

Kültür Pozitif Yenidoğan Sepsis Tanılı Olguların Etken Mikroorganizma ve Antibiyogramlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Causative Microorganisms and Antibiograms in Cases Diagnosed with Culture-Positive Neonatal Sepsis

Mehmet KILIÇ¹ , Halil ASLAN¹ , İhsan YILDIRIM¹ , Mehmet Fatih DEVECİ² , Melek HAMİDANOĞLU³ 

¹ Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Şanlıurfa, TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³ Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Yenidoğan sepsisine neden olan etkenler ve antibiyotik dirençleri ünitelere göre farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmada kültür kanıtı geç neonatal sepsis tanısı almış bebekleri, sıklık, etiyolojik etmenler, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik direnci yönünden incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışma 2018-2023 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi ve takip edilen hastaların verileri, enfeksiyon komite kayıtları, hasta dosyaları ve hastane veri sisteminden elde edildi. Bu amaçla belirtilen tarihler arasında yatan 1641 olgudan, kültürle kanıtlanmış geç neonatal sepsis tanısı almış olan 218 olgu çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışma döneminde sepsis şüphesiyle bakılan 1641 kan kültürünün 218'inde geç neonatal tespit edilen olgu çalışmaya alındı. Olguların %76,1'i invaziv mekanik ventilatör desteği almaktaydı. Olguların %23,9'u picc line, %55,5'inde göbük kateteri ve %68,8'inde total parenteral nütrisyon öyküsü vardı. Çalışmaya 3. günden sonra alınan kan kültürlerinde üreme tespit edilen etkenlerin %67'si gram negatif etkenler idi. Gram negatif etkenler içerisinde %43,1'inin Klebsiella pneumoniae olduğu tespit edildi. Olgularda kız cinsiyet, santral venöz kateter ve invaziv mekanik ventilatör desteği alanlarda mortalite oranları anlamlı olarak daha yüksekti. Sepsise sebep olan etkenler incelendiğinde gram negatif etkenlerde mortalite oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli için sırasıyla Ampisilin direnci %96,6 ve %40, Gentamisin direnci %83,1 ve %55, Sef tazidim direnci %72,9 ve %75, Amikasin direnci %25,4 ve %10 bulunurken, İmipenem/Meropenem direnci %16,9 ve %10, Kolistin direnci %6,8 ve %0, Levofloksasin %5,1 ve %15,8 bulundu.

Sonuç: Yenidoğan yoğun bakım kliniklerinde tespit edilen mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerinin farklılık gösterebileceğini göstermiştir. Erkenden farkına varılan geç neonatal sepsis olgularının uygun ampirik tedavi ile sepsise bağlı ölüm oranlarının azaltılabileceği bilinmektedir. Bu nedenle yenidoğan yoğun bakım üniteleri arasında sepsis etkenleri ve antibiyotik dirençleri farklılık gösterebileceğinden her ünitenin kendi tedavi stratejisini oluşturması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci, Geç neonatal sepsis, Risk faktörleri, Yenidoğan

Abstract

Background: The causative agents and antibiotic resistances causing neonatal sepsis can vary according to the units. In this study, we aimed to analyze infants diagnosed with culture-confirmed late-onset neonatal sepsis in terms of frequency, etiologic factors, causative microorganisms and antibiotic resistance.

Materials and Methods: The data of the patients monitored in the Neonatal Intensive Care Unit of Şanlıurfa Training and Research Hospital between 2018 and 2023 were obtained from infection control committee records, patient files, and the hospital data system. Among 1641 hospitalized cases during the specified period, 218 cases diagnosed with culture-confirmed late-onset neonatal sepsis were included in the study.

Results: 218 cases that were detected late-onset neonatal sepsis out of 1641 blood cultures examined for sepsis suspicion were included during the study period. 76.1 % of the cases were receiving invasive mechanical ventilator support. 23.9 % had picc lines, 55.5% had umbilical catheters, and 68.8 % had total parenteral nutrition. Among the isolates obtained from blood cultures taken after the third day of the study, 67 % were gram-negative agents. Among the gram negative agents, 43.1% were Klebsiella pneumoniae. Mortality rates were significantly higher in female cases and those receiving central venous catheters and invasive mechanical ventilator support. When the causative agents of sepsis were analyzed, mortality rates were significantly higher in cases with gram-negative agents ($p < 0.05$). For Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli, the resistance rates were found to be, respectively: 96.6% and 40% for Ampicillin, 83.1% and 55% for Gentamicin, 72.9% and 75% for Ceftazidime, 25.4% and 10% for Amikacin, 16.9% and 10% for Imipenem/Meropenem, 6.8% and 0% for Colistin, and 5.1% and 15.8% for Levofloxacin.

Conclusions: The microorganisms detected in neonatal intensive care units and antibiotic resistance of these microorganisms may be variable. It is known that sepsis-related mortality rates can be reduced with appropriate empirical treatment, in early recognized late-onset neonatal sepsis cases. Therefore, each unit is recommended to formulate its treatment strategy as the sepsis agents and antibiotic resistances may differ among neonatal units.

Key Words: Neonatal, Late-onset neonatal sepsis, Antibiotic resistance, Risk factors

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Halil ASLAN

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: drhaslan1@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 29.11.2023

Kabul tarihi / Accepted: 15.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1398047

Giriş

Yenidoğan sepsisi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Yenidoğan döneminde görülen sepsisin sınıflaması bulguların ortaya çıkış zamanına göre, erken neonatal sepsis (ENS) ve geç neonatal sepsis (GNS) şeklindedir. Sepsis risk faktörleri incelendiğinde ENS için prematürite, düşük doğum ağırlığı, erken membran rüptürü, koryoamniyonit ve doğum kanalının grub B streptokoklar ile kolonize olması yer alırken (1) GNS için ise bebeklerin yaşaması için ünitelerde yapılan girişimler esas risk faktörleri olarak değerlendirilir (2). Tanıda, hastadan alınan en az bir kan kültüründe etkenin izole edilmesi altın standarttır (3). Tanı yöntemlerinin çeşitliliğine göre, sepsis sıklığı, çalışmalarda farklılık oluşturmaktadır. Prognozu belirleyen en önemli faktörler ise sepsis risk etmenleri, etken patojenin cinsi ve antimikrobiyal direncidir (4). Bu faktörler her üniteye farklı olabileceği gibi, aynı üniteye, farklı zamanlarda bile değişkenlik gösterebilmektedir. Prognostik faktörlerin doğru bir şekilde belirlenmesi, takibi ve değerlendirilmesi, sepsise bağlı mortalite ve morbiditenin önlenmesi açısından çok önemlidir (4-6).

Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) takiplerinde kültür kanıtı geç neonatal sepsis tanısı almış yenidoğanları; sıklık, etiyolojik etmenler, etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç açısından incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışma 2018-2023 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ' de takip edilen hastaların verileri, enfeksiyon kontrol komitesinin dijital ve yazılı kayıtları, hastaların arşiv dosyaları ve bilgi işlem sisteminden temin edildi. Bu amaçla bahsedilen tarih aralığında yatan 1641 hastadan kültür kanıtı GNS tanısı almış olan 218 hasta çalışma kapsamına alındı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma onayı alındı (HRÜ/22.14.19). Çalışmaya sepsis şüphesi olan tüm hastalardan kan kültürü venöz olarak alındı. (1) Kan kültüründe etken izole edilemeyen olgular; (2) kan kültüründeki üremesi kontaminasyon olarak değerlendirilen hastalar (a; birinci kan kültüründe üreme mevcut olması b; klinik ve laboratuvar olarak sepsis düşündürecek bulgularının olmayışı c; sepsis şüphesi esnasında CRP' de 10 mg/L' yi geçmeyen artışlar d; 72 saat içinde antibiyotiklerin kesilmesi e; ikinci kan kültürlerinde üreme olmayışı); (3) sepsis dışı nedenlerle trombositopeni geliştiği tespit edilen olgular (kan değişimi yapılan bebekler, annede immün trombositopenik purpura varlığı, fetal / neonatal alloimmün trombositopeni, yenidoğan trombositopenisi) olgular çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri ve sepsis tanısı konulduğundaki klinik (solunum, dolaşım ve gastrointestinal sistem bulguları gibi) ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Hastaların gestasyonel yaşı, postnatal yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti, kateter varlığı ve kan kültüründe üremesi tespit edilen etken patojenler kaydedildi. Doğum sonrası ilk dört günden önceki sepsis tanısı ENS, dört günden sonra ise GNS olarak kabul edildi.

Kan kültürü için gerekli numuneler periferik venlerden 2 ml kan örneği asepsi kurallarına uyularak elde edildi. Numuneler Bactec Peds Plus / F (Bactec Q 240, BactecDickinson) vasatına ekimi yapıldı. Üreme tespit edilen numuneler EMB, kanlı agar, ve çikolatalı agara pasaj yapıldı. Kültür numunesinde üreme tespit edilen bakterilerin antibiyotik hassasiyetleri, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) kriterlerine uygun olarak Müller-Hinton Agar'a yapılarak değerlendirildi. Mantar üremeleri için Sabouraud dekstroz agara (SDA) ekilerek 37 C° de inkübe edilerek 24. ve 48. saatlerde örnekler değerlendirildi. Kan sayımı için numuneler K2 EDTA'lı tüpe alındı. Parametreler hematolojik analizatör Cell-Dyn Ruby (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) ile elde edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yüzde, sayı, standart sapma ve ortalama şeklinde özetlendi. Sürekli değişkenlerin analizi, verilerin dağılımı ve homojenliği göz önünde bulundurularak Mann-Whitney U ve Student-t testi testinden uygun olanı kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi, p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 2018-2023 yılları arası kültür kanıtı 218 GNS olgusu dahil edildi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde olguların %54,6'sı erkek %45,4'ü kız idi. Olguların %24,3'ü normal spontan vajinal doğum (NSVD) ile %17,4'ü miad olarak doğmuştu. Annelerin %44,4'ü 18-26 yaş aralığında idi. Olguların %33'ünün gebelik haftası 28 -31 hafta 6 gün idi. Olguların %79,8'inin doğum ağırlığı 2500 gr'ın altındaydı. Olguların %1,4'ünde erken membran rüptürü (EMR) vardı (Tablo 1). Olguların %76,1'i invaziv mekanik ventilatör desteği almaktaydı. Olguların %23,9'u picc line, %55,5'inde göbek kateteri ve %68,8'inde total parenteral nütrisyon öyküsü vardı. Çalışmaya 3. günden sonra alınan kan kültürlerinde üreme tespit edilen etkenlerin %67'si gram negatif (gr (-)) etkenler idi. Gr (-) etkenler içerisinde %43,1'inin Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae) olduğu tespit edildi (Tablo 2). Olgularda kız cinsiyet, santral venöz kateter ve invaziv mekanik ventilatör desteği alanlarda mortalite oranları daha yüksekti (p <0,05). Sepsise sebep olan etkenler incelendiğinde gr (-) etkenlerde mortalite oranları daha yüksekti (p <0,05). (Tablo 2) Geç neonatal sepsiste üreme tespit edilen olguların 146'sı (%67,0) gr (-), 58'i (%26,6) gr (+) ve 14'ü (%6,4) mantar olduğu tespit edildi. Gr (-) enterik ve nonfermente bakterilerin 59'u (%40,4) K. pneumoniae 34'ü (%23,3) Klebsiella ssp, 20'si (%13,7) Escherichia coli (E coli), 12'si (%8,2) Serratia mercesensis, 6'sı (%4,1) Acinetobacter Baumannii, 6'sı (%4,1) Enterobacter Cloacae, 3'ü (%2,1) Stenotrophomonas maltophilia, 3'ü (%2,1) Pseudomonas Aeroginosa, 1'i (%0,7) Enterobacter aerogenes, 1'i (%0,7) Klebsiella oxytoca (K. oxytoca) ve 1'i (%0,7) Pantoea spp olduğu tespit edildi. Gram pozitif (gr(+)) bakterilerin 28'i (%48,3) koagülaz-negatif stafilokok

(Koa (-) Staf), 21'i (%36,2) (metisilin resistans koagülaz-negatif stafilokok, 6'sı (%10,3) Staphylococcus aureus, 2'si (%3,4) Staphylococcus Epidermitis ve 1'i (%1,7) Staphylococcus hemoliticus idi. Gr (-)' lerde antibiyotik direnci incelendiğinde K. pneumoniae ve E. coli için sırasıyla Ampisilin %96,6 ve %40, Gentamisin %83,1 ve %55, Seftazidim %72,9 ve %75, Amikasin %25,4 ve %10 dirençli bulunurken, Meropenem

/İmipenem direnci %16,9 ve %10, Kolistin direnci %6,8 ve %0, Levofloksasin %5,1 ve %15,8 bulundu. Kültürlerde gr (+) mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerine bakıldığında, Koa (-) Staf 'da direnç oranları Trimetoprim/sulfametoksazol %25, Teikoplanin % 3,6, Vankomisin % 0, Levofloksasin % 37,5 olarak saptandı.

Tablo 1. GNS tanılı olguların demografik özellikleri

	n	%
Cinsiyet (n:218)		
Kız	99	45,4
Erkek	119	54,6
Doğum Şekli (n:218)		
NSVD	53	24,3
C/S	165	75,7
Anne yaşı (n: 218; Mean±SD: 27,7±6,9)		
18 ve altı	13	6
18-26	96	44
27-34	67	30,7
35 ve üzeri	42	19,3
Gebelik haftası (n: 218; Mean±SD: 30,8±4,5)		
28 hafta altı	59	27,1
28 hafta -31 hafta 6 gün	72	33,0
32 hafta -33 hafta 6 gün	25	11,5
34 hafta-36 hafta 6 gün	24	11,0
37 ve üzeri	38	17,4
Doğum ağırlığı (n: 218; Median: 1400gr; IQR: 947,5 gr – 2285gr)		
1000 gr altı	56	25,7
1000-1499 gr	60	27,5
1500-2499 gr	58	26,6
2500 gr ve üzeri	44	20,2
EMR (n:218)		
Evet	3	1,4
Hayır	215	98,6

Tablo 2. YYBÜ' de Yatan Hastaların Sağ Kalım Durumuna Göre Bazı Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Ex (n:80)		Taburcu (n:134)		P
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kız	44	55,0	55	41,0	<0,05
Erkek	36	45,0	79	59,0	
Göbek Kateteri					
Var	58	72,5	62	46,3	<0,001
Yok	22	27,5	72	53,7	
Piccline					
Var	13	16,2	38	28,4	<0,05
Yok	67	83,8	96	71,6	
Solunum Desteği					
Yok/non invaziv	5	6,3	45	33,6	<0,001
İnvaziv	75	93,7	89	66,4	
Enfeksiyon etkeni					
Gram (-) enfeksiyonu	64	80,0	80	59,7	<0,05
Gram (+) enfeksiyonu	12	15,0	44	32,8	
Mantar enfeksiyonu	4	5,0	10	7,5	

*çalışmaya alınan 4 hastanın yatışı devam etmektedir.

Tartışma

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde GNS; bakterilerin, virüslerin ve mantarların patojenik ajan olması sonucu karşımıza çıkmaktadır. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde GNS olarak tanımlanan hastane enfeksiyonları yenidoğan bebeklerde mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir(7).

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde kaydedilen gelişmeler, yaşam şansı düşük olan çok düşük doğum ağırlıklı ve doğumsal anomalisi olan bebeklerin hayatta kalma oranlarını arttırmıştır (8). Kara ve arkadaşları tarafından (9), düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda GNS sıklığının arttığı gösterilmiştir. Gümüş ve arkadaşları (7), çalışmalarında kültür pozitif olguların 2/3'ünün 2500 gramın altında olduğu ve olguların %76' sının prematür olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da gr (-) sepsis olgularının %79,8'inin 2500 gr altında ve %86,6'sının 37. gebelik haftasının altında olduğunu tespit ettik.

Hayatta kalma oranları artan prematüre yenidoğan bebekler, invaziv girişimlere daha çok maruz kalmakta ve doğal savunma sisteminin immatür olması nedeni ile ölümcül enfeksiyonlara daha meyilli olmaktadır. Invaziv solunum desteği, sürfaktan tedavisi, göbük kateteri yerleştirilmesi gibi müdahaleler ve izlem sırasında yapılan medikasyonlar sepsis açısından riskin daha da artmasına neden olmaktadır (10, 11, 12). Özdemir ve arkadaşları (13) mekanik ventilatör desteği ve santral kateteri olan olgularda daha belirgin olarak GNS geliştiğini tespit etmişler. Çetinkaya ve arkadaşları (14) santral venöz ve arteriyel kateteri olan, mekanik ventilatörde takip edilen prematür bebeklerde geç neonatal sepsis görülme oranlarının anlamlı olarak yüksek tespit etmişler. Çalışmamızda, GNS olgularının % 82,6'sının prematüre, % 17,4'ünün miad olduğunu tespit ettik. Santral kateteri olan ve invaziv mekanik ventilatör desteği alan olgularda sepsis oranları ve GNS' ye bağlı gelişen mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Sepsiste etken patojenlerin zaman içerisinde değişmesi ve daha dirençli mikroorganizmaların yerlerini alması önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Aldemir ve arkadaşları (15) çalışmalarında Koa (-) Staf (%49.8) en sık izole edilen patojendi. Koa(-) Staf' tan sonra en sık gözlenen etken K. pneumoniae (%12.3) idi. Bulut ve arkadaşlarının (16) yaptıkları bir çalışmada kan kültüründe en çok üretilen mikroorganizmaların K. oxytoca (% 21.2) ve K. pneumoniae (% 21.2) olduğunu raporlamışlar. Gürsu ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmada ise GNS olgularının % 75'inde stafilokok, % 16.6'sında gr (-) basil tespit edilmiştir. Gümüş ve arkadaşları (17) çalışmalarında en sık GNS etkeni olarak K. pneumoniae (%39,3) tespit etmişler. Çalışmamızda en sık karşılaşılan gr (-) etkenler (% 40,4) K. pneumoniae, Klebsiella ssp (% 23,3) ve en sık karşılaşılan gr (+) etken ise (% 48,2) koagülaz-negatif stafilokok idi.

Antibiyotik direnci GNS'li hastaların tedavisinde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (18) çalışmasında; K. pneumoniae % 82 direnç oranı

ile yüksek Ampisilin direnci ile karşımıza çıkmaktadır. Sırasıyla Sefotaksim % 46 Gentamisin % 34, Amikasin % 12 olarak yayınlanmış. Gümüş ve arkadaşlarının (7) yaptıkları çalışmada K. pneumoniae' da Ampisilin direnci % 100 iken, sırasıyla Gentamisin (% 66,7,) Seftazidim (% 82.5), Sefepim (% 76.6), Amikasin (% 60.8), Meropenem/İmipenem (% 44,6) ve Kolistin (% 15.4) antibiyotiklerinde de yüksek direnç tespit edilmiş. Aldemir ve arkadaşları (15) tarafından gr (-) sepsis etkenlerinin ampisilin, gentamisin, seftotaksim ve karbapenem dirençleri sırasıyla %63, %36, %33 ve %7.5 olduğu tespit edilmiş. Çalışmamızda gr (-) 'lerde K. pneumoniae ve E. coli için sırasıyla Ampisilin direnci %96,6 ve %40, Gentamisin direnci %83,1 ve %55, Seftazidim direnci %72,9 ve %75, Amikasin direnci %25,4 ve %10 bulunurken, İmipenem/Meropenem direnci %16,9 ve %10, Kolistin direnci %6,8 ve %0, Levofloksasin %5,1 ve %15,8 olarak bulundu. Bu çalışmada GNS tanılı olgularda kız cinsiyet, santral venöz kateter varlığı, invaziv mekanik ventilatör desteği ve kültürde gr (-) etken varlığı mortalite oranlarında anlamlı olarak daha yüksek artış olduğu tespit edildi. Kültürle farklı mikroorganizmalar tespit edildi. Tespit edilen mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı gösterdikleri direnç farklılıkları ortaya kondu. Erkenden fark edilen GNS olgularının ünitenin direnç durumu gözetilerek uygun antibiyotik tedavisine başlanması, sepsise bağlı ölüm oranlarında düşüşe neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yenidoğan üniteleri arasında sepsis etkenleri ve antibiyotik dirençleri farklılık gösterebileceğinden her ünitenin kendi tedavi stratejisini oluşturması önerilmektedir.

Etik onam: Bu çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (oturum 2022/14, Karar no: 19 sayılı) onay alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.K., H.A., İ.Y.

Literatür Tarama: M.K., M.H.

Tasarım: H.A., İ.Y.

Veri toplama: H.A., İ.Y., M.H.

Analiz ve yorum: M.K., M.F.D.

Makale yazımı: M.K., H.A., İ.Y., M.F.D., M.H.

Eleştirel incelenmesi: M.K., M.F.D., H.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir

Kaynaklar

1. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res* 2022;91:337-50.
2. Satar M, Arisoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(Suppl 1):S88-100.
3. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the Neonatal surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F9-14.

4. Shrestha G, Mulmi R, Joshi N, Shrestha PR. Prevalence of sepsis and possible severe bacterial infection among neonates in Nepal. *J Nepal Health Res Counc* 2018; 16: 1-5.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127:817-26. Erratum in: *Pediatrics* 2011;128:390.
6. Kazanasmaz H, Gümüş H. Prematüre Bebeklerde Kültürle Kanıtli Neonatal Sepsisin Klinik ve Laboratuvar Değerlendirilmesi. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* April 2018;4(1):664-679.
7. Gümüş H, Kazanasmaz H. Kültür Kanıtli Geç Neonatal Sepsis Olgularında Sıklık, İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direncinin Araştırılması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2018, 13.3: 81-84.
8. Ceylan MR, Gümüş H, Solmaz A. Yenidoğan Kandida Sepsisli Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi. *Ahi Evran Medical Journal*, 2020; 4(3), 72-76.
9. Kara H, Ertuğrul S, Gündoğuş N, Akpolat N, Özmen Ö. An evaluation of patients with culture-proven sepsis in a neonatal intensive care unit. *Dicle Medical Journal* 2015; 42: 355-60
10. Berrington JE, Stewart CJ, Cummings SP, Embleton ND. The neonatal bowel microbiome in health and infection. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 236-43
11. Srinivasjois R, Nembhard W, Wong K, Bourke J, Pereira G, Leonard H. Risk of mortality into adulthood according to gestational age at birth. *J Pediatr* 2017; 190: 185-91.
12. Villamor-Martinez E, Lubach GA, Rahim OM, Degraeuwe P, Zimmermann LJ, Kramer BW, et al. Association of Histological and Clinical Chorioamnionitis With Neonatal Sepsis Among Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Immunol.* 2020 Jun 5;11:972.
13. Özdemir AA., Elgörmüş, Y. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi ve Etkenlerin Antibiyotik Direnci/Retrospective evaluation of the cases with neonatal sepsis and antibiotic resistance of the causing microorganisms. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 2016;50(4), 319.
14. Çetinkaya E. Neonatal sepsisli ileri derecede preterm yenidoğanların geriye dönük değerlendirilmesi. 2014;44-60
15. Aldemir E, Kavuncuoğlu S, Türel Ö. Yenidoğan Sepsis Epidemiyolojisi: Etken Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2019;13(4), 199-205.
16. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D, İçağasıoğlu D, Gültekin A, Toksoy, HB. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2005; 27: 63-8.
17. Gürsu HA. Yenidoğan sepsisi tanısında Serum Amiloid A (SAA)'nın önemi ve CRP ile karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. İstanbul, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 2005.
18. Kavuncuoğlu S, Kazancı S, Yıldız H, Aldemir E, Türel Ö, Ramoğlu M. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan kültür pozitif sepsisli olguların sıklık, etiyolojik faktörler, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik direnci yönünden incelenmesi. *JOPP Derg* 2011; 3: 129-38.