ancak entübasyondan birkaç gün sonra alınan trakeal kültürler kolonizasyonu göstereceğinden değeri sınırlıdır.

2. Vücut sıvılarının Gram boyaması: Gram boyama özellikle beyin omurilik sıvısının değerlendirilmesi için faydalıdır. Amniyotik sıvının gram ile boyanmış yaymaları ve kültürü, koryoamniyotit tanısı koymada önemlidir. Endotrakeal yoldan elde edilen trakeal sekresyonların gram boyaması bize inflamatuvar süreci göstermede de yardımcı olabilir (3).

3. Diğer Laboratuvar Testleri

a. Tam kan sayımı ve periferik yayma: Bu değerler tek başına özgül değildir. Anormal düşük veya yüksek lökosit sayısı sepsis açısından uyarıcı olmalıdır. Yaşamın ilk 24 saatinde <5000 hücre/mm³ veya >30.000 hücre/mm³, bant nötrofillerin $>20\%$ olması normal değildir (1). Ancak total lökosit sayısı yenidoğanda enfeksiyonun güvenilir olmayan bir göstergesidir ve sadece tekrarlayan normal değerleri, bakteriyel sepsisin olmadığına bir göstergesi olabilir. Kültürle kanıtlanmış sepsisli olguların 50% kadarında lökosit sayısı normal olabilir (1). Nötropeni sepsisle ilişkili olduğunda, kötü prognozu gösteren önemli bir bulgu olabilir. Postnatal yaşa göre (saat) mutlak nötrofil sayısını gösteren referans değerler bulunmaktadır (Tablo 4) (1,3). Ancak nötropeni, sağlıklı çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde sıklıkla rastlantısal bir bulgu olarak da tanımlanmaktadır (20). Lökositlerin genç formlarının varlığı daha özgül olmakla birlikte çok duyarlı değildir. Bantların parçalı lökositlere oranı (I/T) >0.3 olması sepsis öngörmede değerli bir bulgudur (3). Maternal hipertansiyon ve ateş, asfiksi, intrapartum oksitosin kullanımı, hipoglisemi, zor doğum, mekonyum aspirasyon sendromu, pnömotoraks ve hatta uzun süren ağlama gibi sepsis dışı durumlarda nötrofil sayı ve oranları değişebilmektedir. Sekiz ile 12 saat aryla alınan iki normal tam kan sayımı ve 24. saatte negatif kan kültürü erken sepsisin doğumdan sonraki ilk 24 saatte dışlanması yardımcıdır. Bu stratejinin negatif öngörü değeri 100% iken, özgüllüğü ve pozitif öngörü değeri tedavi kararı vermek için yeterli olmayacak derecede düşüktür (21).

b. Trombosit sayısının azalması: Trombositopeni genellikle geç bir bulgudur ve sepsise özgül bir durum değildir. Trombositopeniye yol açan mekanizmalar trombosit yıkımının artması ve bakteriyel ürünlerin kemik iliğinde yaptığı baskılanmaya bağlı üretimde azalma olarak açıklanmaktadır (3).

c. Akut faz reaktanları: Akut faz reaktanları, inflamasyona cevap olarak serumda düzeyi artan, karmaşık multifonksiyonel bir gruptur. Kompleman komponentleri, pıhtılaşma proteinleri, proteaz inhibitörleri, C-reaktif protein (CRP) ve diğerlerini içerir. İnflamasyon, enfeksiyon, travma veya hücrel hasar yapan diğer olaylara bağlı olabilir. Akut faz reaktanlarının artması inflamasyonun enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerini ayırt ettirmez.

i. C-reaktif protein: En fazla enfeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyonda yükselen bir akut faz reaktandır. En yüksek CRP değerleri bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda saptanırken, orta derecede yükselmeler tipik olarak kronik inflamatuvar durumlarda gözlenir. Akut faz proteinlerinin hepatositler tarafından sentezlenmesini sitokinler kontrol eder. CRP sentezinin en önemli düzenleyicileri İnterlökin (İL) 1b, İL-6, İL-8 ve tümör nekroz faktörüdür. C-reaktif protein sekresyonu, inflamatuvar uyarıdan 4-6 saat sonra ve yaklaşık olarak 36-48 saatte en üst düzeye ulaşır. CRP'nin yarı ömrü 19 saattir, akut faz uyarısının sonlanmasından sonra günlük 50% oranında düşüş olur. CRP'nin duyarlılığı ve negatif öngörü değeri yüksektir (3). Tek bir normal ölçüm, CRP yükselmesinden önce alınmış olabileceğinden dolayı enfeksiyon varlığını dışlamaz. Bu nedenle seri ölçümler gereklidir. Enfekte olmayan yenidoğanlarda CRP yüksekliği fetal hipoksi, respiratuvar distress sendromu, mekonyum aspirasyon sendromu, travma, cerrahi ve aşılama sonrası gibi durumlarda gözlenebilir. Sağlıklı yenidoğanlarda 8% yalancı pozitiflik bulunmuştur. CRP sepsis tanısında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve tedavi süresinin belirlenmesinde yardımcıdır (3,20).

ii. İL-6, İL-8 ve tümör nekroz faktörü: Aktive monosit ve makrofajlar tarafından üretilir ve enfeksiyona sistemik yanıtın en önemli mediyatörleridir. Yenidoğan sepsisinin başlangıcında sitokinlerin kan seviyesindeki değişiklik daha akut faz reaktanlarından önce gerçekleşir. Çalışmalar, sitokinlerle CRP'nin birlikte kullanımının tek başına CRP kullanımından daha iyi olabileceğini göstermiştir (3,20). İL-6, İL-8 ve prokalsitonin, Coagulase negative staphylococcus sepsisinin tanı ve izleminde, CRP'den daha faydalı olabilir (22,23).

iii. Prokalsitonin (PCT): Kalsitoninin öncü bir peptidi olup sepsiste belirgin olarak yükselir. Yaşamın ilk 48

Tablo 4. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda mutlak nötrofil sayılarının referans aralıkları

Postnatal yaş (saat)	Mutlak nötrofil sayısı (/mm ³) (min-max)
Doğum	500-6000
18. saat	2200-14.000
60. saat	1100-8800
120. saat	1100-5600

saatinde yüksek olduğu için erken sepsis taraması için uygun olmayabilir. Geç sepsis için PCT duyarlı bir belirteçtir ve CRP'ye üstün olabilir (24).

Prokalsitonin yanıtı CRP'den daha hızlı olduğundan sepsisin tanısında kullanışlı alternatif bir belirteçtir. CRP'nin aksine travma, viral enfeksiyonlarda, mekonyum aspirasyonunda ve hipoksevide normal kalır ya da minimal derecede yükselir. Duyarlılığı ve özgüllüğü %83-100 ile %70-100 arasında değişmektedir (25-27).

iv. Nötrofil yüzey antijeni CD11 ve CD64: CRP ile iyi korele olan, CRP'den daha erken yükselen ve gelecekte erken dönemde enfeksiyonu göstermesi için umut verici bir belirteçtir (3).

Radyolojik Tetkikler

1. Akciğer grafisi: Solunum semptomu olan olgularda çekilmelidir. Ancak GBS veya Listeria pnömonisini komplike olmamış respiratuvar distres sendromundan ayırmak genellikle mümkün değildir. Ayırıcı özelliklerden biri, pnömonili olguların %67'sinde pleural efüzyon varlığıdır (22).

2. İdrar yolu görüntülemesi: Sepsisle birlikte idrar yolu enfeksiyonu varsa, değerlendirmenin bir parçası olarak renal ultrasonografi yapılmalı, renal sintigrafi veya voiding sistoureterografi planlanmalıdır.

D. Diğer testler: Plasenta ve fetal membranların değerlendirilmesi koryoamnionitin varlığı açısından önemlidir.

Yaklaşım

Korunma

1. GBS profilaksisi: İntrapartum antibiyotik profilaksisinin yaygın şekilde kullanımından sonra GBS'e bağlı erken sepsis görülme sıklığı %80 oranında düşmüştür (28). Gebelerin yaklaşık %10-30'unun vajinal veya rektal bölgesi GBS ile kolonizedir. GBS tedavisi ile ilgili rehberler, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Center for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından 1996 yılında yayınlanmış, 2002 ve 2010 yıllarında ise revize edilmiştir (28). Bu rehberler, Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birli-

ği (ACOG) tarafından da desteklenmektedir. Kılavuzlar, tüm gebelerin 35-37. gebelik haftaları arasında vajinal ve rektal GBS kolonizasyonu açısından taranmasını önermektedir (28). GBS taşıyıcısı olduğu belirlenen gebe kadınlara, doğumda veya membranlar yırtıldığında intrapartum profilaksi verilmelidir. Gebeliğinde idrarında GBS izole edilen gebeler de intrapartum profilaksi almalıdır. Çünkü bu gebeler genellikle GBS ile yoğun olarak kolonizedir ve erken başlangıçlı GBS hastalığı olan bebek doğurma riski yüksektir. Önceki gebeliğinde invaziv GBS hastalığı olan bebek doğuran anneler de intrapartum profilaksi adaydır (28). Penisilin tercih edilen antibiyotiktir. Penisilin alerjisi olan gebelerde, sefazolin veya vankomisin kullanılabilir. Tarama sonuçlarının doğumdan önce elde edilemediği durumlar dışında, riske bağlı yaklaşım artık kabul görmemektedir. Otuz yedi gebelik haftasından önce doğum eylemi başlaması, 18 saat ve üzerinde membranların rüptüre olması, annenin ateşinin ≥ 38 0C olması durumlarında da intrapartum antibiyotik profilaksisi önerilir (28).

Yeni rehberler GBS'i hızlıca belirlemek amacıyla nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) gibi polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlenen testleri onaylamıştır (28). NAAT intrapartum rektovajinal test, intrapartum GBS için risk faktörü olmayan veya GBS durumu bilinmeyen kadınlar için uygulanabilir. Eğer NAAT testi pozitif çıkar veya NAAT testi sonuçlarıyla birlikte intrapartum risk faktörleri gelişirse, antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır. Prematüre doğum tehditi olan veya prematüre erken membran rüptürü olan kadınlar, beş hafta öncesinde GBS kültürü alınmışsa mutlaka yatışta GBS kolonizasyonu açısından taranmalıdır. Bu her iki durumda gebeler genellikle 48 saat GBS profilaksisi almalıdır. Sonuç olarak bu rehber, koryoamnionit veya sepsis için risk faktörleri olan ve GBS ile kolonize annelerden doğan bebeklerin yaklaşımında öneriler sunmaktadır (Şekil 1) (28).

2. Yenidoğan yoğun bakımda prematüre bebekleri nozokomiyal sepsisten koruma:

a. Nozokomiyal sepsisin alt grubu santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (SKİ-KDE) (16,17). Bundan korunmada en birincil olan, santral kateter kullanımını en aza indirmek, santral kateter yerleştirme ve bakımındaki yönergelere maksimum dikkati göstermektir. Yeni teknolojilerle geliştirilmiş olan antiseptik veya antimikrobiyal içeren santral kateterlerin kullanılması, dikkatli olarak perkütan santral kateterlerin yerleştirilmesi ve kullanımında titiz davranılması, SKİ-KDE'ni önlemede anahtar etmenlerdir.

b. YDYBÜ'de edinilen enfeksiyonlardan korunmada tek ve en önemli strateji el hijyenidir.

c. Anne sütü, patojenlere karşı doğal immün ve humoral yanıtlardan sorumlu maddeleri içerir. Bu nedenle YDYBÜ’de enfeksiyonu önlemede anne sütü alınımının desteklenmesi büyük önem taşır. Zorunlu olarak kullanılan antibiyotikler, H2 blokerler ve steroidler nozokomiyal sepsis riskini artırmaktadır (1).

e. Probiyotiklerin kullanımı barsak mikrobiyom içeriğini zenginleştirerek, sepsis ve nekrotizan enterokolit gelişiminin önlenmesine yardımcı olabilir (29).

f. Anti-enfektif ajan olan laktoferrin gibi biyo-aktif maddelerin kullanımı da sepsisi önlemede yararlı olabilir. İtalya’da yapılan çok merkezli bir çalışmada YDYBÜ’de çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde beslenme tipine bakılmaksızın oral sığır laktoferri kullanımı geç başlangıçlı sepsisi önlediği bildirilmiştir (27).

g. Antifungal profilaksi: Yaşamın ilk altı haftasında verilen profilaktik flukanazol tedavisi doğum ağırlığı <1000g altında olan bebeklerde fungal kolonizasyonu ve invaziv fungal enfeksiyon sıklığını azaltmaktadır. Ancak mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (30). Bu nedenle fungal enfeksiyon görülme sıklığının yüksek olduğu ünitelerde, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere flukanazol profilaksisi verilmesi düşünülebilir. Profilaksi altı hafta veya damar yoluna gereksinimin kalktığı daha erken dönemde sonlandırılır (30).

Tedavi

Ampirik antibiyotik tedavisi: Tedaviye genellikle kesin etiyolojik ajan belirlenmeden başlanır. Erken başlangıçlı sepsiste genellikle ampirik antibiyotik tedavisi için ampisilin ve gentamisin başlanır. Bu antibiyotik tedavisi sık karşılaşılan mikroorganizmalar olan *E.coli* ve GBS’e karşı etkin olduğu bilinen mikroorganizmaları kapsayacak şekilde başlanır. Türk Neonatoloji Derneği’nin erken sepsiste tedavi önerileri şunlardır (25).

1. Erken sepsiste ampirik tedavide ampisilin ve gentamisin kullanılmalıdır.
2. Menenjit varlığı ya da olasılığında sefotaksim ile daha yüksek bakteri öldürücü serum ve BOS derişimleri sağlanması nedeniyle ampisilin ve sefotaksim tedavisi önerilir.
3. Kanıtlanmış ya da olası erken yenidoğan sepsisinde tedavi süresi 7-10 gündür.

Nozokomiyal sepsiste, her YYBÜ’si kendi florasını gözönüne almalıdır. Genellikle stafilokoklara etkin olan vankomisin ile birlikte aminoglikozid başlanır. Üçüncü kuşak sefalosporinler, antibiyotik direncinde artış ve invaziv mantar enfeksiyonu artışı ile ilişkili olduğu için ampirik tedavi amaçlı kullanılmamalıdır. Geç başlangıçlı sepsiste et-

kenin toplum kaynaklı olduğu düşünülüyorsa ampirik tedavide ampisilin ve gentamisin tercih edilmeli, sefotaksim ancak menenjit düşünülüyorsa eklenmelidir (31).

Erken doğum, ÇDDA, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, deri ve mukozal bütünlüğünü bozan girişimler ve parenteral beslenme yenidoğanda sistemik mantar enfeksiyonu için önde gelen risk faktörleridir. Amfoterisin B yenidoğanın sistemik mantar enfeksiyonu tedavisinde tercih edilecek ilk ilaçtır (25).

Türk Neonatoloji Derneği’nin geç sepsis tedavisinde önerileri şunlardır (25):

1. Evde hastalanmış yenidoğanların toplum kökenli geç sepsis için ampisilin ve gentamisin 7-10 gün tedavi uygundur.

2. Menenjit varsa ampisilin ve gentamisine sefotaksim eklenmesi önerilmektedir.

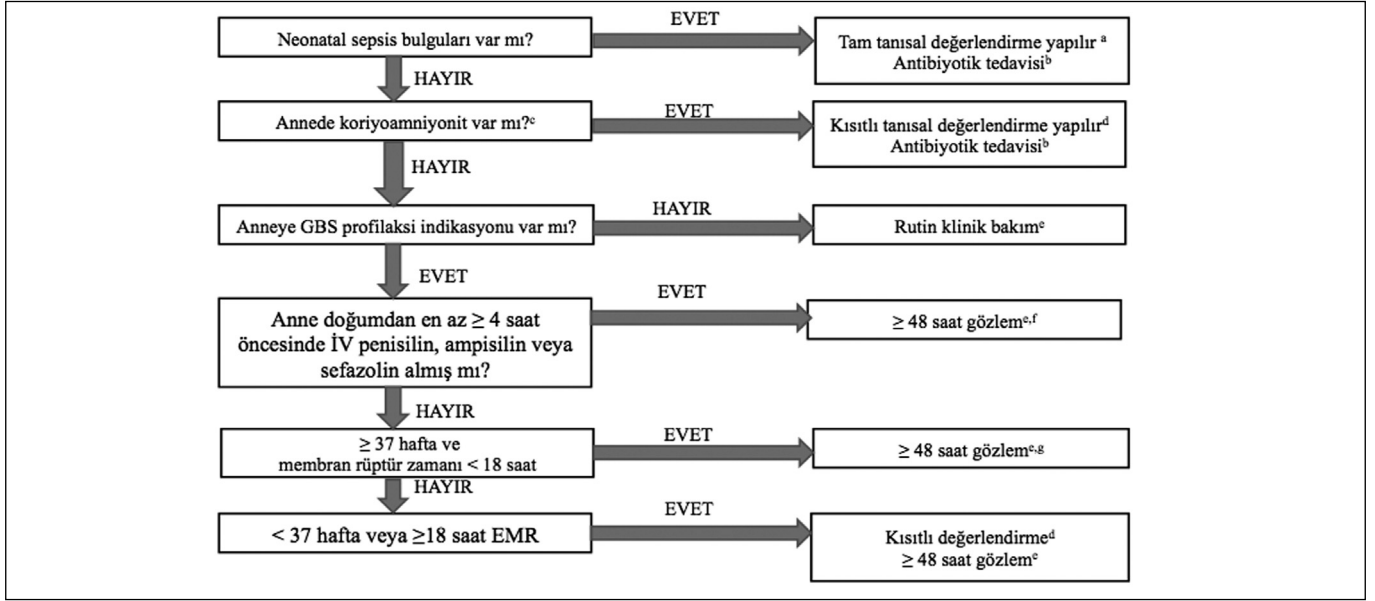
3. Hastanede yatan bebeklerde gelişen geç sepsiste tedavide vankomisin eşliğinde gentamisin (ya da amikasin) ya da gram negatif sepsis şüphesi var ya da fulminant gidiş varsa vankomisin eşliğinde seftazidim kullanılmalı ve tedavi 10-14 güne tamamlanmalıdır.

İdame tedavisi, kültür ve duyarlılık sonuçlarına, klinik seyir ve diğer seri laboratuvar testlerine göre yapılır. Antibiyotik toksisitesi açısından aminoglikozidler ve vankomisin düzeylerinin monitorizasyonu önemlidir (32).

Prematüre bebeklerde erken sepsis şüphesi ile başlayan ampirik antibiyotik tedavisinin beş günden uzun sürmesinin geç sepsis, nekrotizan enterokolit ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu riski azaltmak için sepsis olasılığı ortadan kalkar kalkmaz 48 saat içinde antibiyotik tedavisine son verilmesi önerilmektedir (25).

Sepsisli bebeklerde antibiyotik direncinin ortaya çıkması büyük bir sorundur. Çoklu dirençli Gram negatif mikroorganizmalar, yoğun bakımlarda tedaviyi zorlaştırır. Vankomisin yaygın kullanımına bağlı olarak vankomisin dirençli enterokok ve vankomisin duyarlı olmayan *S. aureus* gibi patojenler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ampirik tedavide vankomisin başlanmışsa, kan kültürü negatif saptandığında vankomisin mümkün olan en kısa zamanda kesilmelidir (33).

Sepsis şüphesi olan bebekte tanı ve tedavi yöntemleri: Erken ya da geç sepsis şüphesi ile değerlendirilen bebekte lökosit, nötrofil I/T oranı, CRP değerlendirmeleri normal, 24 saatlik izlemde sepsis düşündürülen bulgular geriliyor ya da izlemde belirti ve bulguları açıklayacak enfeksiyon dışı bir durum tespit edilir ve kültürlerde üreme yoksa sepsis olasılığı düşüktür. Ancak laboratuvar ve seyir sepsisle uyumlu ya da kültürde üreme varsa antibiyotik tedavisi 7-10 güne, menenjit de varsa 14-21 güne tamamlanır (8).



Şekil 1. Koryoamniyonit ve diğer risk faktörleri ile karşılaşmış yenidoğanlarda erken başlangıçlı grup B streptokok sepsisinin ikincil önlenmesine yönelik CDC algoritması (28).

- a Tam tanısal değerlendirmede kan kültürü, tam kan sayımı (periferik yayma dahil), akciğer grafisi (solunum sorunu varsa) ve lomber ponksiyon (bebek işlemi tolere edebilecek kadar stabil ise ve sepsis şüphesi varsa).
- b Antibiyotik tedavisi yenidoğan sepsisinin en sık nedenlerine göre planlanmalıdır, GBS için intravenöz ampisilin ve diğer organizmaları kapsayacak bir seçim (E.coli ve diğer gram negatif patojenler) olmalı ve lokal antibiyotik direnci göz önüne alınmalıdır.
- c Koryoamniyonit şüphesinin derecesini belirlemek için kadın doğum uzmanı ile konsülte edilmelidir. Koryoamniyonit tanısı klinik olarak konur ve bazı belirtiler non-spesifiktir.
- d Kısıtlı değerlendirme kan kültürü (doğumda) ve tam kan sayımı, periferik yayma (yaşamın 6-12. saatinde).
- e Sepsis belirtileri gelişirse, tam tanısal değerlendirme yapılmalı ve antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.
- f Eğer bebek ≥ 37 hafta ise, digger taburculuk kriterlerine uygun ise, sağlık hizmetine kolay ulaşım mümkünse ve evde gözlem ile ilgili kurallara tam uyabilecek bir kişi varsa 24 saat sonrasındaki gözleme evde devam edebilir. Eğer bunlardan herhangi biri karşılanamıyorsa, bebek en az 48 saat süreyle ve taburculuk kriterlerine uygun olana kadar hastanede gözlenir.
- g Bazı uzmanlar bebek 6-12 saatlik olduğunda tam kan sayımı ve periferik yayma yapılmasını önermektedir.

Sepsis için risk faktörü taşıyan (koryoamniyonit, 18 saatten uzun erken membran rüptürü), < 37 gebelik haftası, asemptomatik bebeğin değerlendirilmesi Şekil 2’de sunulmuştur (19).

Komplikasyonlar ve Destek Tedavisi

1. Solunum: Kan gazı izlemi yapılarak yeterli oksijenizasyon sağlanmalı ve gerekli durumlarda oksijen tedavisi veya ventilatör desteği başlanmalıdır.

2. Kardiyovasküler: Şoku önlemek için kan basıncı ve dolaşım desteklenmelidir. Bu amaçla serum fizyolojik gibi volüm genişeticiler, gerektiği durumlarda dopamin ve dobutamin gibi inotrop ilaçlar kullanılabilir (34).

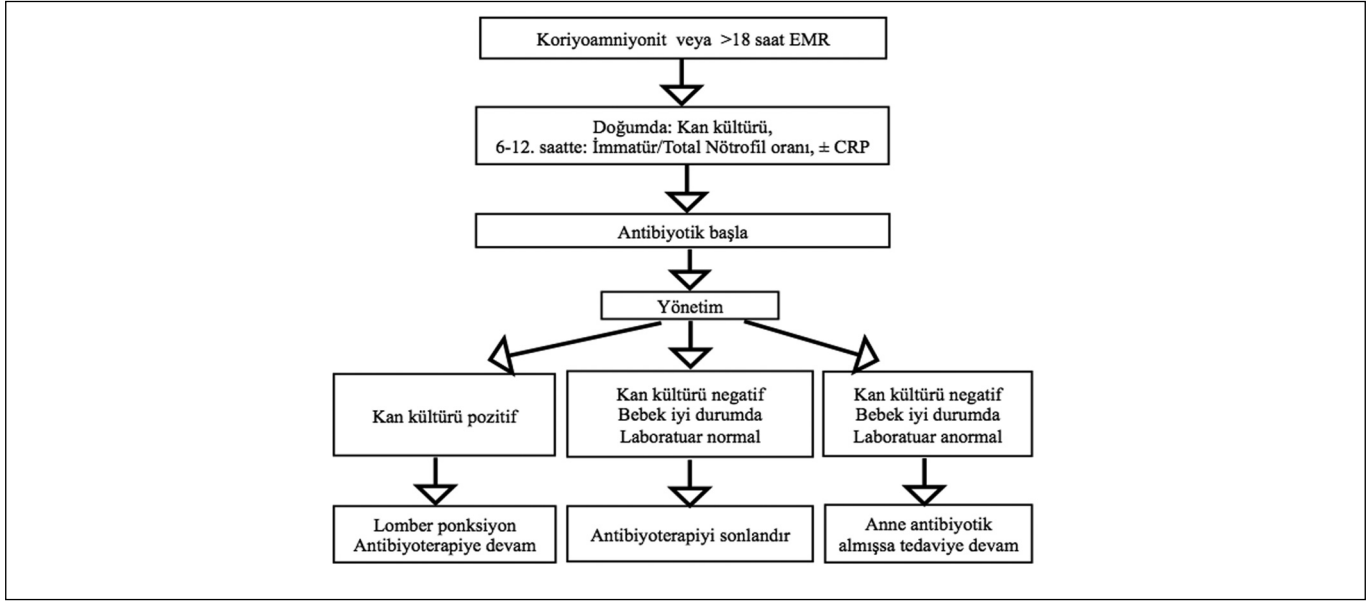
3. Hematolojik:

a. Yaygın damar içi pıhtılaşması (DİK): Yaygın damar içi pıhtılaşması olduğunda kan alınan yerlerden yaygın kanama, gastrointestinal veya santral sinir sistemi kanaması görülebilir. Ciltte büyük damarların trombozu gangrene neden olabilir. Yaygın damar içi pıhtılaşması ile beraber olan laboratuvar bulguları, trombositopeni, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanında uzamadır. Fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer düzeylerinde artış gözlenir. Tedavi seçenekleri taze donmuş plazma (10

ml/kg), K vitamini, trombosit transfüzyonu ve nadiren kan değişimidir (8).

b. Nötropeni: Yenidoğanların enfeksiyonlara yatkınlığına etki eden çeşitli faktörler arasında nötrofillerin gelişimsel, sayısal ve niteliksel bozuklukları yer alır (1,35). Koloni uyarıcı faktörler (colony-stimulating factors-CSFs), kan hücrelerinin hematopoezinde önemli rol alan ve aynı zamanda homeostazın ve genel olarak immün yeterliliğin idamesini sağlayan bir grup sitokindir. Granülosit koloni uyarıcı faktör (granulocyte CSF-G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (granulocyte-macrophage-CSF-GM-CSF) nötropenin eşlik ettiği kanıtlanmış sepsis olan yenidoğanlarda, sepsisi olmayan nötropenik bebeklerde ve sepsis riski taşıyan yenidoğanlarda profilaktik olarak kullanılmıştır. Ağır nötropeniyle giden sistemik enfeksiyonda CSF verilmesinin mortaliteyi azalttığına dair veriler sınırlıdır (35). Aşırı düşük doğum ağırlıklı 280 prematüre bebeği içeren bir meta-analizde, profilaktik olarak GM-CSF kullanımının hayatta kalma oranında veya sepsis geliştirme oranında azalma olmadığı saptanmıştır (36).

Ağır sepsiste intravenöz immune globulinin hem



Şekil 2. Sepsis için risk faktörü taşıyan, < 37 hafta asemptomatik bebeğin değerlendirilmesi (19)

profilaktik hem de antibiyotik tedavisine yardımcı olarak kullanımının yararlı olmadığı gösterilmiştir (37).

Pentoksifilin, bir ksantin türevidir olup, özellikle gram negatif enfeksiyonlarda salınımı artıran TNF- α 'nın inhibisyonuna neden olur. Yapılan sınırlı sayıda çalışmalarda antibiyotik tedavisine eklendiğinde sepsis mortalitesini azalttığı gösterilmiştir. Ancak rutin kullanımının önerilmesi için daha fazla sayıda hastayla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır (38).

4. Santral sinir sistemi: Nöbet geçirme olasılığı nedeniyle gerekli önlemler alınmalıdır. Nöbet geçirme durumunda fenobarbital kullanılabilir. İdrar çıkışında azalma, serum osmolaritesinde azalma, idrar dansitesinde ve osmolaritesinde artış şeklinde kendini gösteren uygunsuz ADH gelişimi açısından bebek monitorize edilmelidir.

5. Metabolik: Hipoglisemi veya hiperglisemi gelişimi açısından monitorize edilmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir. Sepsise metabolik asidoz eşlik edebilir ve bu durum, bikarbonat veya sıvı replasmanı ile tedavi edilebilir.

Prognoz

1. Mortalite: Yenidoğan sepsisi çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde en önemli mortalite nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Mortalite oranı erken sepsiste %25, geç sepsiste ise %18 olarak bildirilmiştir (39,40). Sepsisli bebeklerde gram negatif enfeksiyonlarda, gram pozitif enfeksiyonlara göre mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (1,8) İlk 48 saat içinde ölümlü seyreden fulminan seyirli geç sepsisler, genellikle gram negatif enfeksiyonlarda gelişmektedir (1,8).

2. Morbidite: Sepsisi olan prematüre bebeklerde hem kısa hem de uzun dönem komplikasyonlar gelişmektedir.

Kısa dönem morbidite: Sepsis; patent duktus arte-

riususa, ventilasyonun uzamasına, uzun süre vasküler katetere gereksinim olmasına, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit gelişimine, hastanede yatış süresinin uzamasına neden olmaktadır (1,3).

Bakteriyemik enfeksiyonlara bağlı gelişen komplikasyonlar ise endokardit, septik emboli, abse oluşumu, septik artrit, osteomyelit ve kemik yıkımını içermektedir. Tekrarlayan bakteriyemi nadirdir. Kandidemi vaskülit, endokardit, endoftalmis, karaciğer, akciğer, böbrek ve beyinde abseye yol açabilir (1,33).

Uzun dönem morbidite: Sepsis, hem santral sinir sistemini direkt olarak enfekte ederek hem de indirekt olarak inflamasyona ikincil uzun dönem nörogelişimsel bozukluklara neden olmaktadır (1,33). NICHD Neonatal Research Network verilerine göre 6093 aşırı düşük doğum tartılı prematüre bebek değerlendirildiğinde, düzeltilmiş 18-22 ayda nörogelişimsel bozukluk, sepsisi olan 1922 bebekte, sepsisi olmayan bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur (41). Nörogelişimsel bozukluklar serebral palsi, Bayley gelişim skorlarında düşüklük, görme sorunları olarak sıralanmıştır.

Gelecekteki gelişmeler: Grup B streptokoklara karşı aşı geliştirilmesi için yoğun çalışmalar devam etmektedir. Bunun yanı sıra yenidoğan sepsisinde etken olan spesifik ajanlara karşı sentetik monoklonal antikor geliştirme çabaları da sürmektedir. Vücudun ciddi doku hasarına neden olan kendi mediyatörlerinden bazılarının bloke edilmesi üzerindeki çalışmalar da devam etmektedir (3).

Menenjit

Yenidoğan menenjiti, hayatın ilk ayında görülen, meninkslerin ve santral sinir sisteminin (SSS) enfeksiyonudur. Yaşamın bu dönemi menenjitin en sık görüldüğü

zamandır. Bakteriyel menenjitler yenidoğan döneminde yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan ciddi enfeksiyonlardır. Erken tanı ve tedavi, etkilenmiş yenidoğanlarda başarılı sonuçlar alınmasını sağlar. Son yıllarda mortalite oranı azalsa da yenidoğan menenjitinin morbidite oranı pek değişim göstermemiştir. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı 1000 canlı doğumda yaklaşık 0.16-0.45 iken gelişmekte olan ülkelerde sıklığı daha yüksek olup, 1000 canlı doğumda 0.8-6.1'dir. Mortalite oranı da %40-58 oranındadır (42).

Düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, erken membran rüptürü, septik ve travmatik doğum, fetal hipoksi, maternal peripartum enfeksiyon, galaktozemi ve üriner anomaliler risk faktörlerini oluşturmaktadır (1).

Bakteriyemisi olan yenidoğanlarda %20-25 oranında bakteriyel menenjit olaya eşlik etmektedir. Yenidoğan menenjitinde etken mikroorganizmalar postnatal ve gebelik yaşına bağlıdır ve yenidoğan sepsisi ile aynıdır. Menenjitli yenidoğanların %70'inde GBS (özellikle tip III) ve *E. coli* (özellikle K1 antijeni olan *E. coli*) etkindir. Diğer etkenler ise gram negatif enterik basiller (*Klebsiella*, *Enterobakter* ve *Serratia*), *L. monocytogenes* serotip IVb ve enterokoklardır. *E. coli* 1990'lardan beri çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken başlangıçlı sepsis ve menenjitin en sık nedenidir (43).

Geç başlangıçlı menenjit en sık prematüre bebeklerde görülür. Gebelik haftası ve vücut ağırlığı azaldıkça görülme sıklığı orantısız olarak artmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı 6956 bebekte yapılan çalışmada, geç başlangıçlı menenjitin en sık görülen etkenleri birinci sırada *Coagulase negative staphylococcus* (%48), ikinci sırada *S. aureus* (%8) olarak bildirilmiştir. En sık gram negatif geç başlangıçlı menenjite neden olan bakteriler ise *E. coli* ve *Klebsiella*'dır (42).

Açık bir defekt içeren veya dışarıdan yerleştirilmiş bir alele (ventriküloperitoneal şant) gerek duyulan SSS anomalilerinin varlığında stafilokoklar (*Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*) ile birlikte streptokoklar ve difteroidler gibi diğer deri florasının yol açtığı enfeksiyonlar sıktır. Mantar ve anaeroblar gibi diğer nadir organizmalar olgu sunumları olarak bildirilmiştir (8).

Patofizyoloji: Menenjit, meninklerin subaraknoid alanının ve beyin damarlarının enfeksiyonu sonucu oluşan akut inflamasyondur. Çoğu olguda enfeksiyon, meninklere ve SSS'ne hematojen yayılımla oluşur. Santral sinir sistemi veya spinal anomalilerin (meningomyelosel) varlığında, çevre veya deri florasının doğrudan inokülasyonu ile de gelişebilir. Neonatal menenjit sıklıkla ventrikülit ile birlikte ve bu durum da enfeksiyonun gerilemesini daha zorlaştırır. Ayrıca hemoraji, tromboz ve enfarkta yol açabilen vaskülit eğilim de vardır. Subdural efüzyon ve beyin absesi klinik gidişi komplike hale getirebilir (3).

Klinik bulgular: Klinik bulgular genellikle özgül değildir ve sepsis bulgularından ayrılamaz. Sepsis veya enfeksiyon araştırılan her bebekte menenjit dışlanmalıdır. Menenjitin belirti ve bulguları letarji, iritabilite, ısı düzensizliği, solunum sıkıntısı, batın distansiyonu, apne veya siyanoz ataklarıdır. Ön fontanelin bombeleşmesi, konvülsiyonlar ve koma, menenjitin geç bulgularıdır. Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu menenjite eşlik edebilir (3).

Laboratuvar incelemeleri: Beyin omurilik sıvısı hem olası menenjitin dışlanmasında çok önemli hem de tanıyı doğrulamak için tek yoldur (44).

1. Kültür: Beyin omurilik sıvısı kültürü bakteriyel menenjit tanısında altın standarttır. Erken tanı ve spesifik etken izolasyonu tedavinin başarısında ve prognozda önemlidir. Lomber ponksiyon yapılması tanının doğrulanması ve neden olan patojenin bilinmesi ve antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi açısından önemlidir. Beyin omurilik sıvısı kültüründe etken izole edilmesi tedavinin düzenlenmesinde çok yararlıdır. Beyin omurilik sıvısı kültürü pozitif olan bebeklerin yaklaşık %15-50'sinde kan kültüründe üreme yoktur. Kan kültüründe üreme olan menenjitli hastaların da %30-38'inde BOS'da üreme saptanamayabilir (44). Bu nedenle sadece bakteriyemisi olduğu düşünülen bebekler menenjit açısından değerlendirildiğinde, menenjitin sıklıkla atlandığı görülmektedir. Sepsisi olan bebekte ne zaman lomber ponksiyon yapılması gerektiğinin bilinmesi önemlidir. Geç başlangıçlı sepsis şüphesi ile antibiyotik tedavisi başlanacak her bebeğe, kan kültüründe üreme olan bebeklere, antibiyotik te-

Tablo 5. Yenidoğanlarda normal beyin omurilik sıvısı değerleri

	Lökosit (mm ³)	Protein (mg/dl)	Glukoz (mg/dl)
Term	0-32 (ortalama %61 PNL)	20-170	34-119
Prematüre (970-2500g)	0-29 (ortalama %57 PNL)	65-170	24-63
Çok düşük doğum ağırlıklı bebek (550-1500g)	0-44 (ortalama %0-66 PNL)	45-370	29-217

PNL-polimorfonükleer lökosit

davisi altında kliniği bozulan bebeklere, nörolojik bulgular ile gelen bebeklere kontrendikasyon yoksa lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir (8,33,43).

2. Beyin omurilik sıvısında hücre sayımı: Beyin omurilik sıvısında genellikle gram negatif çomaklar etken ise GBS'e göre daha fazla hücre saptanır. Beyin omurilik sıvısında lökosit sayısının 21 hücre/ μ L'yi aştığı durumlarda, BOS kültürünün de pozitif olma duyarlılığı ve özgüllüğü %80 olarak bildirilmektedir (8,44). Beyin omurilik sıvısının normal değerleri Tablo 5'de gösterilmektedir (3).

3. Gram boyama kesin tanının daha hızlı konulmasına ve etken olan mikroorganizmanın ilk tanımlanmasına yardımcı olabilir.

4. Beyin omurilik sıvısı ve kan glukoz düzeyi ile karşılaştırılmalıdır. Normal BOS glukoz değeri serum değerinin üçte ikisi veya yarısı kadardır (3).

5. Beyin omurilik sıvısı proteinleri prematüre bebeklerde hayatın daha ileri dönemlerine göre daha yüksek olup, >150 mg/dl olması menenjitte uyumlu olduğu gösterilmiştir (8).

Menenjit düşünülen bebeklerde tedavi sırasında lomber ponksiyon tekrarlanması tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar tüm hastalarda 48 saat sonra lomber ponksiyon tekrarı önerirken, bazı araştırmacılar 48-72 saat sonra klinik bulgular düzelmediyse, gram negatif ve fungal menenjitlerde önermektedir (42).

Radyolojik incelemeler: Özellikle klinik seyrin komplike olduğu durumlarda ve menenjitin komplikasyonlarının saptanabilmesi için önerilir. En yararlı ve non-invaziv görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Ventrikül boyutları, ekojenik bantlar görünümü veren inflamasyonu ve kanama varlığı ultrasonografi ile saptanabilir. Beyin absesinin tanısında ve izlemin ileri aşamalarında tedavinin uzatılmasını gerektirebilecek ensefalomalazik alanların saptanmasında, ventrikülit, subdural efüzyon ve ampiyem gibi akut komplikasyonların belirlenmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yararlıdır (33).

Yardımcı Testler: PCR menenjit tanısında kullanılabilen bir yöntemdir. Geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında hızlı ve patojenin tanımlanmasında duyarlılığı ve özgüllüğü iyidir. Gerçek zamanlı PCR, *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, GBS, *S. aureus*, *L. monocytogenes* gibi patojenleri yüksek oranda algılar (43).

Yaklaşım

Tedavi: Erken antibiyotik tedavisi çok önemlidir. Tedavinin geciktirilmesi mortalite ve morbiditeyi artırır. Menenjitten şüphelenilen bebeklerde ampirik antibiyotik tedavisi BOS'a geçebilen ve olası patojenlere etkili olan-

lar arasından seçilmelidir (8).

Menenjitte antibakteriyel tedavinin GBS, gram negatif enterik basil ve *L. monocytogenes*'i kapsamaması gereklidir. Bu nedenle erken ve geç yenidoğan menenjitinde ampisilin eşliğinde sefotaksim kullanımı önerilir. Geç yenidoğan menenjitinde tedavi seçeneği olarak vankomisin eşliğinde sefotaksim kullanılabilir, bu tedaviye bir aminoglikozit eklenebilir (3). Etken ve antibiyotik duyarlılığı bilindiğinde, gerekirse tedavi yeniden düzenlenir. Etken GBS ya da *L. monocytogenes* ise tek olarak ya da gentamisin eşliğinde ampisilin; *E. coli* ve diğer gram negatif enterik bakterilerin biriye tek olarak ya da bir aminoglikozit eşliğinde sefotaksim; *P. aeruginosa* ise seftazidim ve bir aminoglikozit; enterokoksa ampisilin ve gentamisin, ampisiline direnç varsa vankomisin ve gentamisin kullanılabilir (3). Antibiyotik tedavisinin kesin süresi BOS sterilizasyonuna ve yanıtın hızına bağlıdır. Yenidoğan menenjitinde etken gram pozitif bakteri ise en az 14 gün, gram negatif basil ise en az üç hafta ve genellikle BOS'un sterilizasyonundan sonra iki hafta daha tedaviye devam edilir. Bazı durumlarda tedaviyi 4-6 haftaya uzatmak gerekebilir (25).

Tedaviye başladıktan sonra klinik yanıt yeterli değilse lomber ponksiyon yapılarak BOS incelemesi yapılmalı ve kültür gönderilmelidir. Eğer gram boyamada mikroorganizma görülürse tedavi değişikliği düşünülmelidir (43). Beyin omurilik sıvısının sterilize olması gram negatif menenjitlerde üç gün, gram pozitif menenjitlerde 36-48 saatlik antibiyotik tedavisinden sonra gerçekleşir (33).

Bakteriyel menenjiti olan bebekler yoğun bakım ünitesinde monitorize edilerek takip edilmelidir. Bu bebeklere beyin ödemi tedavisi, nöbet kontrolü, mekanik ventilasyon ve inotrop desteği gerekebilir (42).

Kısa ve Uzun dönem Komplikasyonlar

Akut komplikasyonlar: Bakteriyel menenjitin akut komplikasyonları; serebral ödem (vazojenik ve sitotoksik), kafa içi basınç artışı, ventrikülit, serebrit, hidrocefali, beyin absesi, serebral infarkt, subdural efüzyon veya ampiyem olarak sıralanabilir (45).

Ventrikülit: Ventriküllerin ve ventriküler sıvının inflamasyonu ile seyreden ve yenidoğan menenjitinde sık rastlanan bir komplikasyondur (1,45). Genellikle beraberinde serebral sıvı akımı obstruksiyonu vardır. Yapılan bir çalışmada gram negatif menenjiti olan 72 yenidoğanın %20'sinde ventrikülit saptanmıştır (46). Ventrikülit olan olgularda genellikle kafa içi basınç artışı bulguları vardır. Uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen klinik olarak ve bakteriyolojik olarak yanıt yetersiz ise ventrikülit şüphelenilmelidir (1). Ventrikülitin klinik bulgula-

rı özgül değildir. Yatak başı kranial ultrasonografi ile dilate ventriküller, ependimada ekojenite görülebilir (45). Kontrastlı BT veya MRG tekniği ile ventrikül sınırlarının genişlediği görülebilir.

Hidrocefali: Gram negatif menenjit gelişen bebeklerin %30-44'ünde, tüm menenjitli hastalarında %24'de hidrocefali gelişimi bildirilmektedir (46,47).

Hidrocefali GBS Tip III'ün ve E. coli K1'in neden olduğu menenjitlerde daha sık olarak gelişmektedir (8). Klinik bulguları, kafa içi basınç artışı bulguları olan bradikardi, hipertansiyon ve solunum depresyonu ve baş çevresinin büyümesidir (45). Kranial ultrasonografi ilk değerlendirme için tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

Beyin absesi: Gram negatif bakteriyel menenjitlerin %11-19'unda, tüm yenidoğan menenjitlerin %13'ünde beyin absesi gelişmektedir (46,47). Beyin absesi riski, Citrobacter koseri, Serratia marcescens, Proteus mirabilis ve Enterobacter sakazakii etkenlerinde sık izlenmektedir (8). Beyin absesi genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) (+) yenidoğan menenjitlerinin nadir komplikasyonudur (48).

Beyin absesi bulguları genellikle hastalığın ikinci haftasında gelişir. Klinik bulguları, kusma, fontanel kabarıklığı, baş çevresi artışı, kranial sutürlerin ayrışması, hemiparezi, fokal konvülsiyonlar olarak sıralanabilir (45,49). Kranial BT veya MRG ile beyin absesi tanısı konabilir.

Subdural efüzyon: Bakteriyel menenjitlerin %11'inde, gram negatif menenjitlerin %7-13'ünde subdural efüzyon gelişir. Ancak klinik olarak önemli düzeyde subdural efüzyon ve ampiyem gelişimi yenidoğan menenjitinde sık değildir (45).

Klinik bulguları genellikle olmayabilir veya belirsizdir. Klinik bulguları kafa içi basınç artışı bulguları, fontanel bombeliği ve baş çevresi artışıdır (45,47).

Kronik komplikasyonlar: Menenjitli olan bebeklerde uzun dönemde hidrocefali, multistik ensefalomalazi, porencefali, serebral kortikal ve beyaz cevher atrofi gelişebilir. Bu komplikasyonların klinik bulguları; nörogelişimsel gerilik, konvülsiyon, serebral palsi, işitme kaybı olarak ortaya çıkabilir (45).

Kaynaklar

1. Edwards MS. Postnatal Bacterial Infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal- Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2011:793-840.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. *JAMA Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012*. 2015;314(10):1039-51.
3. Tricia L. Gomella: Sepsis. In: Tricia L. Gomella et al (eds): *Neonatology: Management, Procedures, On-call Problems, Diseases, and Drugs*. New York: McGraw-Hill, 2013:865-74.
4. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. *Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants*. *N Engl J Med* 2002;347(4):240-7.
5. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. *Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network*. *Pediatrics* 2002;110(2):285-91.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al; *National Institute of Child Health and Human Development. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003*. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(7):635-9.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al; *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues*. *Pediatrics* 2011;127(5):817-26.
8. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant (7th ed)*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 222-75.
9. Sgro M, Shah PS, Campbell D, Tenuta A, Shivananda S, Lee SK; *Canadian Neonatal Network. Early-onset neonatal sepsis: rate and organism pattern between 2003 and 2008*. *J Perinatol* 2011;31(12):794-8.
10. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. *Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(1):F9-14.
11. Rønnestad A, Abrahamsen TG, Medbø S, Reigstad H, Lossius K, Kaarensen PI, et al. *Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants*. *Pediatrics* 2005;115(3):e262-8.
12. Arısoy ES. *Yenidoğan sepsisi: tanı ve tedavi yaklaşımları*. *AN-KEM Derg* 2010; 24(2): 168-75.
13. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Celebi S, Hacımustafoğlu M. *Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: coagulase negative Staphylococcus as the predominant pathogen*. *Pediatr Int* 2014;56(1): 60-6.
14. Waters D, Jawad I, Ahmad A, Lukšić I, Nair H, Zgaga L, et al. *Aetiology of community-acquired neonatal sepsis in low and middle income countries*. *J Glob Health*. 2011;1(2):154-70.
15. Brook I, Frazier EH. *Microbiology of scalp abscess in newborns*. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11 (9):766-8.
16. Polin RA, Denson S, Brady MT; *Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU*. *Pediatrics* 2012;129(4):e1104-9.
17. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, Siegel JD, Jarvis WR; *Pediatric Pre-*

- vention Network. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr*. 2001;139(6):821-7.
18. Ng PC, Li K, Wong RP, Chui K, Wong E, Li G, Fok TF. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in pre-term infants with systemic infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(3):F209-13.
 19. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129(5):1006-15.
 20. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(3): 223-7.
 21. Rozycki HJ, Stahl GE, Baumgart S. Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6(5): 440-2
 22. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):421-38.
 23. Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, Brodsky NL, Bhandari V. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. *J Perinat Med* 2003; 31(1): 60-8.
 24. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, Argentieri M, Marrocco G, Quondamcarlo A, et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(5):F368-70.
 25. Satar M, Arisoy: Yenidoğan Enfeksiyonları Tedavi ve İzlem Rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği Rehberleri* 2014: 6-27.
 26. Shah BJ, Padbury JF. Neonatal sepsis an old problem with new insights. *Virulence*. 2014; 5(1): 170-8.
 27. Cetinkaya M, Ozkan H, Köksal N, Celebi S, Hacimustafaoğlu M Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol* 2009; 29(3): 225-31.
 28. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1-36.
 29. Manzoni P, Rizzollo S, Decembrino L, Ruffinazzi G, Rossi Ricci A, Gallo E, et al. Recent advances in prevention of sepsis in the premature neonates in NICU. *Early Hum Dev* 2011;87(1):S31-3.
 30. Cleminson J, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10: CD003850.
 31. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M; iCAP Group (Improving Antibiotic Prescribing in Primary Care). Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(1):F4-8.
 32. van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Macielek MA, Fleiter A, Krediet TG. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology* 2010;97(1):22-8.
 33. Ferrieri P, Wallen LD. Neonatal bacterial sepsis. In: Gleason CA, Devaskar SU (eds). *Avery's Diseases of the Newborn* (9th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 538-51.
 34. Moorman JR, Carlo WA, Kattwinkel J, Schelonka RL, Porcelli PJ, Navarrete CT, et al. Mortality reduction by heart rate characteristic monitoring in very low birth weight neonates: a randomized trial. *J Pediatr* 2011;159(6):900-6.
 35. Carr R, Modi N, Doré C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003066.
 36. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):747-62.
 37. Ohlson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(3):CD001239.
 38. Pammi M, Haque KN. Pentoxifyline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(3):CD004205.
 39. Kaufman DA, Blackman A, Conaway MR, Sinkin RA. Nonsterile glove use in addition to hand hygiene to prevent late-onset infection in preterm infants: randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014;168(10):909-16.
 40. Larson EL. APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect Control* 1995;23(4):251-69.
 41. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292(19):2357-65.
 42. Heath PT, Okike IO, Oeser C. Neonatal meningitis: can we do better? *Adv Exp Med Biol* 2011; 719: 11-24.
 43. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol* 2015; 42(1): 29-45.
 44. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006;117(4):1094-100.
 45. Volpe JJ. Bacterial and fungal intracranial infections. In: *Neurology of the newborn*, 5th ed, WB Saunders Company, Philadelphia 2008. p.916-43.
 46. Unhanand M, Mustafa MM, McCracken GH Jr, Nelson JD. Gram-negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one-year experience. *J Pediatr* 1993;122(1):15-21.
 47. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13(3):711-33.
 48. Biswas B, Mondal M, Thapa R, Mallick D, Datta AK. Neonatal Brain Abscess due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Diagn Res* 2014;8(11):PD01-2.
 49. Hoffman HJ, Hendrick EB, Hiscox JL. Cerebral abscesses in early infancy. *J Neurosurg* 1970;33(2):172-7.