

## Neonatal Sepsise Güncel Bakış A Current Overview on Neonatal Sepsis

### Öz

Neonatal sepsis, büyük çabalara rağmen az ilerleme kaydedilen önemli bir küresel sorun olmaya devam etmektedir. Şu anda neonatal sepsisin tanımlanması, tanısı ve tedavisi konusunda kabul edilmiş bir uluslararası görüş birliği yoktur. Neonatal sepsisin tanımı, insidansı, etiyolojisi, patofizyolojisi, risk faktörleri, klinik bulgu ve semptomları, tanı, tedavi ve prognozu ile ilgili gelişmeler derlenmiştir.

### Abstract

Neonatal sepsis remains an important global problem, with little progress despite great efforts. Currently there is no recognized international consensus on the definition, diagnosis, and treatment of neonatal sepsis. The developments regarding the definition, incidence, etiology, pathophysiology, risk factors, clinical signs and symptoms, diagnosis, treatment and prognosis of neonatal sepsis have been compiled.

### İnsidans

Klinisyenler için, yenidoğanların hayatını tehdit eden ve korkulan konulardan biri bebeğin doğum sürecinde bakteriyel bir enfeksiyona yakalanma olasılığıdır. Erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS) İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi yüksek gelirli bölgelerde doğan bebekler arasında 1/1000 ile 1/2000 sıklıkta görülür. Etkilenenlerin çoğu da yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gerektirir. Tedavilere ve yoğun bakım desteğine rağmen bebeklerin %2-3'ü bu nedenle kaybedilmektedir (1). EBNS insidansı, >2500 gram bebeklerde 0.5/1000 iken, 401-1500 gram bebeklerde 10.9/1000 olarak bildirilmiştir (2). Geç başlangıçlı neonatal sepsis (GBNS) insidansı ise 501-750 gram bebeklerde %51.2, 1500 gram altı bebeklerde %15-25 aralığında, >2500 gram bebeklerde ise %1.6 olarak bildirilmiştir (3).

### Tanım

Genel bilgiler çerçevesinde neonatal sepsis için güncel tanımlamalar (4) Tablo 1'de verilmiştir.

**Uzm. Dr. Mustafa Törehan ASLAN**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Cerrahi Monoblok Binası-(9. Kat), Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Fatih/İstanbul

**Tel/phone:** 0212 414 20 00  
**mail:** torehanaslan@yahoo.com

### Anahtar Kelimeler:

Yenidoğan, sepsis, erken başlangıçlı neonatal sepsis, geç başlangıçlı neonatal sepsis

### Keywords:

Newborn, sepsis, early-onset neonatal sepsis, late-onset neonatal sepsis

**Geliş Tarihi - Received**  
15/04/2020

**Kabul Tarihi - Accepted**  
09/05/2020

**Tablo 1.** Neonatal sepsis için güncel tanımlamalar.

Neonatal Sepsis (Güncel Tanımlamalar)	
Kanıtlanmış Sepsis	Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin ortaya konduğu hastalar
Klinik Sepsis	Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin ortaya konulmadığı hastalar
Şüpheli Sepsis	Bir bebekte risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun veya olmasın) ya da izlemde sepsis düşündürülen bulguların tespit edilmesi
Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis	Hayatın ilk 3 gününde (<72 saat) saptanan sepsis
Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis	Hayatın 4-30. günlerinde tanı alan sepsis

EBNS patogenezinin artan kolonizasyon ile birlikte uterus ve fetusun, maternal genitoüriner ve gastrointestinal flora ile invazyonu olarak anlaşılması, enfeksiyon için spesifik risk faktörleri olarak ortaya çıkmaktadır. EBNS için kesin tanı, patojenik bir türün yeterli miktarda alman kan veya beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültüründen izole edilmesidir, ancak sonuç çoğu zaman ilk 12-48 saat süresince belli değildir. İnflamasyonun enfeksiyona eşlik ettiği varsayılarak, tam kan sayımı (TKS), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) gibi laboratuvar testlerine de enfeksiyonun varlığını tahmin etmek için bakılır. ABD'de CDC (Centers for Disease Control and Prevention), ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) ve AAP (The American Academy of Pediatrics) gibi meslek toplulukları EBNS riskine nasıl yaklaşılacağı konusunda rehberlik sunmaktadır. İngiltere'de NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) yenidoğan enfeksiyonu için risk faktörleri, klinik göstergeleri ve antibiyotik yönetimi için rehberlik konularında kapsamlı kılavuzlar sunmuştur. Ancak risk faktörleri yaygın olmakla birlikte, klinik hastalıkların fizyolojik geçiş sürecinden ayırt edilmesi zor olmakla birlikte, laboratuvar testleri için doğruluk oranları doğumda nispeten düşüktür. Bu da ampirik antibiyotik uygulama oranının, gerçekteki sepsis oranını çok aşmasına yol açmaktadır (1). EBNS insidansı, özellikle kanıta dayalı intrapartum antimikrobiyal tedavinin uygulanması nedeniyle son yirmi yılda önemli ölçüde azaltılmakla birlikte, EBNS halen ciddi ve potansiyel olarak ölümcül bir hastalık olmaya devam etmektedir. Çünkü sadece laboratuvar testleri, EBNS yönetimi kararlarını yönlendirecek kadar hassas ve/veya spesifik değildir. Bundan dolayı EBNS insidansı, mevcut risk faktörlerinin yaygınlığı ve sonuçları, sık kullanılan laboratuvar testlerinin prediktif değeri ve antibiyotik maruziyetlerinin risk/fayda dengesindeki belirsizlikler ve gebelik yaşına bağlı ola-

rak önemli ölçüde değişmektedir. Maternal ve neonatal klinik özellikler, risk altındaki yenidoğan bebeklerin tanımlanmasına ve ampirik antibiyotik tedavisinin uygulanmasına rehberlik edebilmektedir (5).

### Etiyoloji

**Erken başlangıçlı neonatal sepsis:** EBNS genellikle intrapartum alınan mikroorganizmalardan kaynaklanır. Yenidoğanların çoğu postnatal ilk 6 saatte genellikle semptom verirler. Çoğu vakaya Grup B Streptokok (GBS) ve gram-negatif enterik mikroorganizmalar (ağırlıklı olarak *Escherichia coli*) neden olur. Kadınların vajinal veya rektal kültürlerinin % 35'inde doğumda GBS taşıyıcılığı mevcuttur ve bu gebelerden doğan bebeklerin de yaklaşık 1/3'ü GBS ile kolonize olur (6). Gebelerdeki GBS taşıyıcılığı ırk, yaşanan coğrafi bölge, sosyokültürel alışkanlıklara bağlı olarak oldukça farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde yapılmış 34 çalışmayı inceleyen bir meta-analizde, kadınlardaki genel GBS taşıyıcılığın %17.8 olduğu saptanmıştır. Ayrıca Ortadoğu ve Kuzey Afrika'da gebelerin % 22'sinde, Asya'da (Pasifik) %19'unda, Güney Afrika'da %19'unda, Hindistan ve Pakistan'da % 12'sinde ve Güney Amerika'da % 14'ünde GBS taşıyıcılığı olduğunu bulmuşlardır (7). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda ise, gebelerdeki GBS taşıyıcılığı oranını % 3-33 arasında değişmektedir (8-10). Anneden bebeğe olan bu kolonizasyon geçişi, 40 kat daha fazla olan erken başlangıçlı invazif hastalık riskini belirlemektedir. Kolonize olmuş yenidoğanların sadece 1/100'ü GBS nedeniyle invazif hastalık geliştirmesine rağmen, yaşamın ilk 6 saatinde mevcut olanların >% 50'si ancak kendini gösterir. Tiplendirilmemiş *Haemophilus influenzae* sepsisi özellikle preterm yenidoğanlarda tanımlanmıştır. Diğer vakalara gram-negatif enterik basiller (örn., *Klebsiella* spp.) ve bazı gram-pozitif mikroorganizmalar (*Listeria monocytogenes*, enterokoklar [örn. *Enterococcus faecalis*, *E. fae-*

*cium*], grup D streptokoklar [örn. *Streptococcus bovis*], alfa-hemolitik streptokok ve stafilokoklar) neden olma eğilimindedir. Ayrıca *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip b ve daha az yaygın olarak *Neisseria meningitidis* de izole edilmiştir. Asemptomatik gonore gebelikte nadiren görülür, bu nedenle *Neisseria gonorrhoeae* EBNS açısından nadir bir patojendir.

**Geç başlangıçlı neonatal sepsis:** GBNS genellikle çevreden kaynaklanır. Stafilokoklar geç başlangıçlı vakaların %30-60'ını oluşturur ve en sık damar içi girişim (özellikle santral venöz kateterler) uygulamalarında etken olur. *E. coli*, özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) yenidoğanlarda GBNS'nin önemli bir nedeni olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. *Enterobacter cloacae* veya *Cronobacter* (eski adıyla *Enterobacter*) sakazakii'nin kandan veya BOS'tan izolasyonu kontamine olmuş beslenmelere bağlı olabilir. Hastane kaynaklı *Pseudomonas aeruginosa* pnömonisi veya sepsis salgınlarında kontaminasyonun nedeni sıklıkla solunum desteği ekipmanlarıdır. Grup B streptokok için evrensel tarama ve intrapartum antibiyotik profilaksisi, erken başlangıçlı hastalık oranını önemli ölçüde azaltmış olsa da geç başlangıçlı GBS sepsisinin oranı değişmeden kalmıştır. Bu da genellikle çevreden edinilen geç başlangıçlı bir hastalığın var olduğu hipotezi ile uyumludur. Ölümünün *Bacteroides* bakteriyemisine atfedilmesine rağmen, anaerobların (özellikle *Bacteroides fragilis*) GBNS'teki rolü belirsizliğini korumaktadır. *Candida* türleri, ADDA yenidoğanlarda %12-18'inde ortaya çıkan GBNS'in giderek artan önemli nedenlerindedir. Bunların yanı sıra bazı viral enfeksiyonlar (örn., herpes simpleks, enterovirus, adenovirus, respiratuar sinsisyal virus) da hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı neonatal sepsis nedeni olarak ortaya çıkabilmektedir.

### Patofizyoloji

Erken başlangıç: Özellikle aşağıda belirtilen bazı maternal, perinatal ve obstetrik faktörler EBNS riskini arttırmaktadır.

- Doğumdan  $\geq 18$  saat önce meydana gelen erken membran rüptürü (EMR).
  - Maternal koriyoamniyonit (en sık maternal lökositoz, taşikardi, uterin hassasiyet ve/veya kötü kokulu amniyon sıvısı ile doğumdan kısa bir süre önce veya sırasında maternal ateş olarak kendini gösterir)
  - GBS ile kolonizasyon
  - Erken doğum
- Maternal enfeksiyonun hematojen ve transplental

yayılması, bazı viral (örn. Rubella, Sitomegalovirus), protozoal (örn., *Toxoplasma gondii*) ve treponemal (örn. *Treponema pallidum*) patojenlerin bulaşmasından meydana gelir. Birkaç bakteriyel patojen (örn., *L. monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*) fetusa transplental olarak ulaşabilir. Ancak bunların çoğu, uterusu asandan yolla ulaşır veya kolonize olan doğum kanalından fetusun geçişi sırasında bulaşır. Her ne kadar maternal kolonizasyonun yoğunluğu yenidoğanda invazif hastalık riski ile doğrudan ilişkili olsa da düşük yoğunluklu kolonizasyona sahip birçok EMR'li anne de yüksek yoğunluklu kolonizasyona sahip bebekler doğurabilir. Mekonyum ile kontamine olan amniyon sıvısı veya verniks kazeosa, GBS ve *E. coli*'nin çoğalmasına neden olabilir. Bu nedenle vajinal bölgedeki az sayıda mikroorganizma EMR'den sonra hızla çoğalabilir ve muhtemelen bu paradoksa katkıda bulunabilir. Mikroorganizmalar genellikle kan dolaşımına, kontamine olan amniyon sıvısının fetal aspirasyonu veya yutulması sonucu ulaşarak bakteriyemiye yol açar. Artan enfeksiyon, yüksek EMR insidansı, adneksiyal ve plental inflamasyon, neonatal sepsis ile daha sık ilişkilidir. Bu da ikizlerdeki enfeksiyon riskinin artması, doğum kanalı ve vajinal florayı yansıtan EBNS'nin bakteriyolojik özellikleri gibi birtakım olayları açıklamaya yardımcı olmaktadır.

**Geç başlangıç:** GBNS'te en önemli risk faktörü erken doğumdur. Diğerleri,

- Damar içi kateterlerin uzun süreli kullanımı
- İlişkili hastalıklar (ancak invazif girişimlerin kullanımı için sadece bir belirteç olabilir)
- Antibiyotiklere maruz kalma (dirençli bakteri suşları oluşumu)
- Uzun süreli hastanede yatış
- Kontamine ekipman, intravenöz (İV) veya enteral sıvılar olarak belirtilebilir.

Gram-pozitif mikroorganizmalar (örneğin, koagülaz-negatif stafilokok ve *Staphylococcus aureus*) çevreden veya hastanın cildinden kana inoküle edilebilir. Gram-negatif enterik bakteriler genellikle, sağlık personelinin ellerinden bulaşan dirençli mikroorganizmalar (ana yayılım aracı), hastanın antibiyotik tedavisi ile farklılaşmış veya kontamine ekipman tarafından oluşturulan endojen florasından türetilir. Bu nedenle, bu bakterilere maruziyeti arttıran durumlar (örn. kalabalık hasta ortamı, yetersiz hemşire sayısı, el yıkama oranlarındaki düşüklük) daha yüksek hastane kaynaklı enfeksiyon oranlarına neden olur. *Candida spp.*'e bağlı gelişebilen neonatal sepsis için risk faktörleri arasında, santral venöz kateterle-

rin uzun süreli (>10 gün) kullanımı, hiperalimentasyon, profilaktik antibiyotik kullanımı (özellikle 3. kuşak sefalosporinler) ve abdominal patolojiler bulunur. Başlangıçtaki enfeksiyon odakları, idrar yollarında, paranazal sinüslerde, orta kulakta, akciğerlerde veya gastrointestinal bölgede olabilir. Daha sonra ise enfeksiyon, meninkslere, böbreklere, kemiklere, eklemlere, peritona ve cilde yayılabilir.

### Bulgu ve Semptomlar

Neonatal sepsisin erken belirtileri genellikle nonspesifiktir ve mikroorganizmalar (virus dahil) arasında ayırım yapmaz. En sık erken belirtiler arasında:

- Spontan aktivitede azalma
- Emmede azalma, beslenmede güçlük
- Apne
- Bradikardi
- Isı düzensizliği (hipotermi veya hipertermi) bulunmaktadır.

Hipertermi sadece % 10-15 oranında bulunur, ancak vücut sıcaklığındaki artışın >1 saat süregelir olması genellikle enfeksiyonu gösterir. Diğer semptom ve bulgular arasında, solunum sıkıntısı, nörolojik bulgular (örn. nöbetler, jitteriness), sarılık (özellikle Rh veya ABO kan grubu uyumsuzluğu yokken yaşamın ilk 24 saatte artmış direkt bilirubin düzeyi), kusma, ishal ve batın distansiyonu yer almaktadır. Erken başlangıçlı GBS (ve birçoğu *L. monocytogenes* ile) enfeksiyonu olan çoğu yenidoğan, respiratuvar distress sendromundan ayırt edilmesi zor olan solunum sıkıntısı ile karşımıza çıkabilmektedir. Kanama diyatezi olmadan periumbilikal eritem, akıntı veya kanama omfaliti gösterir ve bu da göbeğin düşmesini geciktirir. Letarji, nöbetler, opistotonus veya gergin fontanel menenjit, ensefalit veya beyin apselerini düşündürür. Ekstremitelerin spontan hareketlerinde azalma ve eklem üzerinde şişlik, sıcaklık, eritem veya hassasiyet osteomyelit veya piyojenik artriti gösterir. Açıklanamayan abdominal distansiyon nekrotizan enterokoliti (özellikle kanlı ishal ve gaitada lökosit varlığı eşlik ettiğinde) veya peritoniti gösterebilir. Ciltte veziküller, oral ülser ve hepatosplenomegali (özellikle dissemine intravasküler koagülasyon [DİK] ile birlikte) yaygın herpes simpleks virus enfeksiyonunu düşündürmelidir. Erken başlangıçlı GBS enfeksiyonu, fulminan bir pnömoni olarak ortaya çıkabilir. Genellikle, obstetrik komplikasyonlar (özellikle prematürite, EMR veya korioamniyonit) nedeniyle meydana gelmektedir. Yenidoğanların >% 50'sinde, GBS enfeksiyonu doğumdan sonraki ilk 6 saat içinde ortaya çıkar. Bu

yenidoğanlarda Apgar skoru % 45 oranında 5'in altındadır. Menenjit de eşlik edebilir, ancak sık değildir. Geç başlangıçlı GBS enfeksiyonunda (postnatal >3 gün) ise menenjit sıklıkla bulunur. Geç başlangıçlı GBS enfeksiyonu genellikle perinatal risk faktörleri veya kanıtlanabilir maternal servikal kolonizasyon ile ilişkili değildir ve sıklıkla doğum sonrası edinilir (6).

### Tanı

Neonatal sepsisin erken teşhisi çok önemlidir. Bu da yenidoğanın risk faktörlerinin (özellikle çok düşük doğum ağırlıklı [ÇDDA] yenidoğanlarda) bilinmesini ve normalden herhangi bir sapmada sepsisten şüphelenmeyi gerektirir. Klinik sepsis belirtileri olan yenidoğanlarda yapılması gereken tetkikler, tam kan sayımı (TKS), periferik yayma, kan kültürü, idrar kültürü (EBNS değerlendirmesi için gerekli değildir) ve klinik olarak mümkün olan en kısa sürede lomber ponksiyon (LP) olmalıdır. Solunum semptomları olan yenidoğanlarda akciğer grafisi de tetkikler arasında gereklidir. Tanı, kültürdeki bir patojenin izolasyonu ile doğrulanır. Bunların dışındaki diğer ek tetkikler anormal sonuçlara sahip olabileceği de her zaman mutlak tanı koydurmazlar.

**Tam kan sayımı, periferik yayma:** Yenidoğanlarda tek başına değerlendirilen beyaz küre sayısı ve mutlak nötrofil sayısı, EBNS'in zayıf ön gördürücüleridir. Bununla birlikte değerlendirilen periferik yaymadaki immatür/toplam nötrofil oranının >0.16 olması çok daha hassastır ve bu değer altındaki oranlar yüksek negatif tahmin değerine sahiptir. Ancak özgüllüğü zayıftır. Yaşamın ilk 6 saat sonrasında elde edilen değerlerin, doğumdan hemen sonra elde edilenlere göre daha anormal olması ve kliniğin yanına ek olarak faydalı olma olasılığı daha yüksektir. Trombosit sayısı, klinik sepsisin başlamasından saatler ile günler içinde düşebilir, ancak daha sıklıkla yenidoğan hastalandıktan bir gün sonra da genellikle yükselir. Bu düşüşe bazen DİK'in diğer bulguları da eşlik eder (örn., artmış fibrin yıkım ürünleri, azalmış fibrinojen, INR'de uzama). Bu değişikliklerin zamanlaması göz önüne alındığında trombosit sayısı tipik olarak neonatal sepsis değerlendirilmesi için çok yararlı değildir. TKS veya LP sonuçlarına bakılmaksızın, sepsis şüphesi olan tüm yenidoğanlara (örn., hasta görünen, hipertermik veya hipotermik olanlar), kültürler (örn., kan ve BOS [mümkünse]) alındıktan hemen sonra antibiyotikler hızlıca başlanmalıdır.

**Kan kültürü:** Umbilikal damarlar, özellikle birkaç saat sonra göbek üzerindeki mikroorganizmalar tarafından sık-

lıkla kontamine olabileceğinden sonraki süreçlerde umbilikal venden alınan kan kültürleri güvenilir olmayabilir. Bu nedenle kan kültürü tercihen iki ayrı periferik venden alınmalıdır. Yenidoğanlarda kan kültürü almadan önce uygun cilt temizliği yapılmalı ve örnek alınacak alanın kurumasına izin verilmelidir. Alternatif olarak umbilikal arter kateterin yerleştirilmesinden hemen sonra alınan kan örneği gerekirse kültür için kullanılabilir. Hem aerobik hem de anaerobik mikroorganizmalar için kan kültürü ayrı ayrı alınmalıdır. Bununla birlikte kan kültürü örneği başına minimum kan miktarı 1 mL olmalıdır. Eğer alınan kan örneği 2 mL'den az ise, iki ayrı kültür örneği yerine, hepsi tek bir aerobik kan kültürü şişesine yerleştirilmelidir. Kateterle ilişkili sepsis şüphesi varsa, kateterden ve periferik venden kültür örnekleri alınmalıdır. Pozitif bakteriyel kan kültürlerinin >% 90'ında, inkübasyondan sonraki 48 saat içinde üreme sinyali meydana gelir. *Candida* spp, kan kültürlerinde, kanlı agar plakalarında ürer, ancak diğer mantar türlerinden şüpheleniliyorsa, diğer mantar kültürü ortamları da kullanılmalıdır. *Candida* dışındaki türler için mantar kan kültürleri pozitif hale gelmeden önce 4-5 gün inkübasyon gerekebilir hatta aşikâr olan hastalarda bile negatif sonuçlanabilir. Kültür sonuçları elde edilmeden önce kolonizasyon varlığı (ağızda, dışkıda veya ciltte) etkeni tahmin etmede yardımcı olabilir. Kandidemili yenidoğanlarda, kandida menenjitini tanımlamak için de LP uygulanmalıdır. Retinadaki kandidal lez-

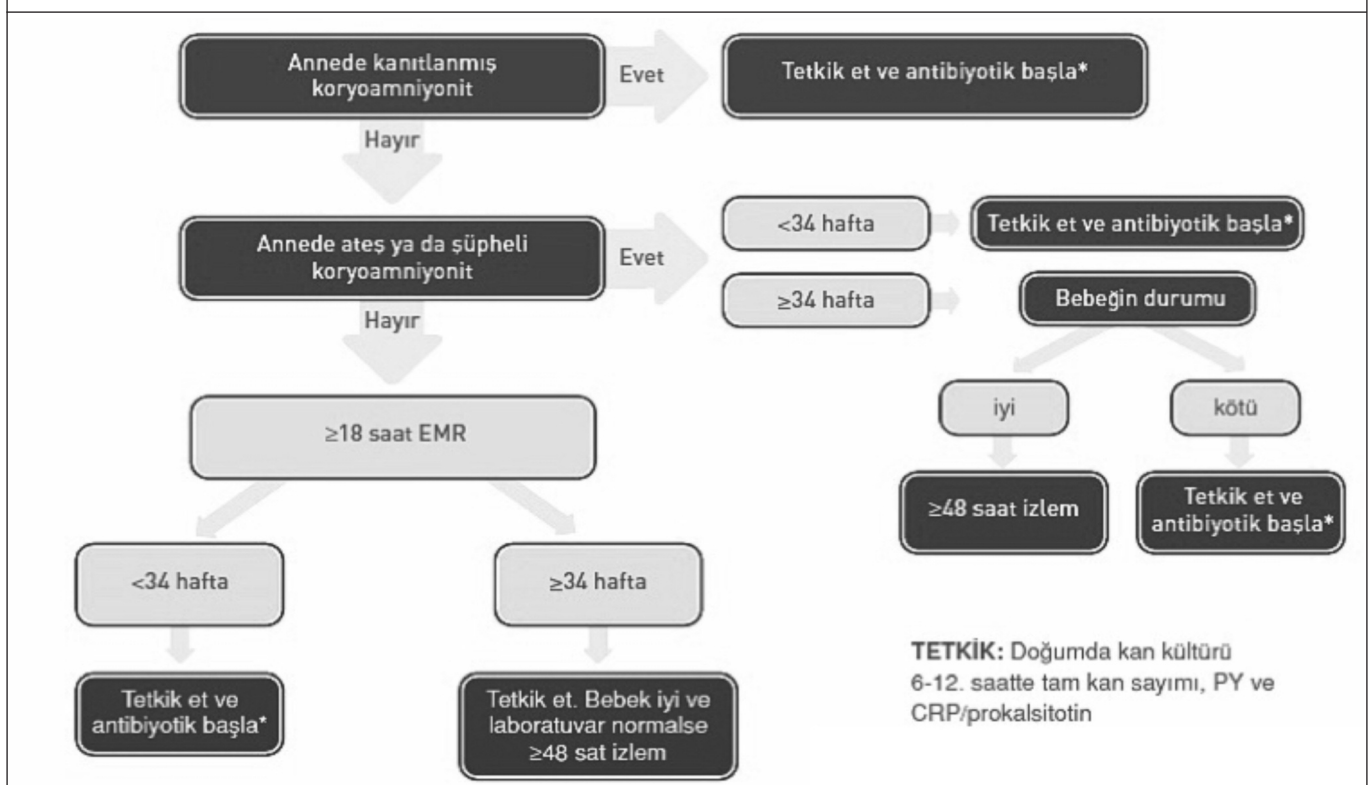
yonları tanımlamak için öncesinde dilatasyonu yapılarak oftalmoskopik muayene yapılabilir. Renal miçetomayı sap-tamak için ise renal ultrasonografi yapılmalıdır.

**Lomber ponksiyon:** Hipoksemik olan yenidoğanlarda, LP sırasında hipoksinin daha da artma riski vardır. Bunun için LP'yi bebek tolere edebildiği anda sepsis şüphesi olanlara yapılmalıdır. Hipoksiyi önlemek için de LP öncesinde ve sırasında ek oksijen desteği verilir. Yaşamın ilk gününde ortaya çıkan GBS pnömonisi, respiratuvar distress sendromu ile karıştırılabildiğinden, LP genellikle şüphelenilen yenidoğanlarda rutin olarak yapılabilir.

**Tam idrar tahlili ve idrar kültürü:** İdrar tetkikleri, GBNS değerlendirmesi için gereklidir. İdrar örneği, idrar toplama torbaları ile değil, kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon ile elde edilmelidir. Sadece kültür örneği tanısız olmasına rağmen, idrarda  $\geq 5$  lökosit ve/veya numunedeki herhangi bir gram-negatif mikroorganizma, idrar yolu enfeksiyonu (İYE)'nin bir kanıtıdır. Piyüri yokluğu ise her zaman İYE'yi dışlamaz.

**Diğer enflamasyon belirteçleri:** CRP, prokalsitonin (PCT), interlökinler (IL) (solübl IL-2 reseptörü, IL-6 ve IL-8), TNF- $\alpha$  ve CD64 dahil olmak üzere diğer enflamasyon belirteçleri birden fazla çalışmada ele alınmıştır. Ancak genel olarak özgüllükleri çok yeterli değildir. Akut faz reaktanları, inflamasyon olduğunda IL-1'in etkisi altında karaciğer tarafından üretilen proteinlerdir. Bunlar-

**Şekil 1.** Koriyoamniyonit, ateş ve/veya EMR'li asemptomatik olan anne bebeklerine yaklaşım algoritması.



dan en değerli olanı kantitatif CRP'dir. Konsantrasyonu  $\geq 1$  mg/dL (nefelometrik ölçüm) anormaldir. Yüksek düzeyler, sepsis ve pik gelişmesinden sonraki 6-8 saat içinde ortaya çıkar. CRP ölçümlerinin duyarlılığı da yaşamın 6-8. saatinden sonra yapılırsa daha yüksektir. PCT, neonatal sepsis için akut faz reaktanı olarak kullanılabilir. Ancak CRP'den daha duyarlı görünse de daha az spesifiktir. Yenidoğanlarda CRP ve PCT konsantrasyonları, enfeksiyon, asfiksi ve pnömotoraks dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar uyarılara yanıt olarak artabilmektedir. PCT konsantrasyonları doğumdan sonraki ilk 24-36 saat içinde fizyolojik olarak artmaktadır. EBNS riskini değerlendirmek için doğumdan sonra elde edilen tek CRP veya PCT değerleri, EBNS yönetimi için ne yetince hassas ne de spesifiktir. İlk 48 saatteki sürekli normal saptanan CRP ve PCT değerleri, EBNS yokluğu ile ilişkilidir: Ancak kültür onaylı bir enfeksiyon olmadığında antibiyotik tedavisini uzatmak için tek başına seri anormal değerler de kullanılmamalıdır.

### Özel Durumlar

Koriyoamniyonit, ateş ve/veya EMR'li asemptomatik olan anne bebeklerine yaklaşım algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir (4).

### Tedavi

**Erken neonatal sepsis tedavisi:** Ampirik tedavide ampicilin/penisilin G + aminoglikozit (öncelikle gentamisin) kombinasyonu tercih edilmelidir. Sefotaksim, hızlı direnç gelişimi ve *L. monocytogenes* ve enterokoklara etkili olmaması nedeniyle ampirik tedavide tercih edilmemektedir. Ancak menenjit varlığı ya da şüphesinde ampicilin + sefotaksim kombinasyonu tedavide kullanılmalıdır. Tedaviye yanıt yenidoğanın durumu ve laboratuvar değerleriyle yakından izlenir. Tedaviye başladıktan sonraki ilk 24-48 saat içinde, klinik belirti ve bulgularda düzelme olması, 48-72 saatte ise beyaz küre sayısının, periferik yayamda immatür/total nötrofil oranının ve CRP/PCT düzeylerinin normale dönmeye başlaması tedaviye uygun yanıt alındığını gösterir. Klinik sepsis tedavi süresi 7-10 gün iken, kanıtlanmış sepsis tedavisi süresi en az 10 gündür.

**Geç neonatal sepsis tedavisi:** Toplum kökenli GBNS tedavisinde ampicilin + gentamisin/sefotaksim kombinasyonu ile en az 7-10 gün tedavi uygundur. Hastane kaynaklı GBNS ampirik tedavisi ise ünitelerde daha sık görülen patojenlere ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir (16). Ampirik olarak tedaviye başlan-

caksa vankomisin + amikasin/sefotaksim ile başlanılmıdır. Tedavi süresi en az 10-14 gündür. Çoklu dirençli gram-negatif sepsis tedavisinde ise antibiyograma göre bir aminoglikozit (genellikle amikasin) eşliğinde seftazidim, piperasilin-tazobaktam ya da karbapenem kullanılmalıdır. Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde özellikle sistemik kandidiyaziste amfoterisin-B ilk seçenektir. Son yıllarda daha sık görülen vankomisin direnci olan gram-pozitif mikroorganizmaların tedavisinde ise linezolid kullanılmaktadır. Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, enterobakter türleri gibi gram-negatif mikroorganizmaların tedavisinde ise kolistin kullanılabilir. Yine EBNS'te olduğu gibi, GBNS tedavi yanıtı da tedavi başlangıcından sonraki ilk 24-48 saat içinde klinik belirti ve bulgularda düzelme olması, 48-72 saatte ise beyaz küre sayısının, periferik yayamda immatür/total nötrofil oranının ve CRP/PCT düzeylerinin normale dönmeye başlaması ile değerlendirilmelidir (4,16-20).

**Mantar enfeksiyonları profilaksisi:** Profilaktik amaçlı İV flukonazol, oral nistatin ve İV amfoterisin B tedavileri birçok çalışmada kullanılmıştır. Flukonazol profilaksisi kandida sıklığını azaltmada en iyi seçeneklerden birisidir (43). Bu nedenle kandida görülme sıklığının yüksek olduğu ünitelerde, ÇDDA yenidoğanlara haftada iki kez 3 mg/kg flukonazol verilmesi önerilmektedir. Flukonazol profilaksisi ilk iki hafta için her üç günde bir, 2-4. haftalar arasında gün aşırı, 4-6. haftalar arasında ise her gün olarak önerilmektedir. Profilaksi en fazla 6 hafta ya da damar yoluna gereksinimi ortadan kalktığında sonlandırılır (4,21).

### Prognoz

ÇDDA yenidoğanlarda mortalite oranı, term yenidoğanlara göre 2-4 kat daha fazladır. EBNS'in genel mortalite oranı farklı çalışmalarda ortalama %3-40 arasındadır (erken başlangıçlı GBS enfeksiyon oranı %2-10'dur). GBNS'in oranı ise %2-20'dir (geç başlangıçlı GBS enfeksiyon oranı yaklaşık %2'dir). GBNS'te mortalite büyük ölçüde enfeksiyonun etiolojisine bağlıdır. Gram negatif basiller veya *Candida spp.*'nin neden olduğu enfeksiyonların oranları %32-36'ya kadar çıkabilmektedir. Mortaliteye ek olarak, bakteriyel veya kandida sepsisi gelişen ADDA yenidoğanların kötü nörogelişimsel sonuç riski önemli ölçüde daha yüksektir (6).

### Sonuç

Yenidoğanların duyarlılığı, farklı bölgeler arasındaki patojen değişkenliği, karmaşık patogeneze ve tanımlamalardaki fikir birliği eksikliği, klinik çalışmaların ve uygu-

lama kılavuzlarının geliştirilmesini engellemektedir. Klinisyenler tanı ve tedavi kararlarında birçok sorunla karşı karşıyadır. Aslında, el hijyeni, gereksiz operasyonları azaltma, kateter veya girişim ekipmanlarının sınırlandırılması, vb. olmak üzere kapsamlı önleyici stratejiler çok daha önemlidir. Bunun ötesinde, neonatal sepsisin patogenezi ve seyri yakın takip etmeli ve iyi bir sonuç elde edebilmek için hastaya özgü tedavi planı geliştirilmelidir.

### Anahtar Noktalar

- Neonatal sepsis, erken başlangıçlı ( $\leq 3$  gün) veya geç başlangıçlı (3 günden sonra) olabilir.
- Erken başlangıçlı neonatal sepsis genellikle intrapartum alınan mikroorganizmalardan kaynaklanır ve semptomlar doğumdan sonraki ilk 6 saat içinde ortaya çıkar.
- Geç başlangıçlı neonatal sepsis genellikle dış çevreden edinilir ve preterm bebeklerde daha sıktır. Özellikle, uzun süreli hastanede yatış, İV kateter kullanımı veya her ikisi ile de sıklıkla ilişkilidir.
- Erken belirtiler genellikle gizli ve/veya nonspesifiktir. Hipertermi, sepsisli yenidoğanların sadece % 10-15'inde görülmekle birlikte çoğu zaman, yenidoğan sepsisinde hipotermi daha anlamlıdır.
- Erken başlangıçlı neonatal sepsiste kan ve BOS kültür örnekleri mutlaka alınmalı ve geç başlangıçlı neonatal sepsiste ayrıca idrar kültür örneği de alınmalıdır.
- Neonatal sepsisin patogenezi ve seyri yakın takip etmeli ve iyi bir sonuç elde edebilmek için hastaya özgü tedavi planı geliştirilmelidir.

### Kaynaklar

1. NICE guidance. Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg149> (erişim tarihi: 22.04. 2020)
2. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127 (5): 817-826.
3. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100 (3): F257-263.
4. Türk Neonatoloji Derneği, Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi, 2018 Güncellemesi.
5. Karen M. Puopolo, William E. Benitz, Theoklis E. Zaoutis. Management of neonates born at  $\geq 35$  0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018; 142 (6): e20182894. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2894>.
6. <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/neonatal-sepsis#> (erişim tarihi: 25.04.2020)
7. Stoll BJ, Schuchat A. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (6): 499-503.
8. Kireççi E, Ozer A, Arıkan DC, Gül M. Group B streptococcal vaginal colonization in the third trimester of pregnancy. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine* 2010; 16: 144-148.
9. Gül H, Dede M, Avcı I, Eyigün C, Pahsa A. Üçüncü trimester hamilelerde vaginal grup B streptokok kolonizasyonu. *Klinik Derg* 2005; 18 (1): 27-29.
10. Karadeniz M, Ekmekçioğlu YA, Öztürk R, Tokuç G, Özgüner A. Gebelerde ve yenidoğan bebeklerde grup B streptokok (*St. agalactiae*) sıklığının araştırılması. *J Kartal TR* 1998; (9) 1: 683-686.
11. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al: Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: A meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017; 17 (1): 302. doi: [10.1186/s12879-017-2396-7](https://doi.org/10.1186/s12879-017-2396-7).
12. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37 (2): 421-438.
13. Lynema S, Marmer D, Hall ES, Meinen-Derr J, Kingma PS. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker of sepsis: impact on neonatal care. *Am J Perinatol* 2015; 32 (4): 331-336.
14. Su H, Chang SS, Han CM, et al. Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis-a systemic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2014; 34 (4): 268-274.
15. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26 (3): 664-672.
16. Çetin BS, Celebi S, Özkan H, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* outbreak in neonatal intensive care unit and outbreak management. *J Pediatr Inf* 2015; 9: 147-152. doi: [10.5152/ced.2015.2180](https://doi.org/10.5152/ced.2015.2180).
17. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, AAP Committee on fetus and newborn, AAP Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at  $\leq 34$  6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018; 142 (6): e20182896. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2896>.
18. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, AAP Committee on fetus and newborn, AAP Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at  $\geq 35$  0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018; 142 (6): e20182894. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2894>.
19. Tzialla C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. *Clin Chim Acta* 2015; 451 (Pt A): 71-77.
20. Bendel CM. Candidiasis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J eds. *Infectious Disease of the Newborn and Fetus*, 9 ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 1058-1079.
21. 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.