



Araştırma/Research

Pretermatüre Bebeklerde Kültürle Kanıtli Neonatal Sepsisin Klinik ve Laboratuvar Deęerlendirmesi

Clinical and Laboratory Evaluation of Culture-Proven Neonatal Sepsis in Premature Infants

Halil KAZANASMAZ¹, Hüseyin GÜMÜŞ¹

¹ Yrd. Doç. Dr. Halil KAZANASMAZ, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağliğı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye,

Bu çalışma 2008 Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, yerel etik kurul tarafından onaylanmıştır (Onay numarası: 14.09.2017 / 34403).

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kısa Başlık: Prematüre Bebeklerde Neonatal Sepsis

Sözcük Sayısı: 2195

Yazışmadan Sorumlu Yazar

Halil KAZANASMAZ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağliğı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, Türkiye,
Tel : +905058507873

Email: kazanasmazhalil2@gmail.com

DOI:10.30569/adiyamansaglik. 407704

Geliş Tarihi: 20.03.2018

Kabul Tarihi: 28.03.2018

Özet

Amaç: Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım kliniğimizde sepsis tanısıyla takip edilen prematüre bebeklerin altta yatan kolaylaştırıcı faktörler, etken patojen, klinik seyir ve mortalite yönünden araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kan kültürü kanıtli 114 sepsisli olgu çalışmaya dahil edildi. Doğumdan sonra ilk 72 saat içerisinde kan kültürü örneğinde üreme olanlar erken başlangıçlı neonatal sepsis (ENS), 72. saatten sonra kan kültürü örneğinde üreme olanlar ise geç başlangıçlı neonatal sepsis (GNS) grubuna dahil edildi. Platelet değeri $<150 \times 10^9/L$ olanlar trombositopeni, $\geq 150 \times 10^9/L$ olanlar ise normal trombosit sayısı olarak tanımlandı. C-reaktif protein (CRP) değerleri >10 mg/dl olanlar yüksek düzey, ≤ 10 mg/dl olanlar ise orta-düşük düzey olmak üzere iki gruba ayrılıp değerlendirildi.

Bulgular: Olguların % 30.7'si ENS, % 69.3'ü de GNS idi. ENS'de kan kültüründe en sık grup *B streptokok* izole edilirken GNS'de en sık *Klebsiella pneumoniae* izole edilmişti. ENS ve GNS gram pozitif ve gram negatif gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında ortalama platelet değerleri anlamlı olarak gram pozitif grupta daha yüksek bulunurken ortalama CRP değerleri gram negatif grupta anlamlı olarak daha yüksekti. ENS'de trombositopeni sadece üç olguda görülürken, yüksek CRP değerleri sadece bir olguda görüldü. GNS'de trombositopenili ve yüksek CRP değerli olgular gram negatif-candida grubunda gram pozitiflere göre anlamlı olarak daha sık bulunmaktaydı.

Sonuç: Gram negatif neonatal sepsis, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde önemli bir sorun oluşturmaktadır. Prematüre bebeklerde GNS'de trombositopeni ve yüksek CRP değerleri kan kültüründe gram negatif patojen tespit edilenlerde gram pozitif patojen tespit edilenlere göre daha sık karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: C- reaktif protein; Prematüre; Sepsis; Trombositopeni

Summary

Aim: In this study, who were followed up with diagnosis of sepsis in neonatal intensive care unit in terms of underlying facilitating factors, causative pathogen, clinical course and mortality.

Material and methods: 114 cases of sepsis with proven-blood culture were included in the study. Early onset neonatal sepsis (ENS), which grew in the blood culture sample within the first 72 hours after birth, and late onset neonatal sepsis (LNS), which grew in the blood culture sample after 72 hours. Platelet values $<150 \times 10^9/L$ were defined as thrombocytopenia, and those with $\geq 150 \times 10^9/L$ were defined as normal platelet counts. C-reactive protein (CRP) levels >10 mg/dl were divided into two groups as high level and ≤ 10 mg/dl as middle-low level.

Results: 30.7% of the cases were ENS and 69.3% were LNS. In ENS, *group B streptococcus* was the most frequently isolated agent in blood culture, whereas *Klebsiella pneumoniae* was the most frequently isolated agent in LNS. When the ENS and LNS were compared between gram positive and gram negative groups, mean platelet values were significantly higher in the gram positive group and mean CRP values were significantly higher in the gram negative group. Thrombocytopenia in ENS was seen in only three cases, whereas high CRP values were seen in only one case. In LNS group, the incidence of patients with thrombocytopenia and high CRP levels were significantly higher in gram negative-candida groups than in gram positive group.

Conclusion: Gram negative neonatal sepsis is a major problem in neonatal intensive care units. In preterm babies with LNS, thrombocytopenia and high CRP levels are more frequent in those who was detected gram negative agent-candida than those who was detected gram positive agent in blood cultures.

Key words: C- reactive protein, Premature, Sepsis, Thrombocytopenia

Giriş

Neonatal sepsis gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbidite açısından önemli sorunlara yol açmaktadır (1). Genel hatlarıyla neonatal sepsis, kültür kanıtlı veya şüpheli enfeksiyona karşı vücudun geliştirdiği sistemik inflamatuvar yanıt olarak düşünülebilir (2). Çeşitli laboratuvar tetkikleri ve alınan kültür örnekleri her ne kadar tanıya yardımcı olsa da klinik bulgular nonspesifik olup birçok sepsis dışı durumla da karışabilmektedir (3,4). Bu zorluk özellikle hayatın ilk 72 saatinde ortaya çıkan erken başlangıçlı neonatal sepsiste (ENS) karşımıza çıkmaktadır.

ENS' de sıklıkla vajinal doğum esnasında annenin genital yolundan dikey geçişle kazanılan mikroorganizmalar sorumlu tutulmaktadır (5). ENS'nin çoğunlukla annenin genital yolunda bulunan *Escherichia coli* (*E. coli*), *Haemophilus influenzae* ve Grup B *Streptococcus*'un (*GBS*) neden olduğu düşünülürken, hayatın ilk 72 saatinden sonra karşımıza çıkan geç başlangıçlı neonatal sepsisin (GNS) çevresel olarak ya hastane ya da toplum tarafından edinilmiş olduğu düşünülmektedir (4,5). GNS'de en sık rastlanan mikroorganizmalar; *Klebsiella pneumoniae* (*K. Pneumoniae*), *E. Coli*, *Acinetobacter baumannii* (*A. Baumannii*), koagülaz-negatif stafilokok (*CoNS*) ve *Enterobacteriaceae*'dir (7).

Geçmişte çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde GNS'nin ENS'den çok daha yaygın olduğu gösterilmiştir (8). GNS patogenezinin mekanizması iyi anlaşılmamıştır, ancak bakteriyel kolonizasyon ve düşük gestasyonel yaş önemli risk faktörleridir (9). Bununla birlikte, immün işlev bozukluğu ve transplasental edinilmiş maternal Ig G antikorların eksikliği prematüre bebeklerde enfeksiyon riskini artırabilir (10). Erken doğmuş bebeklerin genellikle uzun süreli intravenöz erişim, endotrakeal entübasyon gibi invazif prosedürlere daha sık ihtiyaç duyması sepsis riskini arttıran diğer faktörlerdir (10). Bakteriyel profillemeye çalışmaları, GNS'li bebeklerin değiştirilmiş bir mikrobiyota ve daha düşük bakteri çeşitliliğine

sahip olduklarını ve tanısal kan kültüründe izole edilen bakteriyel suşun sıklıkla olguların bağırsaklarında da bulunduğunu göstermiştir (11,12). Prematüre bebeklerde GNS'ye neden olan en yaygın organizmalar arasında *CoNS*, *escherichia*, *klebsiella* ve *enterococcus* bulunur (8,13).

Kan kültüründe patojen mikroorganizmanın izole edilmesi neonatal sepsis tanısında altın standart olmasına karşın bu yöntem her zaman doğru sonuç vermemektedir (14). Bundan dolayı detaylı fizik muayene ve çeşitli laboratuvar biyobelirteçleri tanıyı desteklemek için büyük önem taşımaktadır. Bu belirteçler içerisinde inflamasyona karşı sistemik reaksiyon yanıtında önemli bir rol oynayan, günümüzde birçok klinikte yaygın olarak kullanılan, bir pentraksin protein aile üyesi olan C-reaktif protein (CRP), sepsis varlığında 10-12 saat içerisinde yükselmeye başlamakta ve diğer belirteçlerle birlikte ölçümü tanıyı güçlendirmektedir (15). CRP'nin neonatal sepsis tanısında yardımcı bir rolü olmasına karşın ENS'de enfeksiyonun erken fazında sensitivitesi düşüktür (15). Tam kan sayımında tespit edilebilen platelet değeri özellikle trombositopeni varlığında prematürelere gram negatif sepsisle ilişkilendirilmiştir (16).

Bu çalışma literatürdeki güncel veriler ışığında üçüncü seviye yenidoğan yoğun bakım kliniğininde sepsis tanısıyla takip edilen prematüre bebeklerin altta yatan kolaylaştırıcı faktörler, etken patojen, klinik seyir ve mortalite yönünden araştırılmasını amaçlamıştır. Bununla birlikte çalışmada platelet değeri, CRP gibi biyobelirteçlerin neonatal sepsis tanısını desteklemedeki yeterliliği irdelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Bu prospektif gözlemsel çalışma 2015-2017 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım servisinde Şanlıurfa'da gerçekleştirildi. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Sepsis şüphesiyle 1130 prematüre bebekten venöz kan kültürü için örnek alındı. Kan kültürü örneklerinde üreme olan 114 hasta çalışmaya dahil edildi. Doğumdan sonra ilk 72 saat içerisinde kan kültürü örneğinde üreme olanlar ENS, 72. saatten sonra kan kültürü örneğinde üreme olanlar ise GNS grubuna dahil edildi. Çalışma kapsamına dahil edilen hastaların tamamı 37. gebelik haftasından önce doğmuşlardı.

Kan kültüründe üreme olmayan olgular, ilk kan kültüründe üreme olmasına karşın klinik ve laboratuvar bulguları sepsis tanısıyla uyumsuz olan kontaminasyondan şüphelenilen olgular (sepsis atağı sırasında CRP artışının 10 mg/L'nin üzerinde olmaması ve 72 saat içinde antibiyotik tedavisinin geri çekilmesi şeklinde tanımlanmış olup bu olguların ikinci kan kültürleri negatif olarak doğrulanmıştır), fetal / neonatal alloimmün trombositopeni (FNAITP) veya maternal immün trombositopenik purpura (ITP), yenidoğan trombositopenisi gibi diğer neonatal trombositopeni nedenleri olan yenidoğanlar, term bebekler ve kan değişimi uygulanan olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Gram pozitif ve gram negatif olguların klinik ve hematolojik parametrelerini karşılaştırabilmek için kan kültüründe her iki grup bakteri türüne ait üremesi olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Kan Örneklerinin Alınması ve analizleri

Kan kültürü örnekleri periferik venlerden uygun koşullar altında alındı. Toplam 2 ml alınan kan örneği bir adet aerobik ve bir adet anaerobik kan kültürü şişesine steril şartlar dikkate alınarak koyuldu. Kan sayımı için örnekler K2 EDTA'lı (potasyum-2 etilen diamin

tetraasetik asit) tüpe alındı. Parametreler hematolojik analizatör Cell-Dyn Ruby(Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) ile elde edildi. Platelet değerleri kan sayımından, CRP değerleri ise spektrofotometrik biyokimyasal analiz cihazı Architect C16000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) aracılığıyla elde edildi. Kan kültürü, kan sayımı ve biyokimyasal analizle elde edilen parametreler için örnek alımı en erken yaşamın ilk altı saatinden sonra ve eş zamanlı olarak gerçekleştirildi.

Platelet değeri $<150 \times 10^9/L$ olanlar trombositopeni, $\geq 150 \times 10^9/L$ olanlar ise normal trombosit sayısı olarak tanımlandı (17). CRP değerleri >10 mg/dl olanlar yüksek düzey, ≤ 10 mg/dl olanlar ise orta-düşük düzey olmak üzere iki gruba ayrılıp değerlendirildi (18).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 24.0 paket programı (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin analizi, verilerin dağılımı ve homojenliği göz önünde bulundurularak Student-t testi veya Mann-Whitney U testinden uygun olanı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler Pearson ki-kare veya Fisher'in kesinlik testi (2x2 tabloda gözlenen teorik değerlerden herhangi biri <5 olduğunda) kullanılarak analiz edildi. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

2015-2017 yılları arası kültür kanıtı 114 prematüre sepsis olgusu çalışmaya dahil edildi. Olguların % 30.7'si ENS, % 69.3'ü de GNS idi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde ENS grubunda hastaların % 66.7'si erkek % 33.3'ü kız iken, GNS grubunda ise % 63.4'ü erkek % 36.6'sı kız idi. (**Tablo 1**). Gruplar arası doğumdan itibaren kan kültürü örneklerinde üreme elde edilinceye kadar geçen ortalama süre ENS grubunda 0.51 ± 1.09 gün, GNS grubunda ise 20.81 ± 16.55 gündü. Olgular doğum haftalarına göre sınıflandırıldığında; % 19.3'ü ≤ 28 .

hafta, % 29.8'i 29.-33. haftalar arasında, % 50.7'si ise 34.-37. haftalar arasındaydı (**Tablo 1**). Olgular doğum ağırlıklarına göre incelendiğinde % 11.4'ü ≤ 999 gr, % 23.7'si 1000-1499 gr arasında, % 47.4'ü 1.500-2499 gr arasında, % 17.5'i ise ≥ 2.500 gr idi (**Tablo 1**).

Tablo 1. Sepsis gruplarının demografik özellikleri

		ENS N(%)	GNS N(%)
Cinsiyet	Erkek	23 (20.2)	54 (47.4)
	Kız	12 (10.5)	25 (21.9)
Doğum haftası	≤ 28	4 (3.5)	18 (15.8)
	29-33	7 (6.1)	27 (23.7)
	34-37	24 (21.1)	34 (29.8)
Doğum Ağırlığı(gram)	≤ 999	3 (2.6)	10 (8.8)
	1000-1499	3 (2.6)	24 (21.1)
	1500-2500	21 (18.4)	33 (28.9)
	≥ 2.500	8 (7)	12 (10.5)
Total N(%)		35 (30.7)	79 (69.3)

ENS: Erken başlangıçlı neonatal sepsis; GNS: Geç başlangıçlı neonatal sepsis; N:olgu sayısı

ENS grubu olguların % 54.3'ünün kan kültüründe gram pozitif, % 34.3'ünde gram negatif, % 11.4'ünde ise candida etken olarak izole edildi (Tablo 2). Kan kültüründe ENS grubunda gram pozitif etkenlerden beş olguda *MRSA (metisilin rezistan stafilococcus aerus)*, yedi olguda *GBS*, beş olguda *CoNS*, bir olguda *enterokok*, bir olguda *Micrococcus Luteus* izole edilirken gram negatif dört olguda *K. Pneumoniae*, üç olguda *E. coli*, üç olguda *Pseudomonas Aeroginosa (P. Aeroginosa)* ve iki olguda da *A. Baumanii* etken olarak izole edildi (**Tablo 2**). Kan kültüründe candida etken olarak ENS grubu dört olguda tespit edildi.

Tablo 2. Sepsis gruplarında kan kültüründe izole edilen etken patojen dağılımı ve mortalite oranları

	ENS N(%)	GNS N(%)	Mortalite N (%)	Taburcu N (%)
Gram-pozitif organizmalar				
<i>CoNS</i>	5 (4.4)	8(7)	2 (1.8)	11 (9.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (4.4)	6 (5.3)	-	11(9.6)
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (0.9)	1 (0.9)	-	2 (1.8)
<i>Group-B streptococcus</i>	7 (6.1)	4 (3.5)	1 (0.9)	10 (8.8)
<i>Corynebacterium Spp</i>	-	1 (0.9)	-	1 (0.9)
<i>Micrococcus Luteus</i>	1 (0.9)	1 (0.9)	-	1 (0.9)
Gram-negatif organizmalar				
<i>Escherichia coli</i>	3 (2.6)	10 (8.8)	3 (2.6)	10 (8.8)
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	4 (3.5)	36 (31.6)	16 (14)	24 (21.1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (1.8)	6(5.3)	2 (1.8)	6 (5.3)
<i>Pseudomonas Aeroginosa.</i>	3 (2.6)	1 (0.9)	-	4 (3.5)
<i>Serratia Liquenfacies</i>	-	1 (0.9)	-	1 (0.9)
<i>Fungemi(Candida spp)</i>	4 (3.5)	5 (4.4)	2(1.8)	7 (6.1)
Total	35(30.7)	79 (69.3)	26 (22.8)	88 (77.2)

N: Olgu sayısı; *CoNS*: Koagülaz-negatif stafilokok

GNS grubunun kan kültürü sonuçları incelendiğinde ise gram pozitif etkenler arasında sekiz olguda *CoNS*, altı olguda *MRSA*, dört olguda *GBS*, bir olguda *enterokok*, bir olguda da *Corynebacterium* izole edildi. Kan kültüründe izole edilen GNS grubu gram negatif mikroorganizmalara baktığımızda 36 olguda *K. pneumoniae*, 10 olguda *E. coli*, altı olguda *A. baumannii*, bir olguda *P. Aeroginosa*, bir olguda da *Serratia Liquenfacies* izole edildi (Tablo 2). Kan kültüründe etken olarak candida GNS grubu beş olguda tespit edildi.

ENS gram pozitif ve gram negatif grupların ortalama beyaz kan hücresi, nötrofil, lenfosit, platelet ve CRP değerleri karşılaştırıldığında; ortalama beyaz kan hücresi ve platelet değerleri anlamlı olarak gram pozitiflerde daha yüksek bulunurken ortalama CRP değerleri gram negatif grupta anlamlı olarak daha yüksekti (**Tablo 3**). Ortalama lenfosit ve nötrofil

değeri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ENS candida grubunda olgu sayısı yetersiz olduğundan sadece tanımlayıcı istatistiksel verilerine yer verildi. ENS grubundaki 35 olgunun sadece üçünde trombositopeni görülürken 32 olguda da trombosit sayısı normal bulundu. Trombositopenili üç olgunun kan kültürlerinde; bir olguda gram pozitif, bir olguda gram negatif ve bir olguda da candida etken olarak tespit edildi. ENS grubundaki 35 olgunun sadece birinin biyokimyasal analizinde yüksek düzey CRP bulunurken, bu olgunun kan kültüründe gram negatif etken tespit edildi.

Tablo 3. ENS grubunun laboratuvar parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

ENS(N=35)	Gram pozitif (N=41) (ortalama±SS)	Gram negatif (N=30) (ortalama±SS)	Candida (N=4) (ortalama±SS)	*P değeri
WBC (x10 ⁹ /L)	17.80±6.58	12.02±6.17	12.55±5.82	0.021
NEU(x10 ⁹ /L)	7.98±5.18	5.08±3.83	7.50±3.82	0.074
LYM(x10 ⁹ /L)	7.47±5.58	5.52±4.40	3.53±2.27	0.240
PLT(x10 ⁹ /L)	300.51±132.80	204.44±59.19	211.70±68.23	0.011
CRP(mg/dL)	0.60±1.20	3.49±6.77	0.29±0.43	0.029

*: Candida olgu sayısı yetersiz olduğundan analiz dışı bırakılmış ve gram pozitif-gram negatif grupların karşılaştırması Bağımsız örneklem T testi ile gerçekleştirilmiştir; ENS: Erken başlangıçlı neonatal sepsis; SS: standart sapma; WBC: Beyaz kan hücresi; NEU: Nötrofil; LYM: Lenfosit; PLT:Platelet; CRP: C-reaktif protein; N: Olgu sayısı

GNS'de gram pozitif ve gram negatif grupların ortalama beyaz kan hücresi, nötrofil, lenfosit, platelet ve CRP değerleri karşılaştırıldığında; ortalama platelet değerleri anlamlı olarak gram pozitiflerde daha yüksek bulunurken, ortalama CRP ve nötrofil değerleri gram negatif grupta anlamlı olarak daha yüksekti (**Tablo 4**). Ortalama beyaz kan hücresi ve lenfosit değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 4. GNS grubunun laboratuvar parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

GNS(N=79)	Gram pozitif(N=20) (ortalama±SS)	Gram negatif(N=54) (ortalama±SS)	Candida (N=5) (ortalama±SS)	*P değeri
WBC (x10 ⁹ /L)	15.0±5.68	21.53±18.90	13.08±5.65	0.134
NEU(x10 ⁹ /L)	6.17±4.22	11.87±9.92	5.74±4.0	0.001
LYM(x10 ⁹ /L)	5.87±3.34	4.81±5.45	5.92±3.44	0.416
PLT(x10 ⁹ /L)	299.19±133.68	143.09±134.34	74.02±43.71	<0.0001
CRP(mg/dL)	2.49±3.02	9.09±8.08	8.32±4.68	<0.0001

*:Candida olgu sayısı yetersiz olduğundan analiz dışı bırakılmış ve gram pozitif-gram negatif grupların karşılaştırması Bağımsız örneklem T testi ile gerçekleştirilmiştir; GNS: Geç başlangıçlı neonatal sepsis; SS: standart sapma; WBC: Beyaz kan hücresi; NEU: Nötrofil; LYM: Lenfosit; PLT:Platelet; CRP: C-reaktif protein; N: Olgu sayısı

GNS candida grubunda olgu sayısı yetersiz olduğundan candida olgularının sadece tanımlayıcı istatistiksel verileri incelendi. GNS grubunda 79 olgunun 42'sinde trombositopeni tespit edilirken 37 olguda da trombosit sayısı normal olarak bulundu (**Tablo 5**). Trombositopeni tespit edilen 42 hastanın kan kültürü incelendiğinde; 34 olguda gram negatif, beş olguda candida ve üç olguda da gram pozitif etken tespit edildi. GNS grubunda trombosit sayısı $<150 \times 10^9/L$ olanlar ve trombosit sayısı $\geq 150 \times 10^9/L$ olanlar şeklinde iki gruba ayrılıp gram pozitif ve gram negatif-candida gruplarına göre dağılımı incelendiğinde trombositopenik olguların gram negatif-candida grubunda anlamlı olarak daha sık bulunduğu görüldü (**Tablo 5**). Gram negatif ve candida grubu olgular test şartları sağlanamadığı için birleştirilip tek grup olarak değerlendirildi. 114 kültür kanıtı sepsis olgusunun platelet ve CRP değeri arasında yapılan Pearson korelasyon analizinde negatif bir ilişki bulundu ($r = -0.540$, $p < 0.0001$).

Tablo 5. Geç başlangıçlı neonatal sepsis gruplarına göre trombosit sayısı ve CRP değerlerinin dağılımı

GNS(N=79)	Gram pozitif N(%) (N=20)	Gram negatif- Candida N(%) (N=59)	Mortalite var N(%) (N=26)	Mortalite yok N(%) (N=88)	*p	**p
Trombositopeni <150x10 ⁹ /L)	3 (3.8)	39 (49.4)	17 (65.4)	28(31.8)	<0.0001	0.002
Normal Trombosit Sayısı(≥150x10 ⁹ /L)	17 (21.5)	20 (25.3)	9(34.6)	60(68.2)		
Düşük-orta düzey CRP (10 mg/dL)	20 (25.3)	37(46.8)	11(57.7)	76 (86.4)	<0.0001	0.003
Yüksek düzey CRP(≥10 mg/dl)	-	22 (27.8)	15 (42.3)	12 (13.6)		

*:Pearson Ki-kare testi gram pozitif ile gram negatif-candida gruplarına uygulandı;**: Pearson Ki-kare testi mortalite gelişen ile gelişmeyen gruba uygulandı; GNS: Geç başlangıçlı neonatal sepsis; N:Olgu sayısı

Olguların % 22.8'inde mortalite görülürken % 77.2'si taburcu edildi. Olguların % 33.3'üne takip esnasında sürfaktan uygulandı. Olguların % 60.5'inde entübasyon ve mekanik ventilatör ihtiyacı gelişirken, % 14'ünde nazal maske ile sürekli pozitif hava yolu basınç uygulaması yapıldı. Olguların % 25.4'ünde ise herhangi bir solunum desteği gerekmedi. Mortalite gelişen 26 olgunun 21'inde sepsis kliniği dışında altta yatan bariz ek patolojik bulgular bulunmaktaydı. Bu bulgular incelendiğinde; dört olguda omfalosel, üç olguda gastroşizis, üç olguda intrakranial kanama+hidrosefali, iki olguda nekrozitan enterokolit, iki olguda pnömotoraks, iki olguda geniş patent duktus arteriozus+ventriküler septal defekt, bir olguda özofagus atrezisi, bir olguda intestinal atrezi, bir olguda şilotoraks, bir olguda yarık damak-dudak ve bir olguda da meningomyelose tanısı mevcuttu.

Tartışma

Neonatal sepsis, bakteriyel, viral veya fungal mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. ENS ile ilişkili en yaygın organizmalar sıklıkla *GBS* ve *E. coli*'dir (19). GNS kliniğinde ise günümüzde *CoNS* kan kültüründe en sık izole edilen gram pozitif etken konumundadır (20). Bizim çalışmamızda ENS'de kan kültüründe en sık *GBS* izole edilirken GNS'de en sık *K. pneumoniae* izole edilmiş, *CoNS* ise *E. coli*'den sonra üçüncü en sık izole edilen etken olmuştur (Tablo 3). Gram negatif septisemi günümüzde yenidoğan yoğun bakım üniteleri için önemli bir sorun haline almıştır. Ülkemizde yapılan çeşitli neonatal sepsis çalışmalarında kan kültüründe tespit edilen patojenler incelendiğinde ikinci sırada *klebsiella* suşlarının bulunduğu görülmüştür (21,22,23). Çalışmamızda mortaliteyle sonuçlanan olguların kan kültüründe % 88.4 oranında gram negatif etkenler tespit edilmiştir. Bu etkenler içerisinde de en sık % 61.5 oranla *K. pneumoniae* karşımıza çıkmıştır. Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada *klebsiellaya* bağlı neonatal sepsiste sıklıkla *K. Pneumoniae* etken olarak tespit edildiği belirtilmiştir (24). Ayrıca *klebsiella* sepsisinin çoklu ilaç direnci ve yüksek mortalite oranlarıyla birlikte görüldüğü vurgulanmıştır (24,25). Yüksek mortalite oranları neonatal sepsisin erken tanısının ve uygun ampirik antibiyotik seçiminin önemini arttırmıştır. Bu amaçla çalışmamızda ENS ve GNS kliniğinde tam kan sayımı ve biyokimyasal analizle kolayca elde edilebilen parametreler olan platelet sayısı ve CRP değerlerinin tanıyı desteklemedeki rolünü araştırdık.

ENS'de kan kültüründe gram negatif etken tespit edilen olgularda gram pozitif etken tespit edilenlere göre ortalama CRP değeri anlamlı olarak daha yüksek, ortalama platelet değeri ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu anlamlı farklılık irdelendiğinde ise ENS grubu 35 olgunun sadece üçünde trombositopeni görülmüş ve yine 35 olgunun sadece

birinde yüksek düzey CRP tespit edilmiştir. Bu bulgular platelet değeri ve CRP'nin ENS tanısına ve etken patojen ayırımına olan katkısının sınırlı olduğunu düşündürmüştür.

GNS'de kan kültüründe gram negatif etken tespit edilen olgularda gram pozitif etken tespit edilenlere göre ortalama CRP değeri daha yüksek, ortalama platelet değeri ise daha düşük bulundu. Çalışmamızda ENS'li olgulardan farklı olarak GNS'de trombositopeninin ve yüksek CRP değerlerinin gram negatif-candidalı olgularda gram pozitif olgulara göre daha sık bulunduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda mortalite gelişen olgularda gelişmeyenlere göre trombositopeni ve yüksek CRP değerlerinin daha sık bulunduğu görülmüştür. Bu durum mortaliteyle sonuçlanan olguların kan kültüründe sıklıkla gram negatif etken tespit edilmesiyle açıklanabilir. Ree ve ark. (26) tarafından yakın tarihte yapılan bir çalışmada trombositopeni varlığı özellikle prematürelde gram negatif sepsisle ve artmış mortaliteyle ilişkilendirilmiştir. Zhang ve ark. (27) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise fungal sepsiste trombositopenin bakteriyel sepsise göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda GNS'li candida grubu olguların gram negatif olgularla benzer olarak ortalama platelet değerleri düşük, ortalama CRP değerleri yüksek bulunmuş fakat olgu sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel analiz ve yorum yapılamamıştır.

Her ne kadar GNS'de gram pozitiflerle gram negatiflerin ortalama CRP ve platelet değerleri arasındaki farklılık klinik olarak trombositopeni ve yüksek CRP değerleri olarak karşımıza çıksa da sepsiste düşük-orta düzey CRP'li ve normal platelet değerli olguların da görülmesi bu parametrelerin tanıya olan yardımcı rolünü sınırlandırmaktadır. Bununla birlikte GNS'de trombositopeni ve yüksek CRP değerleri gram pozitif- gram negatif etken ayırımında ve dolayısıyla uygun ampirik antibiyotik seçiminde yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. CJ Baker, et al. Maternal Antibody at Delivery Protects Neonates From Early Onset Group B Streptococcal Disease. *J Infect Dis* 2014;209:781–8.
2. Raimondi F, et al. Neonatal sepsis: a difficult diagnostic challenge. *Clin Biochem* 2011;44:463-4.
3. Liu L, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151–61.
4. Oncel MY, et al. Mean platelet volume in neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal* 2012;26:493-6.
5. Simonsen K, et al. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(1):21-47.
6. Klinger G, et al. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:38-6.
7. Jiang JH, et al. Neonatal sepsis in the neonatal Intensive Care Unit: Characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:301-6.
8. Kaufman D, et al. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:638-80.
9. Berrington JE, et al. The neonatal bowel microbiome in health and infection. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:236–43.
10. Cetinkaya M, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol* 2015;35:39–45.
11. Stewart CJ, et al. Bacterial and fungal viability in the preterm gut: NEC and sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:298–303.
12. Stewart CJ, et al. Cesarean or vaginal birth does not impact the longitudinal development of the gut microbiome in a cohort of exclusively preterm infants. *Front Microbiol* 2017;8:1008.
13. Greenberg RG, et al. Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants: 2000–2011. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(8):774-9.
14. Paolucci M, et al. How can the microbiologist help in diagnosing neonatal sepsis? *Int J Pediatr* 2012;2012:120-34.
15. Hofer N, et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 2012;102:25–36.
16. Nandyal SS, et al. Study of thrombocytopenia in neonatal intensive care unit. *Indian J Pathol Oncol* 2016;3(1);55-9.

17. Bhat S, et al. Incidence of thrombocytopenia and changes in various platelet parameters, in blood culture positive neonatal sepsis. *Int J Pediatr* 2015;3(4.1):757-66.
18. MY Lai, et al. Characteristics of neonates with culture-proven bloodstream infection who have low levels of C-reactive protein (≤ 10 mg/L). *BMC Infect Dis* 2015;15:320.
19. AL Shane, et al. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017;390:1770–80.
20. Bizzarro MJ, et al. Neonatal sepsis 2004–2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr* 2015;166:1193–9.
21. Özdemir AA, ve ark. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi ve Etkenlerin Antibiyotik Direnci. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2016;50(4):319-24.
22. Sağlam D, ve ark. Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı. *Abant Med J* 2015;4(3):255-60.
23. Kara H, ve ark. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki kültür ile kanıtlanmış sepsisli hastaların değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2015;42(3):355-60.
24. Hakan N, ve ark. Klebsiella Sepsisinin Klinik Özellikleri ve Antibiyotik Duyarlılık Paterni: Üçüncü Düzey Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki 8 Yıllık Deneyimlerimiz. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2017;14(3):110–3.
25. Ali Abdel Rahim KA, et al. Prevalence of Extended Spectrum β -lactamase-Producing Klebsiella pneumoniae in Clinical Isolates. *Jundishapur J Microbiol* 2014;7:e17114.
26. Ree IMC, et al. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoS One* 2017;12:e0185581.
27. Zhang X, et al. Clinical characteristics of neonatal fungal sepsis in neonatal intensive care unit. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2017;49:789-93.