

Yenidoğan Kandida Sepsisli Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of the Cases with Newborn Candida Sepsis

Mehmet Reşat CEYLAN¹  Hüseyin GÜMÜŞ²  Abdullah SOLMAZ² **ÖZ**

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım kliniğimizde kandida sepsisi nedeniyle takip ve tedavi edilen bebeklerin demografik özelliklerini, risk faktörlerini, mortalite oranlarını ve laboratuvar bulgularını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Araçlar ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif olarak, 2015 Ocak-2019 Haziran yılları arasında, 3. Basamak bir üniversite hastanesi yenidoğan yoğun bakım kliniğinde gerçekleştirildi. Sepsis düşünülen 4385 bebekten kan kültürü alındı. Birden fazla sayıda sepsis atağı geçiren hastaların ilk atağı çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışma döneminde sepsis şüphesiyle bakılan 4385 kan kültürünün 33'ünde (%0,75) *Candida spp.* üremesi görüldü. Sepsis tanısı alarak tedavi gören 33 bebek çalışmaya dahil edildi. Olguların %72,7'si prematür ve %57,6'sı ≤ 2500 gr idi. Olguların % 39,4'ünde mortalite geliştiği ve %87,9'unda ek patoloji olduğu tespit edildi. Kandida sepsisli olguların C-reaktif protein ve nötrofil, değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik ve trombosit değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşüklük tespit edildi. Lenfosit ve beyaz küre değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç: Düşük doğum haftası, periferik ve santral kateter kullanımı, total parenteral nutrisyon ve ek patolojileri olan hastalarda CRP ve nötrofil değerlerinde anlamlı yükseklik, trombosit değerlerinde ise anlamlı düşüklük olan hastalarda Kandida sepsisi ön tanılar arasında düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kandida sepsisi, kateter, neonatal yoğun bakım, total parenteral nutrisyon,

ABSTRACT

Purpose: We aimed to evaluate demographic characteristics, risk factors, mortality rates and laboratory findings of the infants who were followed up due to the candida sepsis in the neonatal intensive care unit.

Materials and Methods: This retrospective study was carried out in the neonatal intensive care unit of a university hospital between January 2015 and June 2019. Blood samples were taken from 4385 infants with sepsis. Only the first attack of the patients who underwent multiple sepsis attacks was included in the study.

Results: During the study period, the breeding of *Candida spp.* was seen in 33 (0,75%) of 4385 blood cultures which were suspected of the sepsis. 33 babies were included in the study. 72.7% of the cases were premature and 57.6% were ≤ 2500 gram. It was found that the mortality developed in the 39.4% of the cases and there was an additional pathology in 87.9% of them. Patients with candida sepsis showed a statistically significant elevation in C-reactive protein and neutrophil levels while platelet count was significantly lower. No statistically significant difference was found for the lymphocyte and white blood cell counts.

Conclusion Candida sepsis should be considered in patients with comorbid conditions, low gestational age, use of peripheral and central catheters, and total parenteral nutrition. High C-reactive protein and neutrophil levels and low platelet counts may indicate candida sepsis in the setting of the above-mentioned conditions.

Key Words: Candida sepsis, catheter, neonatal intensive care, total parenteral nutrition,

Gönderilme tarihi: 05.06.2020, Kabul edilme tarihi: 11.08.2020

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD Şanlıurfa, Türkiye.

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Şanlıurfa, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Mehmet Reşat CEYLAN, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Şanlıurfa, Türkiye.
e-posta: dr.mresatceylan@gmail.com.tr

GİRİŞ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kan kültürlerinden enfeksiyon etkeni olan bir patojenin ürettiği, klinik bir durum olarak tanımlanmıştır.¹⁻³ Kandidaya bağlı yenidoğan sepsisi, enfeksiyöz nedenli morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir.⁴

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YYBÜ) gelişmeler, çok düşük doğum ağırlıklı ve konjenital anomalili yenidoğanların hayatta kalma şansını arttırmaktadır.⁵ Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin immün sistemin işlevsel bozukluğu, plasental edinilmiş anne kaynaklı Ig G antikorların eksikliği, genellikle uzun süreli intravenöz tedaviler, endotrakeal entübasyon, olgunlaşmamış cilt yapısı, uzun süreli antibiyotik kullanımı, santral yada umbilikal venöz kateterler, parenteral beslenme gibi invazif prosedürlere daha sık ihtiyaç duymaları prematüre bebeklerde enfeksiyon riskini artırabilir.⁶⁻¹⁰ Kandidaya bağlı yenidoğan sepsisi, tipik olarak, yaşamın ilk 6 haftasında meydana gelir. Kandida sepsisi, altta yatan ağır hastalıkları olan pediatrik hastalarda gelişen hastane enfeksiyonlarının %10-%20'sinin ve çocuklarda gelişen toplam mortalitenin %20-%30'unun sebebidir.¹¹⁻¹³ Çeşitli laboratuvar tetkikleri ve alınan kültür örnekleri, her ne kadar tanıya yardımcı olsa da, klinik bulgular nonspesifik olup birçok sepsis dışı durumla da karışabilmektedir.¹⁴

Kan kültüründe patojen mikroorganizmanın izole edilmesi, neonatal sepsis tanısında altın standart olmasına karşın her zaman doğru sonuç vermemektedir. Bundan dolayı detaylı fizik muayene ve çeşitli laboratuvar belirteçleri tanıyı desteklemek için büyük önem taşımaktadır.¹⁵ Bu çalışmada, literatürdeki güncel veriler ışığında, üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım kliniğinde Kandida sepsisi tanısıyla takip edilen bebeklerin altta yatan risk faktörleri, ek patolojiler, klinik seyir ve mortalitenin araştırılması amaçlanmıştır. Bununla birlikte bu çalışmada nötrofil ve trombosit sayısı ve CRP biyobelirtecinin neonatal sepsis tanısını koymadaki tanısal değeri irdelenmiştir.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif olarak, 2015 Ocak-2019 Haziran tarihleri arasında, 3. basamak bir hastane olan Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, yenidoğan yoğun bakım kliniğinde gerçekleştirildi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (14.09.2017 tarih ve 09 nolu oturum, 10 sayılı karar). Veriler, enfeksiyon kontrol komite kayıtları, hasta dosyaları ve hastane veri sisteminden elde edildi. Belirtilen tarihler arasında gelişen tüm kandidemi epizodları retrospektif olarak analiz edildi. Sepsis şüphesiyle 4385 bebekten venöz kan kültürü için alınan örnekler incelendi. Kan kültürü örneklerinin 3153'ünde üreme olmadığı, 613'ünün kontamine olduğu, 566'sında bakteri ve 53'ünde ise *Candida* türleri (spp.) ürettiği tespit edildi. Klinik belirti ve bulgular ile birlikte bir kan kültüründe *Candida spp.* izole edilmesi kandidemi olarak tanımlandı.¹⁶ Kan kültürü örneklerinde üreyen, klinik belirti ve bulguları olan 33 *Candida spp.* olgusu çalışmaya dahil edildi. Yaşamın ilk 72 saat içerisinde kan kültürü örneğinde üreme olanlar erken neonatal sepsis (ENS), 72. saatten sonra kan kültürü örneğinde üreme olanlar ise geç neonatal sepsis (GNS) grubuna dahil edildi.

Kan kültürlerinde üreme olmayan veya üreme olmasına rağmen klinik ve laboratuvar bulguları sepsis ile uyumlu olmayan, fetal/neonatal allo immün trombositopeni veya maternal immün trombositopenik purpura, yenidoğan trombositopenisi gibi diğer trombositopeni nedenleri olan yenidoğanlar, term bebekler ve kan değişimi uygulanan olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Kontrol grubu; sağlıklı, kontrol için polikliniğe başvuran 7-28 günlük olgulardan seçildi.

Kan Kültürü Örneklerinin Alınması ve Analizleri

Kan kültürü örnekleri periferik venlerden aseptik kurallara dikkat edilerek alındı. Toplam 2 ml kan örneği alındı. Kan kültürü için alınan örnekler Bactec Peds Plus / F (Bactec Q 240, BactecDickinson) vasatına ekildi. Üreyen olgular için sırasıyla kanlı agar, EMB ve çikolatalı agara pasaj yapıldı. Üreyen bakterilerde antibiyotik duyarlılıkları, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) kriterlerine uygun olarak Müller-Hinton Agar'a

yapılarak değerlendirildi.¹⁷ Ayrıca mantar üremeleri için Saboraud dekstroza agara (SDA) ekilerek 37 C⁰ de inkübe edilerek 24 ve 48. saatlerde değerlendirildi. Kültürde üreme saptanan örneklerin antibiyotik direnci ve duyarlılığı irdelendi. Kan sayımı için örnekler K2 EDTA'lı (potasyum-2 etilen diamin tetra asetik asit) tüpe alındı. Parametreler hematolojik analizatör Cell-Dyn Ruby (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) ile elde edildi.

Platelet değeri <150x10⁹/L olanlar trombositopeni, ≥150x10⁹/L olanlar ise normal trombosit değerleri olarak tanımlandı.¹⁸ CRP değerleri >10 mg/dl yüksek düzey, ≤10 mg/dl olanlar ise orta-düşük düzey olarak iki gruba ayrılıp değerlendirildi.¹⁹

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde özetlendi. Sürekli değişkenlerin analizi, verilerin dağılımı ve homojenliği göz önünde bulundurularak Student-t testi ve Mann-Whitney U testinden uygun olanı kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi, p<0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

2015-2019 yıllarında kültür kanıtı 33 Kandida sepsisi olgusu çalışmaya dahil edildi. Olguların 33'ü(%100), postnatal 7. günden sonra üreme olduğundan vakaların hepsi GNS olarak değerlendirildi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, 18 erkek (% 54,5) ve 15 kız (% 45,5) bebek olduğu görüldü. Olgular doğum haftalarına ve doğum ağırlıklarına göre incelendiğinde; %72,7'si ≤37hafta, %57,6'sı <2.500 gr olduğu görüldü (Tablo 1).

Kandida sepsisi tespit edilen yenidoğanların 29'unun (%87,9) ek patolojiye sahip olduğu 27'sinin (%81,8) mekanik ventilatör desteği aldığı, 2'sinin (%6,1) nazal CPAP'ta takip edildiği görüldü.

Tablo 1.Kandida sepsis olgularının demografik özellikleri.

Demografik özellikler	N	%	
	<28	5	15,2
	29-33	7	21,2
Gebelik Haftası	34-37	12	36,4
	>37	9	27,3
	Toplam	33	100
Cinsiyet	Erkek	18	54,5
	Kız	15	45,5
	Toplam	33	100
Ağırlık	999 gr	6	18,2
	1000-1499 gr	2	6,1
	1.500-2499 gr	11	33,3
	>2.500gr	14	42,4

Kandida sepsisi tespit edilen yenidoğanların 13'ünde (%39,4) mortalite geliştiği görüldü. Bunlardan 5'i nin>37 hafta, 4'ü nün 34-37 hafta, 1'inin 29-33 hafta ve 3'ünün<28 hafta olduğu tespit edildi. Kaybedilen bebeklerin dördünde preterm ve nekrotizan enterokolit birlikteliği, ikisinde asfiksi, ikisinde intestinal atrezi ve birer olguda omfalosel, intrakraniyal kanama ve hidrosefali birlikteliği olmak üzere toplam 11'inde (%84,6) ek patoloji vardı.

Tablo 2.Kandida sepsisi olgularında ek patolojiler.

Ek Patoloji	N	%
Omfalosel	1	3
Yanık damak	1	3
Posterior üretral valv	1	3
İKK + Hidrosefali	1	3
PDA + VSD	2	6,1
İntestinal atrezi	4	12,1
Ek patoloji yok	4	12,1
Asfiksi	5	15,2
Prematür + santral Katater	5	15,2
Prematür + NEK	9	27,3
Toplam	33	100

İKK: İntrakraniyal kanama, VSD:Ventriküler septal defekt, NEK: Neonatal nekrotizan enterokolit, PDA: Patent Duktus Arteriosus,

NEK gelişen olguların kan kültürlerinde *Candida spp.* dışında diğer patojenler üremedi. Kaybedilen 13 olgunun 3'ü aşırı preterm iken, diğer 5'i orta derecede preterm ve 5'i miad idi. İleri derecede preterm olan bebeklerin tümünde respiratuar distress sendromu (RDS) tablosu mevcuttu (Tablo 2).

Kandida sepsisli yenidoğanların trombosit ve CRP değerlerine bakıldığında: Olguların %90,9'inde CRP değerlerinde yükseklik ve %69,7'inde trombosit düşüklüğü görüldü. Kandida sepsisli olgular, sağlıklı olgular ile karşılaştırıldığında CRP(p<0,001) ve nötrofil(p:0,001) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik ve trombosit (p<0,001) değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşüklük tespit edildi. Lenfosit(p:0,6) ve lökosit (p:0,73) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 3).

Tablo 3.Kandida sepsis olgularının laboratuvar parametrelerinin sağlıklı olgularla karşılaştırılması.

Parametre	Kandida sepsisi (N:33)	Kontrol gurubu (N:33)	P değeri ^a
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
WBC	12,16 (3,93-33,94)	11,50 (5,39-13,90)	0,730
LYM	4,17 (0,69-17,70)	3,94(1,25-7,69)	0,600
PLT	64,00 (10,00-540,00)	273,00 (115,50-591,00)	<0,001
CRP	5,13(0,01-26,17)	0,21(0,02-1,00)	<0,001
Parametre	Ort±sd	Ort±sd	P değeri ^b
NEU	7,32±3,67	4,88±1,81	0,001

^a Mann-Whitney U Test ile gerçekleştirilmiştir.

^b Independent Samples Test ile gerçekleştirilmiştir.

WBC: Lökosit, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, PLT: Platelet, CRP: C-reaktif protein, N: Olgu sayısı

TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde GNS neonatal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebi olup, hastanede kalış süresinin uzamasından ve sağlık harcamalarının artışından da sorumludur. Bu nedenle, GNS etkenlerinin surveyans ve önlenmesine yönelik çalışmalar önemlidir.¹⁹ Gümüş H ve ark.²⁰ yaptığı çalışmada GNS' de kültür üremelerinde etkenleri; Gram pozitif bakteriler, Gram negatif bakteriler ve *Candida spp* sırasıyla %26,7, %67,3 ve %6 olduğunu tespit etmişler. Gülmez D. ve ark.²¹ nın çalışmasında izole edilen *Candida spp*, tüm mikroorganizmaların %10,8'ini oluşturmaktadır. Çopur ve ark. da kan kültürlerindeki üremelerin %3'ünde *Candida spp*. tespit etmişlerdir.²² Çalışmamızda da; kan kültürü kanıtli sepsis olgularının % 5,6'sı *Candida spp*. etken olduğu görüldü ve yapılan çalışmalara benzer olarak tespit edildi.

YYBÜ'deki gelişmeler, düşük doğum ağırlıklı (SGA) ve anomalili bebeklerin hayatta kalma olasılığını artırmıştır.⁵ Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin immün işlev bozukluğu, genellikle uzun süreli intravenöz tedavileri, endotrakeal entübasyonu, olgunlaşmamış cilt yapıları, santral yada umbilikal venöz kateterleri, parenteral beslenme gibi invaziv girişimlere daha sık ihtiyaç duymaları prematüre bebeklerde enfeksiyon riskini artırabilmektedir.¹⁰ Kandida sepsisli olgularımızın %72,7'si düşük doğum haftalı idi. Olguların doğum ağırlıkları incelendiğinde ise %57,6'sı <2.500 gr idi. Olguların %87,9'unda ek patoloji vardı. Mekanik ventilatör ve nazal CPAP desteği alanların oranı sırasıyla %81,8 ve %6,1 idi.

Kandida sepsisli olgularda özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. Burada en önemli bulgu, hastayı izleyen ekibin klinik gözlemidir. Akova F ve ark.²³ nın yaptığı çalışmada; hastanın genel durumunun kötüleşmesi, emmeme, karın şişliği, mide sondasından gelenin artmasının yanında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve diğer hazırlayıcı etkenler de varsa mantar sepsisi olabileceği ifade edilmiştir. Makhoul IR ve ark.²⁴ yaptıkları bir çalışmada; Kandida sepsisli olguların %40,9'unda beyaz küre yüksekliği, % 59,1'inde kan sayımında sepsis lehine lökositoz veya lökopeni saptanmıştır. Çalışmamızda ise Kandida sepsisi tespit edilen olguların %90,9'inde CRP değerlerinde yükseklik ve %69,7'inde trombosit düşüklüğü olduğu görüldü. Ortalama nötrofil ve CRP değerleri anlamlı olarak yüksek, trombosit değerleri ise anlamlı derecede düşük saptandı. Lenfosit ve lökosit değerlerinde yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kandidaya bağlı yenidoğan sepsisi, enfeksiyöz nedenli morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir.⁴ Ülkemizde Acar A ve ark.²⁵ yaptıkları çalışmada Kandida sepsisine bağlı ölüm oranını %30,8 olarak tespit etmişler. Çalışmamızda da bu oran % 42,3 olarak tespit edildi.

Düşük doğum haftası, periferik ve santral kateterler, TPN kullanımı ve ek patolojileri olan hastalarda CRP ve nötrofil değerlerinde anlamlı yükseklik, trombosit değerlerinde ise anlamlı düşüklük olan hastalarda Kandida sepsisi tanılar arasında düşünülmelidir. Kandida

sepsisi görülme sıklığının yüksek olduğu ünitelerde düşük doğum haftası, santral kateterler ve TPN kullanımı olan hastalarda ampirik antifungal tedavi kullanımının uygun olacağı düşünülmektedir.

Çıkar Beyanamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

KAYNAKÇA

1. Waliullah MS, Islam MN, Siddika M, Hossain MK, Hossain MA. Risk factors, clinical manifestation and bacteriological profile of neonatalsepsis in a tertiary level pediatric hospital. *Mymensingh Med J.* 2009;18(1):66-72.
2. Iregbu KC, Elegba OY, Babaniyi IB. Bacteriological profile of neonatal septicaemia in a tertiary hospital in Nigeria. *Afr Health Sci.* 2006;6(3):151-154.
3. Shitaye D, Asrat D, Woldeamanuel Y, Worku B. Risk factors and etiology of neonatalsepsis in Tikur Anbessa University Hospital, Ethiopia. *Ethiop Med J.* 2010;48(1):11-21.
4. Kelly MS, Benjamin DK, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):105-117.
5. Uslu S, Bolat F, Can E, Comert S, Nuhoglu A. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonlarını önleme çalışmaları. *Med J Bakirkoy.* 2010;6(1):1-7.
6. Garzillo C, Bagattini M, Bogdanović L, Di Popolo A, Iula VD, Catania MR. Risk factors for Candida parapsilosis bloodstream infection in a neonatal intensive care unit: a case-control study. *Ital J Pediatr.* 2017;19(43):10
7. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I. Horizontal transmission of Candida parapsilosis candidemia in a neonatal intensive care unit. *J. Clin. Microbiol.* 2002;40(7):2363-2369.
8. Benjamin DK, Ross K, McKinney RE, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of Candida albicans and Candida parapsilosis fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics.* 2000;106(4):712-718.
9. V. Krcmery, M. Huttova, F. Mateicka, et al. Breakthrough fungemia in neonates and infants caused by Candida albicans and Candida parapsilosis susceptible to fluconazole in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48(4):521-525.
10. B. Almirante, D. Rodriguez, M. Cuenca Estrella, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(4):1829-1835.
11. Zaoutis T. Candidemia in children. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(7):1761-1768.
12. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman J.A, Groll AH, Bin-Hussain İ. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(12):1252-1257.
13. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):1-8.
14. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012;102(1):25-36.
15. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):503-535.
16. Weinstein MP, Patel JB, Bobenchik AM, et al. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29. Ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute;2019:32
17. Bhat S, Naik S, Rafiq W, Tariq A. Incidence of thrombocytopenia and changes in various platelet parameters, in blood culture positive neonatal sepsis. *Int J Pediatr.* 2015;3(4.1):757-766.
18. MY Lai, MH Tsai, CW Lee, 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):1-10.
19. Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr.* 2010;52(1): 50-57.
20. Gümüş H, Kazanasmaz H. Kültür Kanıtı Geç Neonatal Sepsis Olgularında Sıklık, İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direncinin Araştırılması. *KSÜ Tıp Fak Der.* 2018;13(3):88-91.
21. Gülmez D, Gür D. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2000 - 2011 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar: 12 yıllık değerlendirme. *J Pediatr Inf.* 2012;6(13):679-683.
22. Çopur Çiçek A, Şentürk Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2011; 68(4):175-184.
23. Akova F, İlçe Z, Köksal F, Celayir S. The evaluation of septicemia in the surgical newborn intensive care unit. *Cerrahpaşa Med J.* 2001;32(4):214-220.
24. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujov P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: Further characterization. *Pediatrics.* 2001;107(1):61-66.
25. Acar A, Öncül O, Küçükardalı Y, Ozyurt M, Haznedaroğlu T, Cavuşlu S. Epidemiological features of Candida infections detected in intensive care units and risk factors affecting mortality. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42(3):451-461.