



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE
GEÇ SEPSİS OLGULARININ SÜRVEYANSI**

DR. AYBERK ÖZKAVAKLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mart 2023

İSTANBUL



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE
GEÇ SEPSİS OLGULARININ SÜRVEYANSI**

Dr. Ayberk Özkavaklı

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ebru YALIN İMAMOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mart 2023

İSTANBUL

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları konusunda geniş ilmi, etiksel hassasiyetleri ile bana hem eğitimci hem öğretmen olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hüsnü Fahri Ovalı ve Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu'na teşekkürler.

Hem tez danışmanım hem yenidoğan öğretmenim olan, daha dün başladığım asistanlık yolculuğunda elimden tutup beni buralara getiren saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ebru Yalın İmamoğlu'na teşekkürler.

Eğitimim boyunca her anımı beraber geçirdiğim sevgili eşkıdemlerim başta olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma, tüm hocalarımıza, tüm uzmanlarımıza, tüm yandal uzmanlarımıza, tüm hemşire arkadaşlarıma ve tüm personellerimize teşekkürler.

Hem asistanlık hem sosyal hayatımın ayrılmaz parçaları olan arkadaşlarım Dr. Fatma Begüm Çopur'a, Dr. Mehmet Akan'a ve Dr. Uğur Kaan Kalem'e teşekkürler.

Tezimin yapım aşamasında desteklerini esirgemeyen Uz. Dr. Neslihan Önder ve Doç. Dr. Serhat İmamoğlu'na teşekkürler.

Son olarak, uzmanlık eğitimim boyunca karşılaştığım her türlü mesleki ve sosyal zorlukta dimdik yanımda duran, bu eğitimi tamamlamamda emeği büyük olan ve hayatın her anında elimi tutan sevgili eşim Aybüke Özkavaklı'ya teşekkürlerimle...

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, kliniğimiz yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki hastane kaynaklı kültür pozitif geç neonatal sepsis tanılı olguların demografik özelliklerinin, kültür tiplerinin ve üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık ve dirençlerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2015 – Haziran 2022 yılları arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizdeki bebekler retrospektif olarak taranarak, toplam 250 bebekte meydana gelen 386 sepsis atağına ait 458 farklı kültür incelendi.

Bulgular: 8 yıllık süreçte üniteye yatan toplam 4244 bebekten, 407 hastane kaynaklı kültür pozitif geç neonatal sepsis vakası incelendi. 21 bebek, veri eksikliği nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Kültür pozitif nozokomiyal sepsis insidansımız % 6,3, tüm sepsis tanısı alan bebekler arasında, hastane kaynaklı kültür pozitif geç neonatal sepsis tanısı alan bebeklerin oranı % 22 saptandı. Gram pozitif üremelerde en sık koagülaz negatif Staphylococcus ve Staphylococcus aureus görüldü. Ampisilin ve sefalosporin tedavilerine yüksek direnç saptanırken; vankomisin, teikoplanin ve linezolid tedavilerine düşük direnç saptandı. Gram negatif üremelerde ise Klebsiella spp en sık üreme olurken, karbapenem dışı tedavilerde yüksek direnç gözlemlendi. Mantar üremelerinde yalnızca Candida spp ile karşılaşılrken, düşük direnç profillerine rağmen yüksek mortalite oranı bulundu. Ünitenin nozokomiyal sepsise bağlı mortalite oranı % 18,7 olarak görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda ünite içerisinde zaman içerisinde değişen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç profilleri gösterildi. Gram negatif patojenlerin yüksek antibiyotik dirençleri ve mantarların yüksek mortalite oranları görüldü. Bu çalışma ile ünitemizde nozokomiyal sepsise karşı başlanan ampirik antibiyotik tedavilerinin akılcı antibiyotik kullanımına uygun değişimi sağlandı.

Anahtar kelimeler: nozokomiyal geç sepsis, antibiyotik direnci, yenidoğan

ABSTRACT

Purpose: In this study, we aimed to evaluate demographic characteristics, culture types and antibiotic susceptibility and resistance of causative organisms in neonates with culture proven nosocomial sepsis in our neonatal intensive care unit.

Materials and methods: Between October 2015 and June 2022, medical records of 458 cultures in 386 culture positive septic attacks of 250 babies in our neonatal intensive care unit were evaluated retrospectively.

Results: In 8 year-period, 4244 neonates were hospitalized, and 407 neonates were diagnosed as culture positive nosocomial sepsis. Twenty-one septic attacks were excluded from the study due to incomplete data. Our culture proven nosocomial sepsis rate was found as 6,3 % and the ratio of the culture proven nosocomial sepsis in all septic attacks were 22 %. The most common gram positive microorganisms in our unit were coagulase negative Staphylococcus and Staphylococcus aureus. They showed high resistance to both ampicillin and cefotaxime and low resistance to vancomycin, teicoplanin and linezolid. Klebsiella was the most common pathogen of the gram negative microorganisms and it showed high resistance to the antibiotics other than carbapenems. Candida was the only fungal microorganism and it showed low resistance pattern to antifungal antibiotics with highest mortality rates. Mortality rate of culture proven nosocomial sepsis in our neonatal intensive care unit was found as 18,7 %.

Conclusion: In this study, we showed that changing microorganism and antibiotic resistance patterns by time. High antibiotic resistance of gram negative pathogens and high mortality rates of fungi are detected. Thanks to this study, we aim to achieve rational use of antibiotics against nosocomial sepsis in our unit.

Keywords: nosocomial late onset sepsis, antibiotic resistance, newborn

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO ve ŞEKİLLER	vi
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIMLAR.....	3
2.2. Sınıflandırma.....	4
2.1.1. Erken Başlangıçlı Sepsis.....	4
2.1.2. Geç Başlangıçlı Sepsis	4
2.1.3. Çok Geç Başlangıçlı Sepsis	4
3. Epidemiyoloji.....	5
4. Hastane Kaynaklı Geç Neonatal Sepsis Risk Faktörleri	7
4.1. Hasta İlişkili Risk Faktörleri	7
4.2. Medikal Girişimlerden Kaynaklanan Risk Faktörleri:	7
4.3. Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi ve Hastane Çevresi ile İlişkili Risk Faktörleri	9
5. Etiyoloji.....	9
5.1. Gram Pozitif Bakteriler	9
5.2. Gram Negatif Bakteriler.....	10
5.3. Mantarlar	11
6. Hastane Kaynaklı Geç Neonatal Sepsis Patofizyolojisi.....	11
7. Klinik Bulgular.....	12

8. Tanı	13
Lökosit sayısı $<4000/\text{mm}^3$ ya da $>20.000/\text{mm}^3$	15
İmmatür/matür nötrofil oranı $\geq 0,2$	15
9. Ayırıcı Tanı	19
10. Tedavi.....	19
10.1. Geç Neonatal Sepsis Tedavisi.....	19
10.2. Ampirik Antibiyotik Tedavisinin Komplikasyonları	20
10.3. Sepsis Tedavisinde Destek Tedavileri	20
11. Komplikasyonlar	21
12. Korunma.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ.....	66
7. KAYNAKÇA	67

TABLO ve ŞEKİLLER

Tablo 1. Yenidoğan Sepsisinin Özellikleri.....	5
Tablo 2. EMA Sepsis Skorlaması.....	15
Tablo 3. Töllner Sepsis Skorlaması.....	16
Tablo 4. Yenidoğan Sepsisinde Ayırıcı Tanı	19
Şekil 1. Ünitimize Yatırılan Bebeklerin Doğum Haftalarına Göre Sayı ve Dağılımları	29
Şekil 2. Ünitimize Yatırılan Bebeklerin Doğum Ağırlıklarına Göre Sayı ve Dağılımları	30
Şekil 3. Ünitimizde Bebeklerin Doğum Haftalarına Göre Kültür Pozitif Hastane Kaynaklı Geç Sepsis Oranları	31
Şekil 4. Ünitimizde Bebeklerin Doğum Ağırlıklarına Göre Kültür Pozitif Hastane Kaynaklı Geç Sepsis Oranları	32
Şekil 5. Ünitimizde Kültür Pozitif Hastane Kaynaklı Geç Sepsisin Bebeklerin Doğum Haftalarına Göre Mortalite Oranları	33
Şekil 6. Ünitimizde Kültür Pozitif Hastane Kaynaklı Geç Sepsisin Bebeklerin Doğum Ağırlıklarına Göre Mortalite Oranları.....	34
Tablo 5. Kültür Pozitif Geç Sepsis Ataklarında Vakaların İki Fazda Demografik Özellikleri	35
Tablo 6. Bebeklerde Sepsis Anında Var Olan Morbiditeler.....	37
Tablo 7. Bebeklerin Sepsis Anında Gösterdikleri Semptom ve Bulgular	38
Tablo 8. Bebeklerin Sepsis Anında Laboratuvar Parametreleri	39
Tablo 9. Bebeklere Sepsis Anında Başlanan Antibiyotikler ve Antibiyotik Değişim Oranları	40
Tablo 10. İki Fazda En Sık Kullanılan Antibiyotik Kombinasyonları.....	41
Şekil 7. Gram Pozitif, Gram Negatif ve Mantar Üremelerinin İkişer Yıllık Periyotlarda Karşılaştırılması.....	41

Şekil 8. Geç Sepsis Vakalarında Kültür Tiplerinin İkişer Yıllık Periyotlarda Dağılımları	42
Şekil 9. Gram Pozitif Üremelerin İkişer Yıllık Periyotlarda Dağılımları	43
Şekil 10. Gram Negatif Üremelerin İkişer Yıllık Periyotlarda Dağılımları.....	44
Tablo 11. Gram Pozitif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık ve Dirençleri	46
Tablo 12. Gram Pozitif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıklarının İki Faz Arasında Karşılaştırılması	47
Şekil 11. Koagülaz Negatif Staphylococcus Antibiyotik Direnç Grafiği	48
Şekil 12. Staphylococcus aureus Antibiyotik Direnç Grafiği.....	49
Tablo 13. Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık ve Dirençleri.....	50
Tablo 14. Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıklarının İki Faz Arasında Karşılaştırılması	51
Şekil 13. Klebsiella spp Antibiyotik Direnç Grafiği.....	52
Şekil 14. Enterobacter spp Antibiyotik Direnç Grafiği	53
Şekil 15. Escherichia coli Antibiyotik Direnç Grafiği.....	54
Şekil 16. Pseudomonas spp Antibiyotik Direnç Grafiği.....	55
Şekil 17. Serratia spp Antibiyotik Direnç Grafiği	56
Şekil 18. Acinetobacter spp Antibiyotik Direnç Grafiği	57
Tablo 15. Mantarların Antifungal Duyarlılık ve Dirençleri	58

KISALTMALAR

ADDA: aşırı düşük doğum ağırlıklı
AGA: appropriate for gestational age
BK: beyaz küre
BPD: bronkopulmoner displazi
BOS: beyin-omurilik sıvısı
C. ALBICANS: candida albicans
CDC: center for disease control and prevention
C. GLABRATA: candida glabrata
C. INDOGENES: chryseobacterium indogenes
C. PARAPSILOSIS: candida parapsilosis
CRP: c reaktif protein
C. TROPICALIS: candida tropicalis
ÇDDA: çok düşük doğum ağırlıklı bebekler
DİK: dissemine intravasküler koagülasyon
DSÖ: dünya sağlık örgütü
E. COLI: escherichia coli
ENS: erken neonatal sepsis
ESBL: geniş spektrumlu beta laktamaz
G-CSF: granulocyte colony stimulating factor
GİS: gastrointestinal sistem
GH: gestasyon haftası
GNS: geç neonatal sepsis
IL: interlökin
İMV: invaziv mekanik ventilatör
İVK: intraventriküler kanama
KAH: konjenital adrenal hiperplazi
K. INTERMEDIATA: kluyvera intermediata

KİS: kateter ilişkili sepsis
KNS: koagülaz negatif staphylococcus
LGA: large for gestational age
LP: lomber ponksiyon
MAS: mekonyum aspirasyonu sendromu
M. CATARRHALIS: moraxella catarrhalis
MRSA: metisilin dirençli staphylococcus aureus
NEK: nekrotizan enterokolit
NİMV: invaziv olmayan mekanik ventilatör
NHSN: national healthcare safety network
PDA: patent duktus arteriyozus
PICC LINE: periferik santral kateter
PIVC LINE: periferik intravenöz kateter
P. MIRABILIS: proteus mirabilis
PMN: polimorf nüveli lökosit
PPI: proton pompa inhibitörü
PHT: pulmoner hipertansiyon
RDS: respiratuvar distres sendromu
ROP: prematüre retinopatisi
S. AUREUS: staphylococcus aureus
SGA: small for gestational age
S. MALTOPHILIA: stenotrophomonas maltophilia
S. MITIS/ORALIS: streptococcus mitis/oralis
SSS: santral sinir sistemi
SVK: santral venöz kateter
TAK: trakeal aspirat kültürü
TİT: tam idrar tetkiki
TND: türk neonatoloji derneği
TMP – SMX: trimethoprim sülfametoksazol
TPN: total parenteral nütrisyon
TTN: geçici yenidoğan takipnesi
VİP: ventilatör ilişkili pnömoni
VP: ventrikülo-peritoneal
VRE: vankomisin dirençli enterococcus
YYBÜ: yenidoğan yoğunbakım ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatolojide yeni tanı ve gelişmekte olan tedavi yöntemleri ile mortalite oranları giderek düşmektedir. Bu sayede özellikle prematüre bebeklerin hem yaşam süreleri, hem de yatış süreleri uzamaktadır. Uzun yatış süreleri ve giderek düşen viabilite sınırı nedeniyle yenidoğan sepsisine daha sık rastlanmakta ve bu durum klinisyenler açısından önemli bir problem oluşturmaktadır.

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik işaret ve bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur. Yenidoğan sepsisi erken neonatal sepsis (ENS) (0-3 gün), geç neonatal sepsis (GNS) (4-30 gün) ve çok geç neonatal sepsis (30. günden sonra) olarak sınıflandırılır. Geç neonatal sepsis ise toplum kaynaklı sepsis ve hastane kaynaklı sepsis olarak ayrı değerlendirilir. Sepsis tanısı için kesin bir kriter bulunmamakla birlikte klinik ve laboratuvar parametrelerinin beraber kullanılması ile tanı konulmaktadır (1). Yapılan çalışmalarda geç neonatal dönemde (7-27 gün) bebek ölümlerinin en sık nedeni % 37,2 ile sepsis olarak gösterilmiştir (2). Ülkemizde ise Yalaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada, kültür pozitif geç sepsis oranı % 9,1, mortalite ise % 16 olarak bildirilmiştir (3). Sepsis yalnızca ölüme yol açmamakta, hayatta kalan bebeklerde çoklu organ yetmezlikleri, serebral kanamalar, periventriküler lökomalazi, menenjit ve respiratuvar distress sendromu gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (4).

Sepsisten şüphelenildiğinde uygun kültürlerin alınarak tedavinin başlanması gerekmektedir. Toplum kaynaklı sepsislerde ampicilin + aminoglikozid ya da 3. kuşak sefalosporin kombinasyonları önerilmekteyken hastane kaynaklı geç sepsis tedavisinde ise vankomisin + aminoglikozid, gram negatif bakteri şüphesi varsa veya fulminan gidiş gözleniyorsa vankomisin + 3. kuşak sefalosporin önerilmektedir (1).

Biz bu çalışmada Ekim 2015 – Haziran 2022 tarihleri arasında, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde (YYBÜ) yatmakta olan hastane kaynaklı kültür pozitif geç sepsis tanısı alan bebeklerde sepsise yol açan mikroorganizmaların belirlenmesi ve bu

mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık ve direnç profillerinin gösterilmesini hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAR

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayı içerisinde patojenlerin neden olduğu ve sistemik bulguların eşlik ettiği hastalık tablosuna verilen isimdir (1). Sepsis, gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere yenidoğanlar arasında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır (5). Sepsis tanısı için spesifik bir kriter bulunmamaktadır. Tanı genellikle laboratuvar ve klinik parametrelerin ortak değerlendirilmesi sonucu konulmaktadır (4).

Sepsis, tüm dünyada yenidoğan ölümlerinin % 13'ünden sorumludur ve yenidoğan ölümlerinin en sık 3. nedeni olarak gösterilmektedir (6,7). Sepsise spesifik semptom ve bulguların olmaması, benzer kliniğe yol açan enfeksiyon harici durumların da var olması nedeni ile sepsisten şüphelenildiğinde en erken sürede tedaviye başlanmalıdır. Böylece yaşamı tehdit eden komplikasyonların önüne geçilebilir (8).

Yenidoğan sepsisi önlenebilir bir durumdur. Özellikle prematüre bebeklerde gözlenen zayıf immünite, artmış mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Sepsis, hastanede yatış süresini uzatmaktadır ve bu durum artmış maliyet ile ilişkilidir.

Sepsis tanımı; kanıtlanmış sepsis, klinik sepsis ve şüpheli sepsis olarak ayrılır. Kanıtlanmış sepsis, klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve özgül bir etkenin kültürlerde üretildiği sepsistir. Klinik sepsis; laboratuvar parametreleri ve kliniğin sepsis ile uyumlu olduğu ancak özgül bir etkenin üretilmediği sepsistir. Şüpheli sepsis ise laboratuvar parametreleri ve kliniğin sepsisi karşılamamasına rağmen sepsisten şüphelenilen durumdur (1).

Nozokomiyal enfeksiyon hastane yatışının 48. saatinden sonra ortaya çıkan hastane kaynaklı enfeksiyonlara verilen isimdir. Hasta, enfeksiyonu hastane ortamından edinmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotik maruziyeti, invaziv girişimlerin fazlalığı, uzun hastane yatışı ve patojen mikroorganizmalar ile kolonizasyon, nozokomiyal sepsis riskini arttırmaktadır (9–11). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, hastane kaynaklı geç

sepsis % 30 oranında görülmekte ve mortalitenin % 40'ından sorumlu tutulmaktadır (12,13). Nozokomiyal enfeksiyonlar; kan dolaşım enfeksiyonları, santral kateter ilişkili enfeksiyonlar (KİS), ventilator ilişkili pnömoni (VİP) ve üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) şeklinde sınıflandırılır (14).

Kateter ilişkili enfeksiyonlarda gerçek enfeksiyon ve kontaminasyon ayrımı yapmak zordur. Arka arkaya iki kültürde aynı patojen üretilmesi veya klinik olarak sepsis tanısı koyulan hastada tek bir kültür pozitifliği anlamlı sayılmaktadır (11).

2.2. SINIFLANDIRMA

Sepsis ortaya çıkış zamanına göre 3 sınıfa ayrılmaktadır.

2.1.1. Erken Başlangıçlı Sepsis

Yaşamın ilk 72 saati içerisinde ortaya çıkar. Anneden vertikal geçiş ön plandadır. Enfekte amniyon sıvısından direkt geçiş ya da normal doğum esnasında annenin genitoüriner sisteminden transvers geçiş nedeniyle meydana gelmektedir (5). Farklı kaynaklarda erken başlangıçlı sepsisin postnatal ilk 7 gün içinde meydana gelen sepsis olarak kabul edildiği de görülmüştür (15).

2.1.2. Geç Başlangıçlı Sepsis

Yaşamın 4-30. günlerinde görülen sepsistir. Daha çok hastane ya da çevresel etmenlerden kaynaklanmaktadır (1). Geç sepsisin postnatal 2. ve 3. haftalarda pik yaptığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (16,17).

2.1.3. Çok Geç Başlangıçlı Sepsis

Özellikle prematüre bebeklerde görülen uzun yatışlarda, postnatal 30. günden itibaren taburcu olana dek görülen sepsislerdir (1).

Tablo 1’de yenidoğan sepsisinin özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Yenidoğan Sepsisinin Özellikleri

	Erken Başlangıçlı Sepsis	Geç Başlangıçlı Sepsis	Çok Geç Başlangıçlı Sepsis
Risk Faktörleri	Sıklıkla var	Genellikle yok	Değişken
Geçiş Yolu	Vertikal, anneden	Vertikal ya da çevreden	Çevreden
Klinik Özellikler	Fulminan seyir, çoklu organ tutulumu	Sinsi ve akut, genelde fokal enfeksiyon, menenjit sık	Sinsi
Mortalite	% 5-20	% 5	Düşük
Etkenler	GBS E. coli S. viridans KNS S. aureus H. influenza L. monocytogenes	KNS S. aureus Candida spp E. coli Enterococcus spp Klebsiella spp Pseudomonas spp	KNS S. aureus Candida spp E. coli Klebsiella spp Pseudomonas spp

GBS: grup B Streptococcus, S. viridans: Streptococcus viridans, E. coli: Escherichia coli, KNS: koagülaz negatif Streptococcus, S. aureus: Staphylococcus aureus, H. influenza: Haemophilus influenza, L. monocytogenes: Listeria monocytogenes

* Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018, Türk Neonatoloji Derneği.

3. EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis oranları matürite ile ters orantılı olmak üzere gestasyon haftası düştükçe artmaktadır. Mortalite ve morbidite de preterm bebeklerde term bebeklere göre daha sık görülmektedir. Ülkemizde Yalaz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kanıtlı geç sepsis oranı % 9,1 ve mortalite % 16 olarak gösterilmiştir (3).

Geç neonatal sepsis insidansını hesaplamak zor olsa da ülkeden ülkeye farklı oranlar bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda GNS oranı % 6,4-14,1 arasında ve mortalite % 0-75 arasında bildirilmiştir (18,19). Mortalite son yıllarda % 30-40’lardan % 5-10’lara kadar düşmüştür (20). Ancak gestasyon haftası (GH) ve doğum tartısı düştükçe

GNS'nin mortalitesi artmaktadır. İngiltere'de yapılan çalışmalarda GNS oranı 1000 canlı doğumda 3 iken, YYBÜ yatışlarında 1000 yatışın 29'unun GNS nedeniyle olduğu gösterilmiştir. Bu vakaların % 70'i çok düşük doğum ağırlıklı bebekler (ÇDDA), % 85'i ise prematüre bebeklerden oluşmaktadır (21). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda ise GNS oranı % 7 olarak gösterilmiş olup, bu oranın ÇDDA bebeklerde % 21-25'e kadar çıktığı bildirilmiştir (22-24).

Geç neonatal sepsis için en önemli risk faktörü prematüritedir. Yaşam süresi 3 günü aşan ÇDDA bebeklerde hastane kaynaklı GNS oranı % 21 olarak gösterilmiştir. Farklı merkezlerde ise % 10,6 ile % 31,9 arasında değişen oranlar görülmektedir (10). Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada ise ÇDDA bebekler arasında 24 GH doğanlarda % 40, 26 GH doğanlarda % 27 ve 28 GH doğanlarda % 8 GNS bildirilmiştir (25).

Geç neonatal sepsiste en sık kateter ilişkili enfeksiyonlar görülmektedir (26). İkinci sırada ise VİP'ler bulunmaktadır. Ventilator ilişkili pnömoni oranlarını tanımlamak zor olsa da özellikle altta yatan akciğer hastalıklarında mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Ek olarak YYBÜ'lerde üriner kateterlerin nadir kullanılması, ÜSE oranlarının net bilinmesinin önüne geçmektedir. Klinikten kliniğe oluşan farklılıklar ve yeteri kadar lomber ponksiyon (LP) yapılamaması ise menenjit oranları konusunda yanıltıcı sonuçlara neden olmaktadır (27).

Amerika Birleşik Devletleri'nde kateter ilişkili enfeksiyonlar için insidans her 1000 kateter günü için <750 gr bebeklerde 2,5, >2500 gr bebeklerde ise 0,9 olarak bildirilmiştir (28). Kateter takıldıktan sonra 48 saat içinde gelişen ya da çıkarıldıktan sonra 24 saat içinde gelişen enfeksiyonlarda, başka odak saptanmadıkça kateter ilişkili enfeksiyon düşünülmelidir. Özellikle periferik kan kültürü ve kateter kültüründe aynı patojenin üremesi tanıyı güçlendirmektedir. Umbilikal arter kateterinin 7, ven kateterinin ise 14 günden uzun takılı kalması enfeksiyon riskini arttırmaktadır (1).

Kan kültürü duyarlılığı Türk Neonatoloji Derneği (TND) tarafından % 50-80 oranında belirtilmiştir (1). Yurtdışında yapılan çalışmalarda da benzer oranlar görülmüştür (29). Zhao X ve ark. tarafından prematüre bebeklerde yapılan bir çalışmada ise geç sepsiste kültür pozitiflik oranı % 38,4 olarak gösterilmiştir (30).

4. HASTANE KAYNAKLI GEÇ NEONATAL SEPSİS RİSK FAKTÖRLERİ

4.1. Hasta İlişkili Risk Faktörleri

- Düşük gestasyon haftası

Geç neonatal sepsis ile ters orantılıdır. Gestasyon haftası düştükçe GNS oranları artar. Yapılan çalışmalarda 1000 gr altı doğan bebeklerde GNS sıklığının 1000 gr üzeri doğan bebeklere göre 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (10,31,32).

- Düşük doğum ağırlığı

Geç neonatal sepsis için risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada ÇDDA bebeklerde normal bebeklere göre kateter ilişkili sepsis 2 kat daha sık görülürken, VİP 3.5 kat daha sık görülmektedir (33).

- Kardiyopulmoner hastalıklar ve torakoabdominal cerrahi

Bronkopulmoner displazisi (BPD) olan veya torakoabdominal cerrahiye giden bebeklerde VİP riski artmaktadır (14).

- Üriner sistem anomalileri

Üriner sistem enfeksiyonları riskini arttırmaktadır. Özellikle erkek bebeklerde daha sık görülmektedir (34,35).

- Gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları

Nekrotizan enterokolit (NEK), gastroşizis, omfalosel gibi mukozal bariyerin kaybı ve bağırsak motilitesinin azalmasına yol açan hastalıklarda GNS riski artmaktadır. Çok merkezli bir kohort çalışmasında, KİS tanısı alan bebeklerin % 40'ında altta yatan GİS patolojisi gösterilmiştir. Bu bebeklerde enfeksiyon kaynağı olarak enterik patojenler anlamlı artış göstermemiştir ancak tekrarlayan septisemiler ile birlikte bağırsak yetmezliği gelişen hastalarda enterik patojenler daha ön plandadır (36). Yapılan başka bir çalışmada ise bağırsak yetmezliği olan ÇDDA bebeklerde tekrarlayan septisemi riskinin arttığı ancak Gr (+) patojenlerin ön planda olduğu gösterilmiştir (37).

4.2. Medikal Girişimlerden Kaynaklanan Risk Faktörleri:

- Herhangi bir invaziv cihaz kullanımı GNS riskini arttırmaktadır. En sık uygulanan girişimler santral venöz kateterler, mekanik ventilatörler, ventrikülo-peritoneal (VP) şantlar ve üriner kateterlerdir. Kullanım süresi uzadıkça risk artmaktadır (14).

- Ventilatör ilişkili pnömoni için en önemli risk faktörü mekanik ventilator kullanımıdır. Endotrakeal tüpler normal solunum yolu koruyucu ve temizleyici mekanizmalarını önler. Bakteri biyofilmleri ile kaplanabilir ve alt solunum yollarına direkt ulaşım yolu oluşturur (38). Solunum cihazlarının özellikle nemli ortamlarda Gr (-) mikroorganizmalar (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Flavobacterium*...) ile kontaminasyonu alt solunum yollarında kolonizasyon oluşturur (39). Ayrıca kafsız tüpler ile entübe bebeklerde gastrik ve orofarengeal sekresyonların aspirasyonu VİP için bir yol oluşturabilir (38,40). Ek olarak kapalı aspirasyon sistemleri ile alakalı yeteri kadar çalışma olmasa da bazı yetişkin çalışmaları bu yöntem ile kolonizasyonun arttığını ancak VİP oranlarının düştüğünü göstermiştir (41). Entübe bebeklerin supin pozisyonda yatırılması aspirasyon riskini arttırdığı için VİP riskini arttırabilir (42).
- İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon (NİMV) desteği alan bebeklerde ise havayolu koruyucu mekanizmalar entübasyona göre daha az hasarlandığı için VİP oranları entübasyona göre daha düşüktür. Normal popülasyona göre ise Gr (-) sepsis oranları daha yüksektir ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (43,44).
- Yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde umbilikal kateterler, periferik intravenöz kateterler (PIVC line), periferik yoldan takılan santral kateterler (PICC line), cerrahi olarak yerleştirilen santral venöz kateterler (SVK) ve perkütan arteriyal kateterler sık olarak kullanılmaktadır. Hangi tip kateterin kullanıldığından bağımsız olarak kullanım süresi, KİS için en önemli risk faktörüdür (10). Cantey ve ark. tarafından 2015'te yapılan bir derlemede mekanik ventilatörün 6,8, yedi günü geçen santral yolların 6,2, 21 günü geçen santral yolların 80,6, göbek kateterinin 1,9, periferik yoldan takılan santral kateterlerin 2,9 ve periferik arteriyal yolların 3,7 kat KİS riskini arttırdığı belirtilmiştir (45). 2015 yılında yapılan bir Cochrane değerlendirmesinde PICC ve PIVC karşılaştırması yapılmıştır. Bu çalışmada PICC kullanımının PIVC kullanımına göre enfeksiyon riskini arttırmadan diğer komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (46). Kateter süresi ile ilişkili farklı çalışmalarda farklı bulgular elde edilmiştir. Bazı çalışmalar süre ile KİS arasında bir bağlantı kuramazken, farklı çalışmalarda kateter kullanım süresi arttıkça riskin arttığı belirtilmiştir (47,48). Yakın zamanda yapılan ve 13.000'den fazla bebeğin retrospektif tarandığı bir çalışmada ise PICC süresi ile KİS arasında bir bağlantı bulunamamış ancak SVK gibi tünelli kateterlerin KİS riskini arttırdığı gösterilmiştir (49).
- Total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı ve lipid emülsiyonlarının infüzyonu ayrı birer risk faktörüdür (50).

- H2 Bloker kullanımı, proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı ve postnatal kortikosteroid kullanımı GNS açısından ayrı risk faktörleridir (50,51).

4.3. Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi ve Hastane Çevresi ile İlişkili Risk Faktörleri

- Artmış iş yükü veya kalabalık personel sayısı, el hijyeni gibi konularda uyumu azalttığından GNS riskini arttırmaktadır (52).
- Ünitenin akreditasyonunun olmaması ve enfeksiyon kontrol komitesinin yeteri kadar çalışmaması GNS riskini arttırmaktadır (14).

5. ETİYOLOJİ

Geç neonatal sepsite etiyoloji ülkeden ülkeye, şehirden şehire, üniteden üniteye hatta aynı ünite içerisinde seneden seneye farklılıklar gösterebilir. Bizarro ve ark.'ın 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada enfeksiyon kontrol komitesi kuralları, kateter bakımlarının standart hale getirilmesi ve sıkı kontrol ile GNS etiyolojisinde *koagülaz negatif Staphylococcus (KNS)*'nin giderek düşmekte olduğu gösterilmiştir (53).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde klinisyen için ünitenin florasını bilmek ve patojenlerin direnç mekanizmalarına hâkim olmak kritik derecede önemlidir. Ünitelerde antibiyotik dirençleri giderek artmaktadır. Özellikle gram negatif patojenlerin yüksek direnç profilleri, yüksek mortalite ile ilişkilidir (45,54,55). Dirençli bakteriler ile kolonizasyon % 33 oranında aynı patojen ile enfeksiyona sebep olmaktadır (51,56). Dolayısıyla birçok klinisyen, dirençli patojenler ile savaşabilmek adına periyodik sürveyans stratejileri uygulamaktadır (14).

5.1. Gram Pozitif Bakteriler

Koagülaz Negatif Staphylococcus

Koagülaz negatif Staphylococcus (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus warneri* ve *Staphylococcus haemolyticus*) ciltte kommensal olarak yaşayan ancak ünitelerde GNS'ye en sık neden olan patojen grubudur. Daha çok septisemiye neden olmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde % 51-78 oranında en sık karşılaşılan GNS nedenidir (22). Düşük virülans gücüne rağmen biyofilm oluşturma ve cihazlara tutunma yeteneği nedeniyle enfeksiyonlara sık yol açmaktadır. Mortalite ve morbidite oranları ise düşüktür (53,57). Düşük doğum ağırlığı, düşük GH, santral kateter kullanımı, uzamış TPN kullanımı ve uzamış hastane yatış süresi bilinen

risk faktörleri arasındandır (58). Bazı çalışmalarda vankomisin profilaktik kullanımı ya da kateterler için vankomisin kilit tedavilerinin KNS oranlarında düşüş sağladığı belirtilmekle beraber üniteye yüksek direnç yolu açabileceği için önerilmemektedir (59).

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus (*S. aureus*), genelde cilt ve cilt altı doku enfeksiyonu şeklinde ünitelerde epidemilere yol açmaktadır. Bu enfeksiyonların yaklaşık % 10'unda ise kateter ilişkili sepsis görülür (60). Genellikle cilt, umbilikus çevresi ve burun delikleri etrafında kolonize olmaktadır. *Metisilin dirençli S. aureus* (MRSA) ise ünitelerden üniteye değişmekle birlikte stafilokokkal enfeksiyonların yaklaşık % 50-55'ini oluşturmaktadır. *Metisilin dirençli S. aureus* kolonizasyonu arttıkça sepsis oranları da artmaktadır (14). Sonuç olarak; metisilin direncinden bağımsız olarak *S. aureus* ilişkili GNS'de mortalite oranları % 5-18 olarak görülmektedir (61). Ek olarak *S. aureus* enfeksiyonlarının yenidoğanlarda olumsuz nörogelişimsel sonuçları olduğu bildirilmiştir (62).

Enterococcus spp

Enterococcus spp (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) YYBÜ'lerde GNS'lerde sepsislerin yaklaşık % 3'ünü oluşturmaktadır (22). Kateter kullanımı, uzun hastane yatışları ve daha önceden antibiyotik kullanımı *Enterococcus spp* için bilinen risk faktörleri arasındadır. Gastrointestinal sistem genelde kontaminasyon için primer odaktır ancak bakım verenlerin ellerinden ve kontamine cihazlardan da bulaş olduğu bilinmektedir. Antibiyotiklerin sık ve geniş spektrumlu kullanımı *vankomisin dirençli Enterococcus spp* (VRE) suşlarının oluşmasına yol açmıştır (63). *Vankomisin dirençli Enterococcus spp* kontaminasyonunu engellemek için yönergeler ve eğitimler mevcuttur (14).

5.2. Gram Negatif Bakteriler

Gram pozitif enfeksiyonlara göre daha nadir gözlenirse de gram negatif bakteriler yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeni ile GNS'nin önemli bir nedenidir. Gram negatif patojenler ünitelerde % 15 oranında GNS nedenidir. Çalışmalarda *Escherichia coli* (*E. coli*) en sık karşılaşılan gram negatif bakteri olarak bildirilmektedir. Diğer sık karşılaşılan gram negatif bakteriler ise *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Serratia*, *Haemophilus* ve *Salmonella* olarak sınıflandırılabilir (22). Gastrointestinal sistem genelde bu bakteriler için rezervuar görevi görür ve primer odaktır. Sık antibiyotik kullanımı bu bakterilerin enfeksiyon oluşturmalarını kolaylaştırır (14). Gram negatif sepsisler YYBÜ'lerde mortaliteyi tek başına yaklaşık 3.5 kat arttırmaktadır (10).

Pseudomonas ise virölansı en yüksek ve % 42-75 ile en yüksek mortalite oranı olan bakteridir (10,54).

5.3. Mantarlar

İnvaziv fungal enfeksiyonlar, ÇDDA bebeklerde % 1-4, aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde ise % 10 civarında gözlenmektedir. Geç neonatal sepsiste, mantar profili ünitelerden üniteye çok değişkendir ancak genel olarak ünitelerde ortak olan, bebeğin kilosu ve GH küçüldükçe mantar sepsisi riskinin artmasıdır. Diğer risk faktörleri ise geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süreli antibiyotik kullanımı, uzamış mekanik ventilasyon, uzamış santral kateter kullanımı, lipid infüzyonları, antenatal antibiyotik kullanımı ve H2 bloker kullanımıdır (64). Profilaktik flukonazol kullanımının *Candida spp.* hakim kliniklerde mantar sepsisi oranlarını düşürdüğü kabul edilmektedir ancak yapılan bir randomize kontrollü çalışmada ise profilaktik flukonazol kullanımının insidans ve mortalitede düşüşe yol açmadığı gösterilmiştir (65–67).

6. HASTANE KAYNAKLI GEÇ NEONATAL SEPSİS PATOFİZYOLOJİSİ

Geç neonatal sepsis genel olarak sinsi seyretmektedir ve öldürücü olabilir. Erken obstetrik komplikasyonlar ile bir ilişkisi genellikle bulunmamaktadır. Patojenler genellikle kontamine sağlık çalışanlarının bebek ile teması ya da kontamine cihazların kullanımı sonrası bebeğe bulaşmaktadır, yani bebek YYBÜ'nün florasını edinmektedir. Deri bariyerinin ve GİS doğal bariyerlerinin yıkımı bu enfeksiyonları kolaylaştırmaktadır. Özellikle prematüre bebekler yetersiz immünite ve uzun hastane yatışları nedeniyle GNS'ye açıktır (68).

Mikrobiyolojik olarak değerlendirildiğinde GNS, YYBÜ florasının özelliklerini taşımaktadır. *Koagülaz negatif Staphylococcus* genel olarak en sık sebep olan patojen olarak kendini gösterir ancak diğer gram negatifler (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *E. coli*, *Proteus*) ve fungal mikroorganizmalar hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açabilmektedir (68).

Birçok YYBÜ'de özellikle gram negatif mikroorganizmalara karşı gelişen antibiyotik direnci çok önemli bir problemdir. Direnç birçok farklı mekanizmanın sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Özellikle *E. coli*, *Klebsiella spp* ve *Enterobacter spp*'de görülen beta laktamaz salınımı (kromozomal olarak kodlanıp salınabilir, plasmidlerden oluşan AmpC beta laktamaz salınımı olabilir veya plasmid aracılı geniş spektrumlu beta

laktamaz (ESBL) salınımı olabilir) direnç mekanizmalarına örnek olarak verilebilir. Dirençli gram negatif patojenler, ünitelerde özellikle ÇDDA bebekler arasında salgınlara yol açabilir. Geniş spektrumlu beta laktamaz üreten bakteriler penisilinlere, sefalosporinlere ve monobaktama dirençlidir. Aynı zamanda bu bakteriler aminoglikozidlere de direnç gösterebilir. Ayrıca karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter spp* 'lerin aminoglikozidlere, florokinolonlara ve trimethoprim-sülfametoksazole (TMP-SMX) karşı gösterdikleri yüksek direnç profilleri üniteler açısından alarm vermektedir (68).

7. KLİNİK BULGULAR

Yenidoğan sepsisinde klinik bulgular çok geniştir ve sepsis için spesifik değildir. Genel durumu iyi olan bebeklerde oluşan spesifik olmayan bulgular, sepsisin işareti olabilir. Dolayısıyla klinisyenin şüpheli yaklaşımı ve dikkati, sepsis tanısında önemli rol oynamaktadır. Bebekte fokal ya da sistemik enfeksiyona göre farklı bulgular gelişebilir. Eşlik eden hastalıklar, semptomların gölgelenmesine ya da yanlış tanımlara yol açabilmektedir. Bir bebek sepsis açısından değerlendirilirken, santral sinir sistemi (SSS), GİS, kardiyak, metabolik, hematolojik ve solunum sistemi anomalileri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (5).

- *Isı değişiklikleri:* Enfeksiyon kaynağı ve bebeğin matüritesine göre farklı bulgular gözlemlenebilir. Özellikle prematüre bebeklerde hipotermi, hipertermiden daha sık görülmektedir. Term bebeklerde ise hipertermi daha sık gözlenen bir bulgudur (68).
- *Santral sinir sistemi bulguları:* Bebekte tonus kaybı, letarji, irritabilite, hiporefleksi, tiz sesle ağlama, nöbet ve emmede azalma gibi bulgular gözlemlenebilir. Prematüre bebeklerde ise SSS bulguları daha nadirdir (68).
- *Cilt Bulguları ve dolaşım:* Zayıf periferik dolaşım, siyanoz, döküntü, solukluk, sarılık ve peteşi gibi semptom ve bulgular gözlemlenebilir (68).
- *Beslenme ve GİS bulguları:* Bebekte sepsise sekonder beslenme intoleransı, kusma ve rezidü gözlemlenebilir. İshal ve bağırsak motilitesinin artması, barsak anslarının görülmesi, kabızlık, kanlı gaita, batında renk değişikliği ve distansiyon diğer sık karşılaşılan bulgulardır. Artan sarılık, kirli cilt görünümü ve kanama bulguları, bozulmuş karaciğer fonksiyonlarının göstergesi olabilir (68).

- **Kardiyopulmoner bulgular:** Bebeklerde solunumsal olarak takipne, retraksiyonlar ve siyanoz görülebilir. Yardımcı solunum kaslarının kullanılması, bebeğin solunumsal yükünün arttığını göstermektedir. Subkostal, interkostal, suprasternal retraksiyonlar ve burun kanadı solunumu görülebilir. Kardiyak bulgular ise genelde kendini daha geç göstermekle birlikte en sık karşılaşılan bulgu taşikardidir. Yeni oluşan bir üfürüm artan kardiyak yükü gösterebilir. Bradikardi, hipotansiyon ve hipertansiyon diğer karşılaşılan kardiyak bulgulardır. Pulmoner ödem ve cilt ödemi kompanse edilemeyen kardiyak yükün habercisidir (68).
- **Renal bulgular:** Özellikle ÜSE ve ileri derece sepsis vakalarında oligüri ya da anüri gözlenebilir. Nadiren pürülan idrar gözlenmektedir (68).
- **Hematolojik bulgular:** Bebeklerde hematolojik değişiklikler genelde koagülopati ya da trombositopeni sonrası kendini göstermektedir. Peteşi sepsisin erken bulgusu, koagülopati ise dissemine intravasküler koagülasyona (DİK) gidiş açısından geç bulgu olarak kabul edilmektedir (68).
- **Metabolik bulgular:** Bebeklerde sepsise sekonder hipoglisemi-hiperglisemi, elektrolit dengesizliği ve metabolik asidoz gözlenebilir (68).
- **Fokal bulgular:** Bebekte gözlenen fokal enfeksiyona sekonder fokal bulgular ortaya çıkabilir. Konjonktiviti olan bebeklerde gözlerde kızarıklık ve çapaklanma; omfaliti olan bebeklerde göbek çevresinde kızarıklık, ısı artışı ve kötü koku ve septik artriti olan bebekte ise hassasiyet, psödoparalizi, lokal ısı artışı ve kızarıklık görülebilir (68).

8. TANI

Sepsis için net bir klinik gösterge yoktur. Klinik bulgu ve semptomların spesifik olmaması sepsis tanısını zorlaştırmaktadır. Kesin tanı için patojenin normalde steril olan vücut bölgelerinden alınan kültürlerde üretilmesi gerekmektedir (69).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve National Healthcare Safety Network (NHSN) tarafından oluşturulan rehberde, 12 ay altı bebeklerde nozokomiyal sepsis tanı kriterleri net olarak belirtilmiştir. 12 ay altı bebeklerde nozokomiyal enfeksiyonlar, sepsisemiler ve ÜSE olarak iki ana gruba ayrılır.

Laboratuvar kanıtlı sepsisemiler aşağıdaki kriterlerden birini karşılamalıdır.

- Tanımlanmış patojen kültür ya da diğer mikrobiyolojik yöntemler ile kanda gösterilmelidir ve başka bir enfeksiyon odağı olmamalıdır.

- Kommensal organizmalar (*KNS*, *Diphtheroids*, *Bacillus*, *Streptococcus viridans*, *Aerococcus*, *Micrococcus* ve *Propionibacterium*) iki ayrı kültür ya da diğer mikrobiyolojik yöntem ile gösterilmiş olmalıdır, başka bir enfeksiyon odağı olmamalıdır ve hipertermi, hipotermi, apne ya da bradikardi semptomlarından biri olmalıdır.

Santral kateter ilişkili septisemilerde ise yukarıdaki tanımlara ek olarak santral kateter ya da umbilikal kateterin tanıdan en az 2 gün önce takılmış olması ve tanı esnasında ya da en fazla 1 gün öncesinde çıkarılmış olması gerekmektedir (14).

Pnömoni tanısında ise altta yatan akciğer veya kardiyak hastalığı olan bebeklerde 2 ya da daha fazla seri akciğer grafisinde; yeni ya da ilerleyici infiltrasyon, kavitasyon, konsolidasyon ya da pnömatosel olmalıdır. Hastanın gaz değişim parametreleri kötüleşmelidir ve son olarak tanımlanan semptom ve bulgulardan en az 3 tanesi olmalıdır: 1. ısı dengesizliği, 2. lökopeni ya da lökositoz ve en az % 10 bant varlığı, 3. yeni başlayan balgam veya balgam morfolojisinde değişiklik, artan sekresyonlar veya artan aspirasyon ihtiyacı, 4. muayenede artmış solunum iş yükü, apne, hışıltı, ral ya da ronküs saptanması, 5. öksürük, 6. bradikardi ve 7. taşikardi.

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında ise pnömoni kriterlerine ek olarak hastanın en az 2 gündür mekanik ventilatöre bağlı olması ve tanı anında ya da en fazla 1 gün öncesinde ventilatörün hala hastaya bağlı olması gerekmektedir (14).

Üriner sistem enfeksiyonların tanısında ise semptomatik hastada hipertermi, hipotermi, apne, bradikardi, letarji, kusma ya da suprapubik hassasiyet semptom ve bulgularından en az biri olmalı ve idrar kültüründe 2 ya da daha az patojen tanımlanmalı ve biri 10^5 CFU/mL üzerinde olmalıdır. Asemptomatik bakteriüride ise yukarıdaki bulgulardan kültür kriteri karşılanmalı ve ek olarak kan kültüründe olan üremenin idrar kültüründe de görülmesi gerekmektedir. Kateter ilişkili ÜSE'de ise yukarıdaki ÜSE kriterlerine ek olarak kateterin en az 2 gün öncesinde takılmış olması veya tanı anında ya da en fazla 1 gün öncesinde hala takılı olması gerekmektedir (70).

Kültürlerde patojen üretilmeyen ancak sepsis tanısı konulan vakalar, klinik sepsis olarak değerlendirilmektedir (71). Sepsis tanısı için bazı skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bu skorlama sistemleri, kültürlerde üreme olmasa dahi klinik sepsis tanısına yardımcı olarak erken antibiyotik başlanmasına olanak sağlar. Bu skorlama sistemlerinden en sık kullanılanları EMA ve Töllner sepsis skorlamalarıdır.

Tablo 2’de EMA sepsis skorlaması gösterilmiştir.

Tablo 2. EMA Sepsis Skorlaması

Klinik Bulgular	
<i>Vücut ısı:</i> >38,5°C ya da <36°C olması veya ısı düzensizliği olması	<i>Solunumsal:</i> Apne, takipne, artmış oksijen ya da ventilasyon ihtiyacı
<i>Kardiyovasküler:</i> Bradikardi, taşikardi ya da ritim bozukluğu, idrar miktarı <1ml/kg/sa, hipotansiyon ya da bozulmuş perfüzyon bulguları	<i>Gastrointestinal:</i> Emmede azalma, beslenme intoleransı ya da batin distansiyonu
<i>Cilt:</i> Peteşi ve sklerem	<i>Spesifik Olmayan:</i> İritabilite, letarji ya da hipotonisite
Laboratuvar Parametreleri	
Lökosit sayısı <4000/mm ³ ya da >20.000/mm ³	
İmmatür/matür nötrofil oranı $\geq 0,2$	
Trombosit sayısı <100.000/mm ³	
CRP > 15mg/L (1.5mg/dL) veya prokalsitonin ≥ 2 ng/mL	
Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180mg/dL veya 10mMol/L) ya da hipoglisemi (<45mg/dL veya 2,5mMol/L)	
Metabolik asidoz: Baz açığı > 10 mEq/L ya da serum laktat > 2mMol/L	

* European Medicines Agency (EMA), Report on the Expert Meeting on Neonatal and Pediatric Sepsis, 2010.

EMA sepsis skorlamasında laboratuvar ve klinik parametreleri ortak kullanılmaktadır. Altı klinik parametrenin en az ikisi ve altı laboratuvar parametresinin en az ikisinin pozitif olması klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44. haftaya kadar kullanılabilir.

Tablo 3'te Töllner sepsis skorlaması gösterilmiştir.

Tablo 3. Töllner Sepsis Skorlaması

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	yok		orta	belirgin
Periferik dolaşım bozukluğu	yok		bozuk	belirgin
Hipotoni	yok	orta	belirgin	
Apne	yok	var		
Bradikardi	yok	var		
Respiratuvar Distress	yok	var		
Hepatomegali	yok	>4cm		
Gastrointestinal Sistem Bulgusu	yok	var		
Lökosit sayısı	yok	lökositoz		lökopeni
Sola kayma	yok		orta	belirgin
Trombositopeni	yok		var	
Metabolik asidoz	yok	pH>7.2	pH<7.2	

*Töllner U. (1982). Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. European journal of pediatrics, 138(4), 331–337.

Töllner sepsis skorlamasında 0-4 puan sepsis şüphesi olmayan yenidoğanları, 5-10 puan arası sepsis şüphesini, >10 puan ise olası sepsisi işaret etmektedir (72).

Türk Neonatoloji Derneği sepsise yaklaşım için kriterler belirlemiştir. Sepsis için klinik belirtisi olan bebeğe yaklaşım için erken ya da geç sepsis farketmeksizin, tam tanısal değerlendirme yapılması, tam kan san sayımı, LP yapılması, akut faz reaktanlarının gönderilmesi ve uygun tüm kültürlerin alınması sonrası antibiyotik başlanarak klinik ve laboratuvar olarak izlenmesi önerilmektedir. Takipte bebek iyi, laboratuvar parametreleri normal ve belirti / bulguları açıklayan başka patoloji mevcut iken kültürlerde üreme

olmazsa sepsisin dışlanıp 48. saatte antibiyoterapinin kesilmesi önerilir. Bebek iyi değilse veya anormal laboratuvar parametreleri mevcutsa, kültürlerde üreme olmamasına rağmen klinik sepsis ile antibiyotik tedavisinin 7-10 gün devamı önerilir. Kültürlerde üreme varsa 7-10 gün antibiyotik tedavisinin devamı, menenjitte ise 10-21 gün antibiyotiklerin devamı önerilir (1).

Hematolojik değerlendirmede, beyaz küre sayısının sepsis için belirleyici özelliği net değildir. Yapılan çalışmalarda % 50 sepsis vakasında beyaz kürenin normal aralıkta olduğu gösterilmiştir (73). Annedeki ateş, hipertansiyon ve preeklampsi, bebekte ise doğum şekli, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, intraventriküler kanama, pnömotoraks, hemolitik hastalık, retikülositoz, nöbet ve hatta uzamış ağlama lökosit ve nötrofil sayısında değişikliğe neden olabilir. Beyaz küre ilk 24 saat için 6.000-30.000/mm³ arasındayken daha sonra 5.000-20.000/mm³ arasındadır. Nötropeni varlığı nötrofiliden daha değerlidir (1). İmmatür/matür nötrofil oranının güvenilirliği yüksektir. Çalışmalarda lökopeni ve yüksek immatür/matür nötrofil oranı (0.2 ve üzeri) sepsis açısından anlamlı bulunmuştur (74). Hem trombositopeni hem de trombositoz sepsis belirtisi olabilir. Sepsisi olan bebeklerin % 50'sinde trombosit değeri 100.000/mm³ altındadır (75). Ek olarak koagülosyon bozuklukları da sepsiste görülebilmektedir.

Akut faz reaktanlarının değerlendirilmesinde ise en sık C Reaktif Protein (CRP) ve prokalsitonin kullanılmaktadır. Enfeksiyon sonrası CRP 6-8 saatte artmaya başlar ve 24 saatte pik yapar (76). CRP duyarlılığı enfeksiyonun ilk saatlerinde en düşük düzeydeyken, 10-12. saatlerde giderek artmaktadır (77). CRP'nin spesifitesi ve pozitif prediktif değeri yapılan çalışmalarda % 93-100 arasında gösterilmiştir (77,78). Prematüre bebeklerde CRP artışı daha yavaş olmaktadır ve daha düşük pik değerlere ulaşmaktadır. Prokalsitonin, enfeksiyon sonrası 6-8 saatte artmaya başlar. Doğum sonrası ilk 24 saatte fizyolojik artış beklenmektedir. CRP'nin aksine prokalsitonin gestasyonel haftadan etkilenmemektedir (5). Respiratuvar distres sendromu gibi durumlarda da prokalsitonin artışı gözlenebilmesi nedeni ile CRP'ye göre spesifitesi daha düşüktür (79).

Bazı spesifik sitokinlerin de sepsis esnasında arttığı bilinmektedir. IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-2 soluble receptor ve G-CSF gibi faktörlerin tamamı artmaktadır (77). Bunlardan bazılarının enfeksiyonun klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce arttığı bilinmektedir (79). Bu parametrelerin özel ekipman gerektirmesi, yüksek maliyeti ve yeteri kadar çalışma bulunmaması nedeni ile kullanımı yaygın olmamakla beraber gelecek için ümit vadetmektedir (77,80).

Kan kültürü sepsis düşünülen tüm bebeklerde antibiyotik başlanmadan önce alınmalıdır. Bulaşın önüne geçebilmek için sterilite kurallarına mutlaka dikkat edilmelidir. Santral kateteri olan bebeklerde eş zamanlı kateter kültürü de alınmalıdır. En az 1 mL kan steril şartlarda kültür kabına ekilmelidir. Kan kültürü alınmadan antibiyotik başlanması veya annenin antibiyotik kullanıyor olması kültür sonuçlarını etkileyebilir. Duyarlılık % 50-80 civarında olmakla beraber ilk 24-48 saat içerisinde üreme sinyali alınmaktadır (1).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kültürü geç sepsiste antibiyotik öncesi, erken sepsiste ise kan kültüründe sinyal görülmesi ya da üreme olması sonrası alınmalıdır. Antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan bebeklerde de LP endikasyonu vardır (75). Doğum sonrası ENS risk etmenleri nedeni ile antibiyotik başlanan ve genel durumu iyi olan bebeklere, genel durumu LP yapılmaya uygun olmayan bebeklere, trombositopenisi olan bebeklere, LP yapılacak bölgede enfeksiyonu olan ya da anatomik bozukluğu olan bebeklere LP yapılmamalıdır. Beyin omurilik sıvısı değerleri (hücre sayımı, protein ve glukoz değerleri) gestasyon haftasına ve postnatal güne göre farklılıklar gösterebilir. Beyin omurilik sıvısında normal değerler beyaz küre sayısı term bebek için 0-32 hücre/mm³ ve ortalama % 61 PMN, 970-2500 gr arası preterm için 0-29 hücre/mm³ ve ortalama % 57 PMN ve ÇDDA bebekler için 0-44 hücre/mm³ ve ortalama % 66 PMN olarak belirtilmiştir. Ortalama protein değerleri ise term için 20-170mg/dL, preterm için 65-170 mg/dL ve ÇDDA bebekler için 45-370 mg/dL olarak tanımlanmıştır. Beyin omurilik sıvısı glukoz oranlarına bakıldığında ise term bebeklerde 34-119 mg/dL, preterm bebeklerde 24-63 mg/dL ve ÇDDA bebeklerde ise 29-217 mg/dL normal aralıklar olarak değerlendirilmiştir (68).

İdrar örnekleme ve idrar kültürü ENS'de önerilmemektedir. Geç neonatal sepsiste ise idrar kültürü mutlaka alınmalıdır. İdrar parametreleri açısından yenidoğanda yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır (14).

Trakeal aspirat kültürü (TAK) VIP düşünülen vakalarda alınmalıdır. Bebeğin sekresyonlarında artış ya da renk değişimi olursa da TAK alınabilir. Kolonizasyonu ve enfeksiyonu ayırt etmek zor olabilir. Tanısal değeri düşüktür (81). Ek olarak konjonktivitte konjonktiva kültürü, açık yaralarda yara yeri kültürü, gastroenteritlerde gaita kültürü, artritte eklem sıvısı kültürü ve vankomisin rezistan *enterococcus* için anal sürüntü kültürü gönderilebilir.

9. AYIRICI TANI

Tablo 4'te yenidoğan sepsisinde ayırıcı tanı gösterilmiştir.

Tablo 4. Yenidoğan Sepsisinde Ayırıcı Tanı

Solunum Sistemi Hastalıkları	Yenidoğanın geçici takipnesi, RDS, pnömoni, trakeoözefageal fistül, diyafragma hernisi, akciğer hipoplazisi
Kardiyovasküler Hastalıklar	Konjenital kalp hastalıkları, pulmoner hipertansiyon, miyokardit
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	NEK, batin ön duvar patolojileri, GİS anomalileri, batin içi perforasyon, karaciğer anomalileri
Santral Sinir Sistemi Hastalıkları	İVK, HİE, maternal ilaç yoksunluğu, SSS anomalileri
Hematolojik Hastalıklar	ITP, immün trombositopeni, konjenital lösemiler, kanama diyatezleri, purpura fulminans, adrenal kanama
Metabolik Hastalıklar	Üre siklus defektleri, organik asidemiler, galaktozemi, hipoglisemi, adrenal yetmezlik

RDS: respiratuvar distress sendromu, NEK: nekrotizan enterokolit, GİS: gastrointestinal sistem, İVK: intraventriküler kanama, HİE: hipoksik iskemik ensefalopati, SSS: santral sinir sistemi, ITP: immün trombositopenik purpura

*Yusifova G. Yenidoğan Sepsisinde Antibiyotik Direnci: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Verileri 2008-2017, (Tıpta Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi), 2020.

10. TEDAVİ

10.1. Geç Neonatal Sepsis Tedavisi

Geç neonatal sepsiste enfeksiyonun toplum kökenli ya da nozokomiyal olması antibiyotik tercihlerini değiştirmektedir. İkili kombinasyonlar geniş kapsayıcı etkisi nedeni ile tercih edilmektedir. Toplum kökenli enfeksiyonlarda ampisilin + aminoglikozid ya da 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim) önerilmektedir. Eğer menenjit şüphesi varsa tedavide BOS geçişi nedeniyle aminoglikozid yerine sefotaksim tercih edilmelidir.

Hastane kaynaklı GNS'de ise ünitenin florası ve antibiyotik duyarlılıkları çok önemlidir. Gram pozitif etki için ampisilin, aminoglikozid ve sefalosporin duyarlılıkları düşükse öncelikli olarak teikoplanin ya da vankomisin tercih edilmelidir. Vankomisinin santral

geçişinin teikoplaninden daha iyi olması nedeniyle santral sinir sistemi enfeksiyonlarında tercih nedenidir. Gram negatif etki için genellikle 3. kuşak sefalosporinler yeterli olmakla birlikte ünite direnci yüksek ise piperasilin-tazobaktam veya karbapenem türevleri tercih edilebilir (17). Karbapenem direnci gösteren *Acinetobacter spp* ya da *Enterococcus spp* türlerinde ise kolistin kullanılır (82).

Mantar enfeksiyonlarının tanısı kültür dışında zordur. Uzun süre antibiyotik tedavisi alan veya TPN desteği alan bebeklerde açıklanamayan sitopeni varsa mutlaka mantar enfeksiyonu düşünülmelidir. Açıklanamayan hiperglisemide de mantar enfeksiyonu akla gelmeli ve antifungal tedavi başlanmalıdır. Amfoterisin B ilk tercihtir (5).

Kültürlerde patojen saptandıktan sonra mutlaka antibiyotik direnci değerlendirilmelidir. Tedavinin süresini asıl olarak patojenin duyarlılıkları ve enfeksiyonun lokalizasyonu belirler. Tedavi, klinik sepsiste 10 gündür (73). 32 GH ve altında doğan bebeklerde ise tedavi 14 güne kadar uzatılabilir (83,84). Menenjitte ise antibiyotik tedavisi 21 gün önerilmektedir. Tedavi süresi ilk temiz BOS kültüründen sonra 2 hafta ya da 21 gün yapılmalı, bu sürelerden hangisi daha uzun ise o tercih edilmelidir (85,86)

10.2. Ampirik Antibiyotik Tedavisinin Komplikasyonları

Çalışmalar, uzun süreli (>5 gün) ampirik antibiyotik tedavisinin NEK, kandidemi ve mortaliteyi özellikle prematüre bebeklerde arttırdığını göstermektedir (73,87). Farklı bir çalışmada ise uzun süreli antibiyotik kullanımının, bebeğin mikrobiyomunu değiştirdiği ve obeziteye sebebiyet verdiği gösterilmiştir (88). Ancak bu komplikasyonlardan korunmak amacıyla, ampirik tedaviyi erken kesmek için bebeğin klinik ve laboratuvar olarak elverişli olması gerekmektedir. Antibiyotik süresinin her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir (14).

10.3. Sepsis Tedavisinde Destek Tedavileri

Sepsis tanılı yenidoğanlar mutlaka YYBÜ'ye yatırılarak monitörize şekilde çok yakın izlenmelidir. Bu bebeklerin yaşamsal bulguları, sıvı dengeleri, kan şekeri, kan gazları, böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakından izlenmelidir. Bebeğe elektrolit dengesizliğinin önüne geçilmeli, kan şekeri ve kan pH'ı regüle edilerek normal aralıkta tutulmalıdır. Sıvı dengesi yakın izlenmeli ve şok erken tanınarak gerekirse inotrop desteği sağlanmalıdır. Tam kan sayımı ile takip yapılarak gerekli kan ürünü transfüzyonları uygulanmalıdır. Adrenal yetmezlik dışında steroid tedavisi sepsis için kullanılmamalıdır (1).

IVIG tedavisi, yapılan çalışmalarda kanıtlanmış ya da klinik sepsiste mortalite, 2 yaşta major nörogelişimsel gerilik ve mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiş olması nedeni ile önerilmemektedir (89).

Hematopoetik koloni stimüle edici faktörler ve granülosit transfüzyon tedavileri, yapılan çalışmalarda net bir faydasının tanımlanamaması nedeni önerilmemektedir (90).

Pentoksifilin tedavisiyle ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır ancak kısıtlı sayıda yapılan çalışmaların metaanalizinde prematüre bebeklerde kanıtlanmış sepsis ya da gram negatif sepsiste mortaliteyi azaltmada antibiyotik tedavisine yardımcı olduğu gösterilmiştir (91).

Mantar profilaksisi açısından yapılan çalışmalar, profilaksinin özellikle ÇDDA bebeklerde ciddi enfeksiyon oranını düşürdüğünü göstermiştir. Fungal enfeksiyon oranlarında % 20 düşüş sağlamaktadır. <1000 gr altı bebeklerde profilaksi önerilmektedir (92).

11. KOMPLİKASYONLAR

Hastane kaynaklı geç neonatal enfeksiyonlar YYBÜ’de yatan bebeklerin tamamını yaştan ve tartıdan bağımsız olarak etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda mortalitenin, ÇDDA bebeklerde sepsis ile birlikte % 7’den % 18’e yükseldiği gösterilmiştir. Hatta ölüm oranları gram negatif bakteriler ve mantarlar ile oluşan enfeksiyonlarda daha da yüksektir. Ek olarak sepsis, kendi başına hastane yatış süresini uzatan bir nedendir (10). Nekrotizan enterokolit tanısı alan bebeklerde enfeksiyon varlığının, TPN alış süresini ve hastane yatış süresini belirgin olarak uzattığı gösterilmiştir (37). Yapılan farklı bir çalışmada ise VİP nedeni ile mekanik ventilasyon ihtiyacının ortalama 3 gün uzadığı gösterilmiştir (93). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde enfeksiyonlar nörogelişimsel problemlere yol açmaktadır. Yapılan geniş bir çalışmada 6000’den fazla ADDA bebekte enfeksiyon geçiren bebeklerin, geçirmeyen gruba göre baş çevresinin ve baş büyümesinin geride kaldığı gösterilmiş olup bu durum serebral palsi, düşük mental skor ve psikomotor gelişim gerilikleri ile ilişkilendirilmektedir (27). Ek olarak GNS birçok açıdan maddi gideri arttırmakta, kaynakların gereksiz kullanımına yol açmakta ve maliyet-etkin olmanın önüne geçmektedir (94).

Aşırı antibiyotik maruziyeti ise diğer bir önemli komplikasyondur. Böylece hem ünite florasındaki direnç artarken hem de dirençli patojenler ile yeni salgınlara sebep olabilmektedir (95,96). Yapılan birkaç farklı çalışmada ise erken antibiyotik

maruziyetinin intestinal florada bozukluğa sebep olduğu, GİS disfonksiyonuna yol açtığı, NEK oranlarını arttırdığı ve uzun dönemde GİS hastalıkları ve immünitede bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir (97,98).

12. KORUNMA

Centers for Disease Control and Prevention tarafından 2 basamaklı bir enfeksiyon kontrol yönergesi önerilmektedir. Birinci basamak, tanıdan ve hastanın enfekte olup olmamasından bağımsız olarak herkese uygulanmalıdır. Önlemler evrensel olarak vücut sıvılarından ve kandan korunma ile birlikte nemli materyallerden kontaminasyonu önlemeye yöneliktir. Bir hasta enfekte olduğunda havayolu, damlacık ya da direkt temas ile bulaşan patojenlerin geçişini engellemeye yönelik yönergeler mevcuttur. Bu yönergede eldiven kullanımı, maske kullanımı ve izolasyon kurallarından bahsedilmektedir (14).

El hijyeni açısından bir çok eğitim program olmasına rağmen, ünitelerde hala salgınların en önemli nedenlerinden biri el hijyen kurallarına uyulmamasıdır. İyi el hijyeni, ünite GNS'nin önüne geçmenin ilk kuralıdır (11). Solunum desteği alan hastalara direkt temas, *S. aureus* ve bazı gram negatif basillerin direkt taşınmasına neden olmaktadır. Yalnızca bebeğe temas değil, çevresindeki eşyalara temas ya da bez değiştirme esnasında da el kontaminasyonu gerçekleşmektedir (99). El hijyen önerileri 2002 yılında CDC tarafından yayınlanmış ve 2009 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tekrar düzenlenmiştir. Bu nedenlere ek olarak dezenfektanlara ulaşım zorluk, ağır iş yükü, yetersiz sayıda çalışan, yetersiz zaman ve bilgi eksikliği de el kontaminasyonunu arttıran diğer nedenlerdir (100). Eldiven kullanımının ise son yıllarda yapılan çalışmalarda, el hijyen kurallarına uyulduğunda hastane kaynaklı sepsislerde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (101,102).

Son yıllarda bir çok ünite kateter ilişkili enfeksiyonları önlemek için çalışmalar yapılmış ve birçok öneride bulunulmuştur. Kateterin takılması esnasında el hijyen kurallarına uyulması, cilt antiseptiği kullanılması ve steril şekilde giyilmesi ilk kuralı oluşturmaktadır. Kateter yerleştirildikten sonra steril bir bant ile kapatılmalıdır. Bakım öncesi ise mutlaka kateter görülmeli, cilt denetlenmelidir. Temas öncesi ve sonrası el hijyen kurallarına mutlaka uyulmalıdır. Bant günlük olarak kontrol edilmeli ve en ufak problemde mutlaka değiştirilmelidir. Katetere müdahale edileceğinde steril giyilmelidir. Hepsinden önemlisi ise kateterin gerekliliği ortadan kalktığında mutlaka hızlıca çıkarılmalıdır (14).

Ventilatör ilişkili pnömoninin önüne geçmek için ise zamanında ekstübasyon, olabildiğince az aspirasyon ve entübe bebekte başın 30-45 derece olacak şekilde yukarıda tutulması gerekmektedir. Bebeklerde aspirasyon için kapalı aspirasyon sistemleri tercih edilmelidir (41).

Bebeklerin cilt bakımı ise bir diğer önemli noktadır. Özellikle ÇDDA bebeklerde stratum corneum tabakasının 32. GH'ye kadar oluşmaması nedeni ile bu bebeklerin ciltleri enfeksiyona açıktır. Prematüre doğan bebeklerde bu tabakanın oluşumu doğumdan sonra 2-4 hafta kadar sürmektedir (103).

Anne sütü ile beslenme sepsis ve NEK açısından koruyucu bir faktördür. Anne sütü hem içerdiği koruyucu maddeler hem de prebiyotik ve probiyotikler nedeni ile bebeğin flora gelişimini olumlu yönde etkiler (14).

Bebeklere kateter enfeksiyonu tanısı konulduğunda, mevcut kateter mutlaka çıkarılmalıdır. Özellikle gram negatif enfeksiyonlarda kateteri çıkarılmayan bebeklerde ileri komplikasyonlar daha sık görülmektedir (104).

Geç neonatal sepsis tanısı konulan hastalara geniş spektrumlu antibiyotik başlayıp, patojen ve antibiyotik duyarlılıkları belirlenir belirlenmez uygun ve daha dar spektrumlu antibiyotiklere geçilmelidir. Eğer sepsis tanısından uzaklaşıldıysa ve kültürlerde üreme saptanmadıysa antibiyotikler hızlıca kesilmelidir. Böylece floranın direncini arttırmamaya özen gösterilmiş olacaktır (14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Helsinki Deklarasyonu uyarınca, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 18.05.2022 tarihinde, 2022/0310 numaralı karar numarasıyla izin alınarak başlanmıştır.

Ekim 2015–Haziran 2022 tarihleri arasında, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan 3329 bebek retrospektif olarak tarandı. Sepsis tanısı alan bebekler arasında, postnatal 72 saat içinde ortaya çıkan enfeksiyonlar ENS, 72. saat sonrasında ortaya çıkanlar ise GNS olarak kabul edildi. Hastane kaynaklı kültür pozitif geç sepsis tanısı alan 250 bebek çalışmaya alındı.

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Hastanemizde doğup YYBÜ yatışı yapılan veya dış merkezde doğup yatış yapılmadan tarafımıza sevk edilen ve 72. saat sonrasında sepsise yakalanan bebekler
- Kültür pozitif sepsis atağı sonrası, 14 gün uygun antibiyotik tedavisini aldıktan sonra, tekrar aynı mikroorganizma ile enfekte olan bebekler
- Kontaminasyon riski yüksek mikroorganizmalarda, klinik bulgular ve tek kültür pozitifliği ya da arka arkaya iki kültür pozitifliği olan bebekler

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

- Erken neonatal sepsis tanısı alan bebekler
- Doğum sonrası bebek odasında takip edilip taburculuğu yapılmış olan ve sonrasında toplum kaynaklı geç sepsis nedeniyle YYBÜ yatışı yapılan bebekler
- Dış merkez YYBÜ yatışı olup, ileri yoğun bakım ihtiyacı nedeniyle tarafımıza sevk edilen bebekler
- Klinik sepsis vakaları

- 14 gün içinde kültürlerinde aynı mikroorganizmaların ürediği bebekler
- Kontaminasyon riski yüksek mikroorganizmalarda tek kültürde üreme olsa dahi klinik olarak sepsis tanısı almayan bebekler

VAKALAR

Bebekler gestasyon haftası, doğum ağırlığı, AGA-SGA-LGA varlığı, doğum şekli, cinsiyet, ırk, 1. dk ve 5. dk APGAR skorları, doğumda resüsitasyon ihtiyacı, antenatal steroid kullanımı ve antenatal antibiyotik kullanımı açısından değerlendirildi. Maternal yaş ve gestasyon sayısı kaydedildi.

Bebeklerin sepsis anında gösterdikleri semptom ve bulgular; hipo-hipertermi, apne-solunum sıkıntısı-oksijen ihtiyacında artış, kutis marmoratus, hipo-hipertansiyon, beslenme intoleransı-kusma-rezidü, letarji-hipotoni-nöbet, hipo-hiperglisemi, braditaşikardi, batın distansiyonu-batında renk değişimi, uzamış sarılık, peteşi, metabolik asidoz, oligüri ve siyanoz olarak kaydedildi.

Sepsis anında eşlik eden morbiditeler; prematürite, respiratuvar distress sendromu (RDS), yenidoğanın geçici takipnesi (TTN), BPD, menenjit, pnömoni, NEK, intraventriküler kanama (İVK), prematüre retinopatisi (ROP), asfiksi, patent duktus arteriozus (PDA), pulmoner hipertansiyon (PHT), diğer kardiyak anomaliler, renal anomaliler, batın ön duvar patolojileri, meningomyelosel, diğer santral sinir sistemi patolojileri, pulmoner anomaliler, GİS anomalileri, mekonyum aspirasyon sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, adrenal yetmezlik, trakeoözefagial fistül, hidrops fetalis ve hipotiroidi olarak kaydedildi.

Bebeklerin YYBÜ’de yattığı gün sayısı ve mortaliteleri değerlendirildi. Sepsis anında bebeklere başlanan antibiyotik(ler) ve antibiyotik değişim durumu kaydedildi.

Bebeklerin demografik özellikleri faz 1 (2015-2018) ve faz 2 (2019-2022) olacak şekilde karşılaştırılarak değerlendirildi.

LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Bebeklerin sepsise yakalandıkları andaki postnatal gün, güncel tartı ve kaçınıcı sepsis atağı olduğu kaydedildi. Laboratuvar parametreleri olarak tam kan sayımı, akut faz reaktanları, TİT ve BOS değerlendirildi. Tam kan sayımında beyaz küre (BK) $<5000/\text{mm}^3$ lökopeni, BK $>20.000/\text{mm}^3$ lökositoz, nötrofil sayısı $<1000/\text{mm}^3$ nötropeni, lenfosit sayısı

<1000/mm³ lenfopeni, trombosit; trombosit sayısı <100.000/mm³ trombositopeni ve trombosit sayısı >450.000/mm³ trombositoz olarak kabul edildi. Hastalardaki transfüzyon gerektiren anemi varlığı, Türk Neonatoloji Derneği transfüzyon sınırları esas alınarak not edildi (105). Akut faz reaktanları olarak CRP yüksekliği (≥ 5 mg/dl) ve prokalsitonin yüksekliği (≥ 0.5 ng/dl) kaydedildi. Hastaların TİT analizinde, eritrosit (≥ 5), lökosit (≥ 5), nitrit ve lökosit esteraz pozitifliği, idrar yolu enfeksiyonu açısından anlamlı kabul edildi. BOS değerlendirmesinde ise BK ≥ 20 /mm³, protein değeri ≥ 150 mg/dl ve BOS glukoz/kan şekeri oranı <2/3 olması menenjit açısından anlamlı kabul edildi.

GİRİŞİMLER

Bebekler sepsis anında, santral kateter, göbek kateteri, idrar sondası, entübasyon tüpü, NİMV ve TPN kullanımı açısından değerlendirildi. İnvaziv mekanik ventilasyon (İMV) süresi, NİMV süresi, TPN aldığı süre, minimal enteral beslenmeye geçilen gün ve tam enteral beslenmeye geçilen gün kaydedildi.

KÜLTÜR VE ÜREMELER

Üremenin olduğu kültür tipi, üremenin tipi ve üreyen mikroorganizma değerlendirildi. Bu mikroorganizmanın duyarlı ve dirençli olduğu antibiyotikler incelendi. Kliniğimizde, kültürlerde hastalarımızda kullandığımız antibiyotiklere orta dirençli mikroorganizma ürettiğinde, mikroorganizmanın duyarlı olduğu antibiyotikler tercih edilmektedir.

Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında incelenen kateter, idrar, trakeal aspirat ve BOS örneklerinin %5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve chromID® kromojenik agar (Biomerieux, France) kullanılarak manuel olarak yapılan rutin bakteriyolojik kültürlerinde üreyen ve BACT/ALERT 3D® (Biomerieux, France) otomatize tespit sistemi ile kan kültüründe tespit edilen mikroorganizmaların tür düzey tanımlamaları ViTEK MS (Biomerieux, France) cihazı kullanılarak MALDI-TOF yöntemi ile yapılmış olup mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık testleri ViTEK 2 COMPACT (Biomerieux, Fransa) sistemi ile çalışılmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, IBM SPSS Statistics 24.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde vakaların normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve

eyreklerarası kullanıldı. Demografik özelliklerde bakılan parametrelerin tamamının normal dağılıma uymaması nedeniyle gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Demografik özelliklerde, kültür değerlendirmelerinde ve antibiyotik duyarlılık – dirençlerinde ise çapraz tablolar kullanıldı. Gruplar arasında yüzdelere açısından fark bulunup bulunmaması ise Ki-Kare ya da Fisher testi ile değerlendirildi. Yüzde olarak değerlendirilen değiğkenlerin korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıkları Pearson testi ile alığıldı. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değiğkenler arası iliğkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

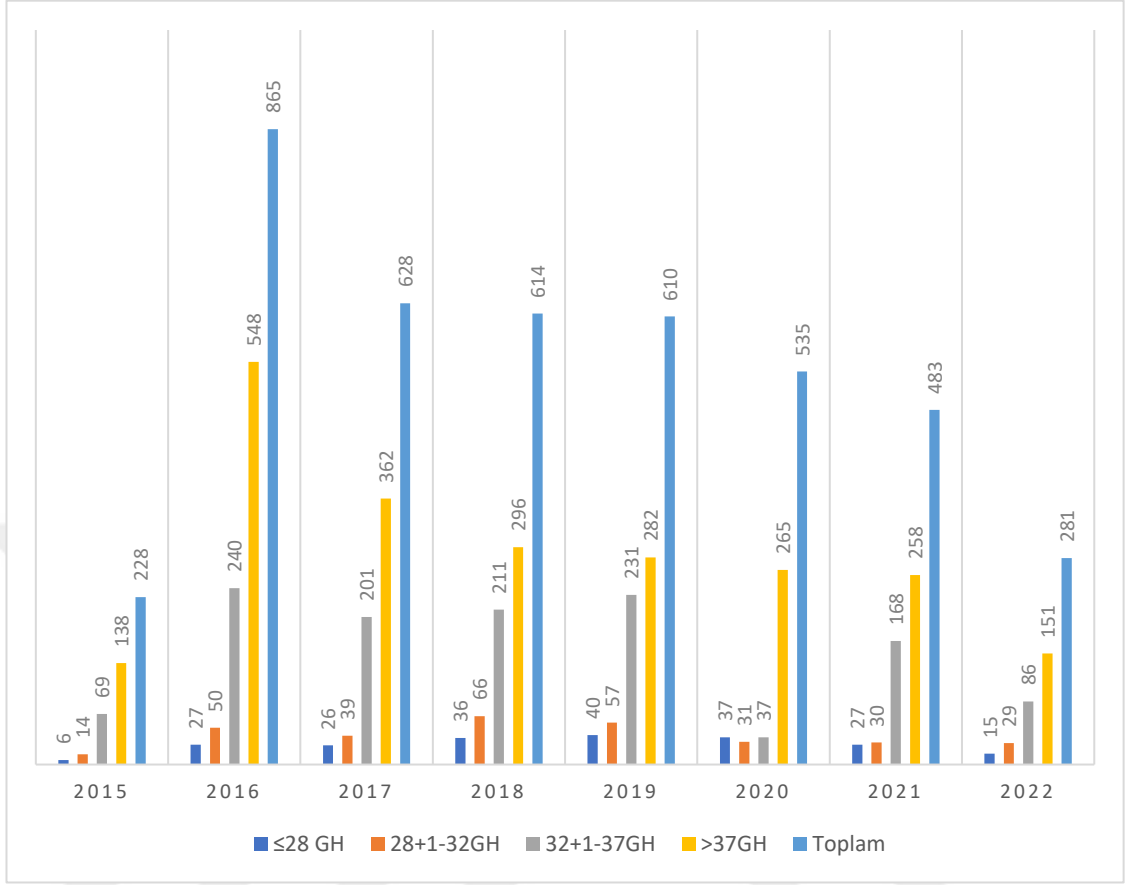


4. BULGULAR

Hastanemizde Ekim 2015 – Haziran 2022 arasında 24.526 bebek doğmuş olup, 4244 bebeğin üniteye farklı nedenler ile yatışı yapılmıştır. Toplam 1848 (% 43,5) sepsis atağı görülmüş, 766 (% 41,4) vaka erken sepsis atağı, 1082 (% 58,6) vaka geç sepsis atağı olarak değerlendirilmiştir. Geç sepsis tanısı alan vakalardan 407 tanesi kültür pozitif hastane kaynaklı geç sepsis vakası olarak değerlendirilmiş olup, 271 bebekte görülmüştür ve 21 vaka dışlama kriterlerine uyması nedeni ile çalışma dışında bırakılmıştır. Bu süreçte çalışmaya dahil edilen kültür pozitif geç sepsis tanısı alan 250 bebekte, 386 sepsis atağı ve 458 kültür pozitifliği saptanmıştır. Geç sepsis tanısı alan 1082 vakadan, 351 (% 32,4) tanesi toplum kaynaklı sepsis atağı, 731 (% 67,6) tanesi hastane kaynaklı sepsis atağıdır. Hastane kaynaklı geç sepsis atakları arasında kültür pozitif hastane kaynaklı geç sepsis oranı % 55,6, klinik sepsis oranı ise % 44,3 olarak saptanmıştır. Kültür pozitif hastane kaynaklı geç sepsis insidansı %6,3 olarak saptanmıştır.

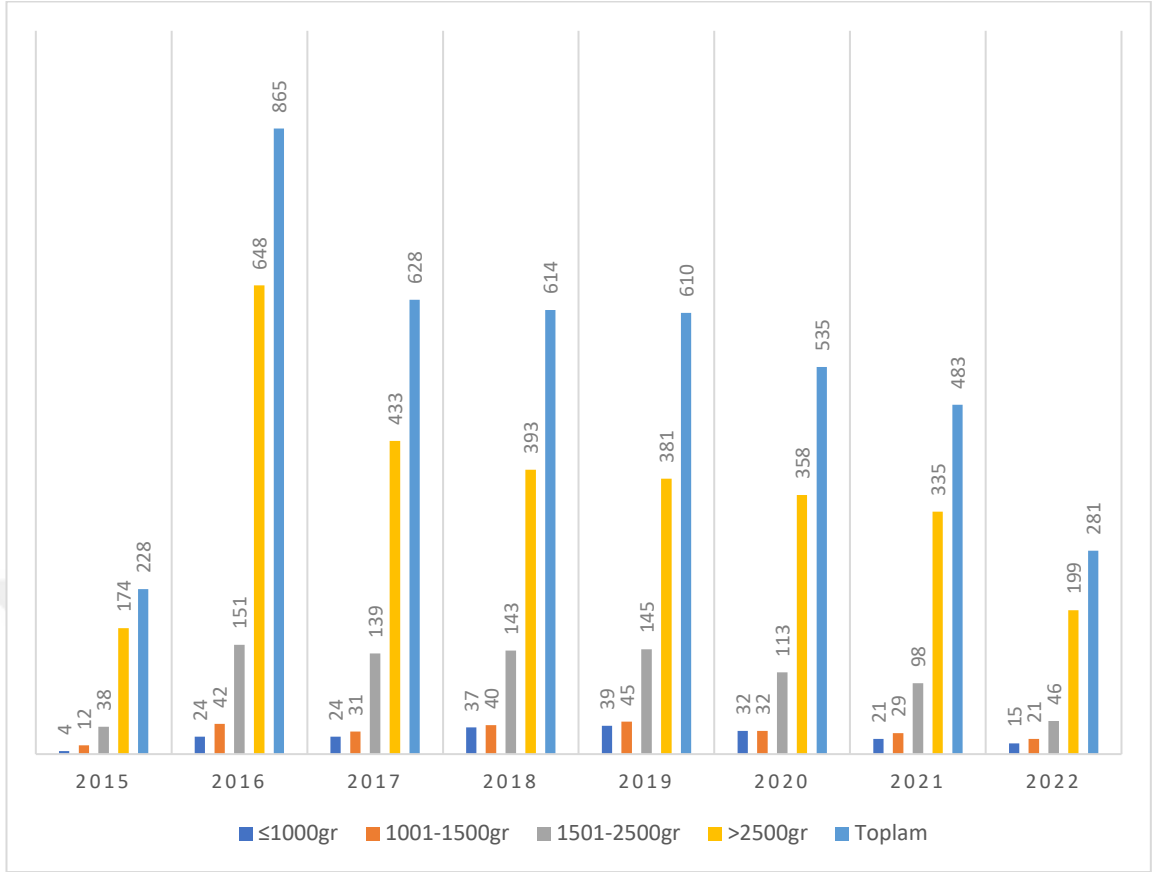
Şekil 1’de Ekim 2015 – Haziran 2022 yılları arasında üniteye yatışı yapılan bebeklerin doğum haftalarına göre sayı ve dağılımları gösterilmiştir.

Şekil 1. Ünitimize Yatırılan Bebeklerin Doğum Haftalarına Göre Sayı ve Dağılımları



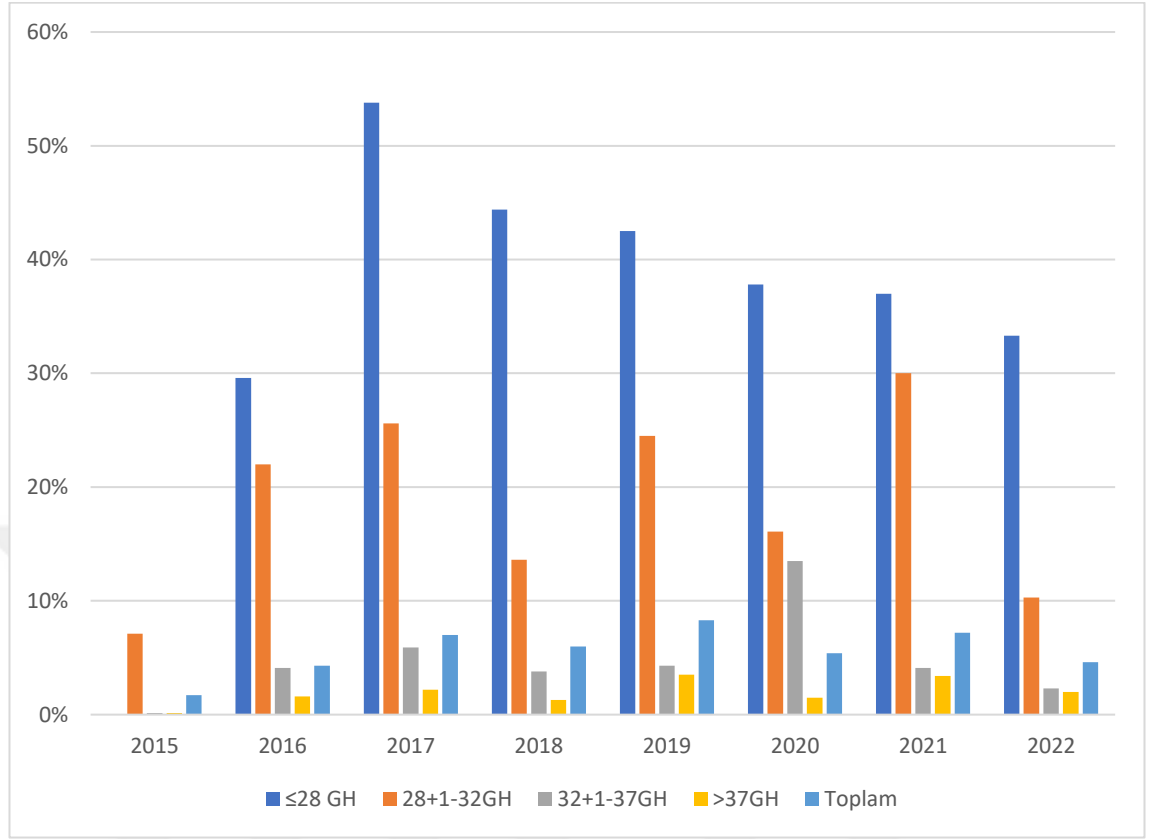
Şekil 2’de Ekim 2015 – Haziran 2022 yılları arasında üniteye yatışı yapılan bebeklerin doğum tartılarına göre sayı ve dağılımları gösterilmiştir.

Şekil 2. Ünitemize Yatırılan Bebeklerin Doğum Ağırlıklarına Göre Sayı ve Dağılımları



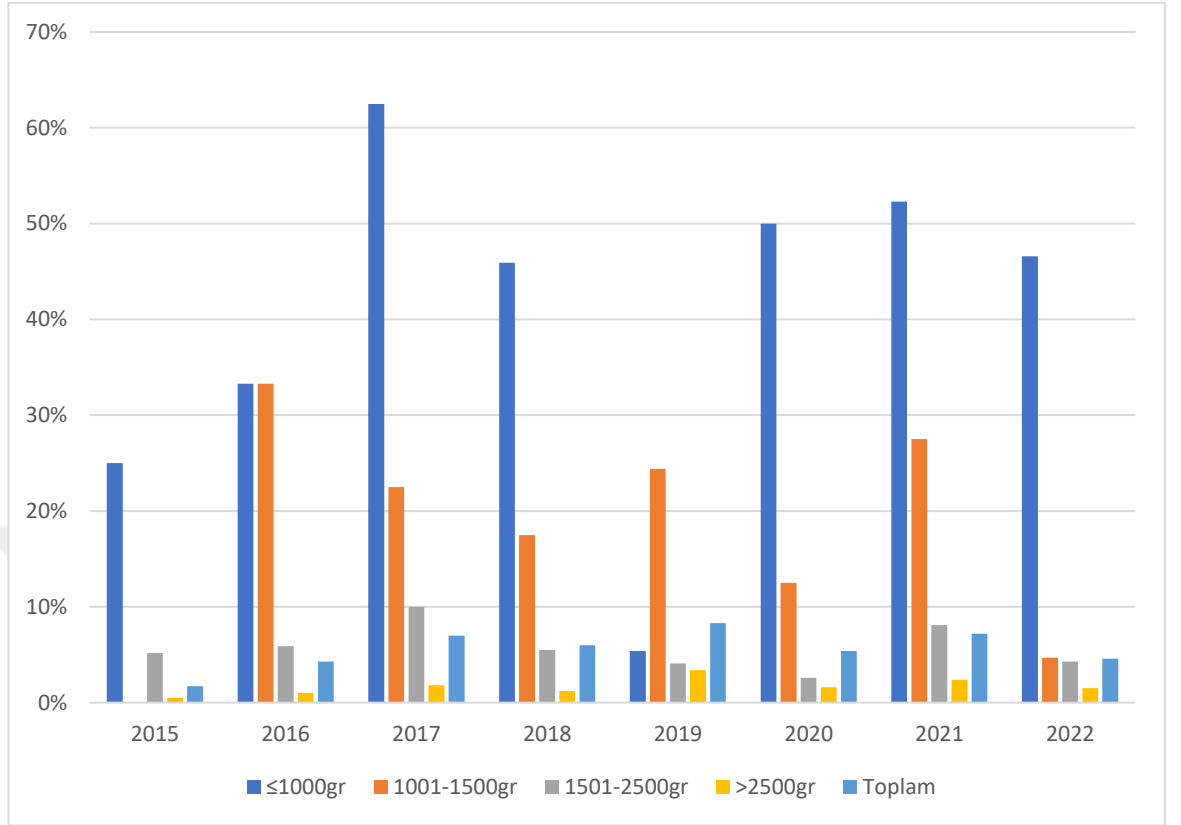
Şekil 3'te ünitemize yatırılan bebekler arasında kültür pozitif hastane kaynaklı geç sepsis tanısı alanların doğum haftalarına göre oranları gösterilmiştir.

Şekil 3. Ünitemizde Bebeklerin Doğum Haftalarına Göre Kültür Pozitif Hastane Kaynaklı Geç Sepsis Oranları



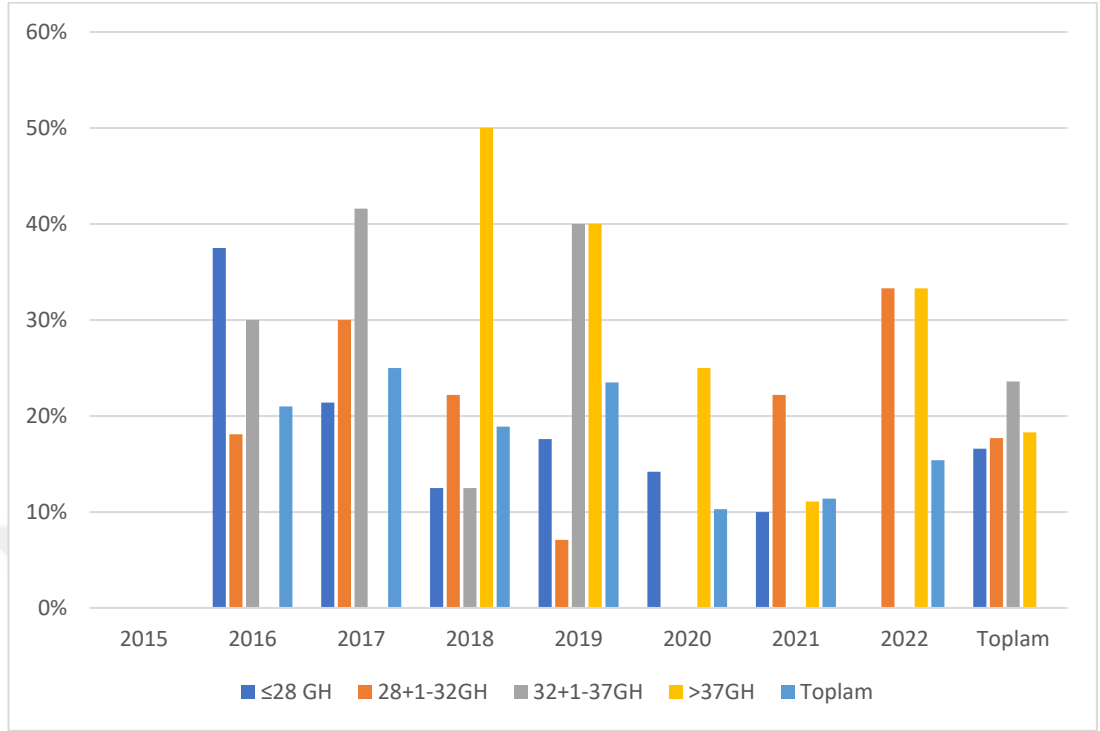
Şekil 4'te ünitemize yatırılan bebekler arasında kültür pozitif hastane kaynaklı geç sepsis tanısı alanların doğum ağırlıklarına göre oranları gösterilmiştir.

Şekil 4. Ünitemizde Bebeklerin Doğum Ağırlıklarına Göre Kültür Pozitif Hastane Kaynaklı Geç Sepsis Oranları



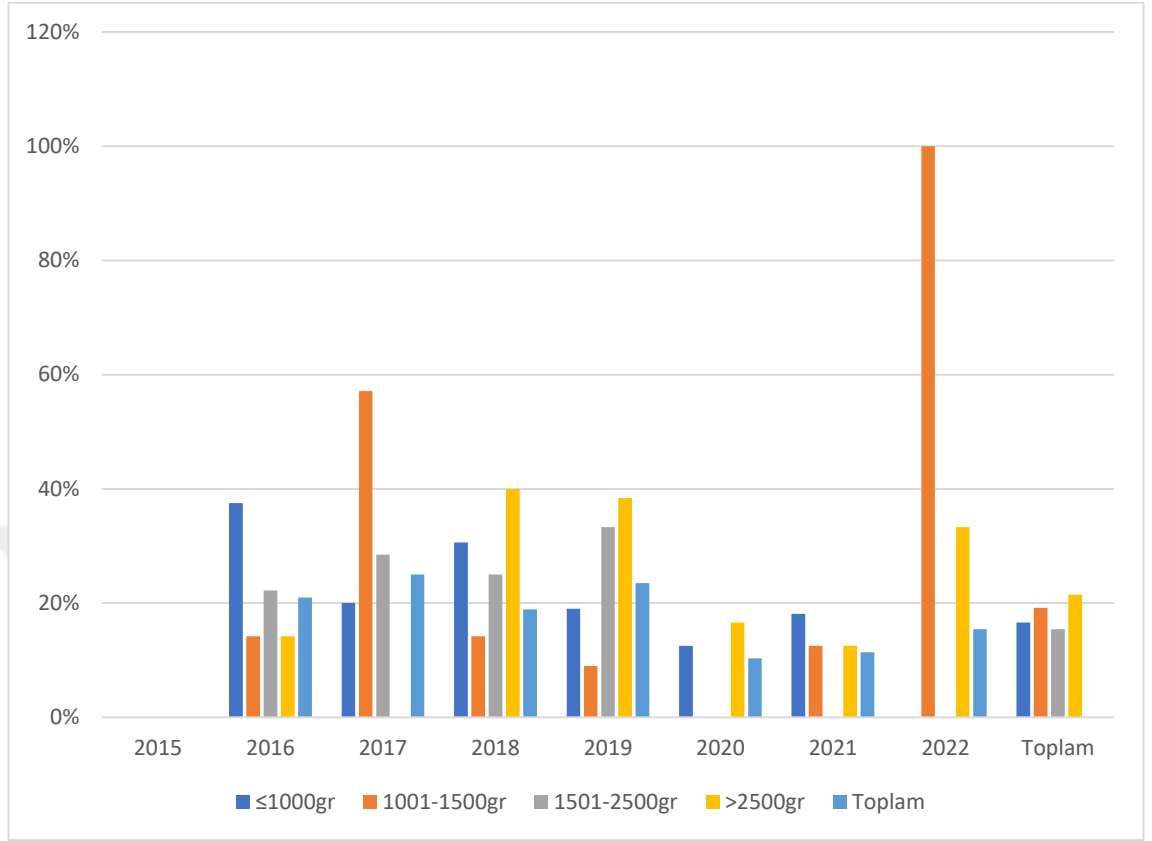
Şekil 5'te kültür pozitif hastane kaynaklı geç sepsis tanısı alan bebeklerin doğum haftalarına göre mortalite oranları gösterilmiştir.

Şekil 5. Ünitemizde Kültür Pozitif Hastane Kaynaklı Geç Sepsisin Bebeklerin Doğum Haftalarına Göre Mortalite Oranları



Şekil 6'da kültür pozitif hastane kaynaklı geç sepsis tanısı alan bebeklerin doğum ağırlıklarına göre mortalite oranları gösterilmiştir.

Şekil 6. Ünitemizde Kültür Pozitif Hastane Kaynaklı Geç Sepsisin Bebeklerin Doğum Ağırlıklarına Göre Mortalite Oranları



Tablo 5’te sepsis atakları esnasında vakaların demografik incelemeleri iki fazda (2015-2018/2019-2022) olarak verilmiştir.

Tablo 5. Kültür Pozitif Geç Sepsis Ataklarında Vakaların İki Fazda Demografik  zellikleri

	FAZ 1 (2015-2018) n=180	FAZ 2 (2019-2022) n=206	p
Gestasyon Haftası	30 [26,2-34]	28 [25-34]	NS
<28GH	% 36,7	% 43,7	NS
28-32GH	% 23,9	% 23,8	NS
32-37GH	% 22,8	% 16	NS
>37GH	% 16,7	% 16,5	NS
Doğum Ağırlığı (gr)	1256,5 [760,5-2110]	1024,5 [747,5-2010]	NS
<1000gr	%38,3	%49	p: 0,035
1000-1500gr	%21,7	%16,5	NS
1500-2500gr	%23,3	%14,1	p: 0,019
>2500gr	%16,7	%20,4	NS
SGA	%11,1	%7,8	NS
AGA	%81,7	%89,3	p: 0,032
LGA	%7,2	%2,9	p: 0,031
Erkek	%66,1	56,8	NS
Kız	%33,9	43,2	NS
NSVD	%22,2	%16,5	NS
C/S	%77,8	%83,5	NS
APGAR 1. Dk	5 [3-6]	4 [2-6]	NS
APGAR 5. Dk	7 [5-8]	7 [5-8]	NS
Antenatal Steroid			
Tam	%22,2	%30,1	NS
Eksik	%7,8	%20,5	p< 0,001
Yok	%70	%49,8	p< 0,001
Anne Yaşı (yıl)	29 [25-34]	29,5 [26-34]	NS
Anne Gebelik Sayısı	2 [1-3]	2 [1-4]	NS
Antenatal Antibiyotik	%48,1	%51,9	NS
Sepsis Günü	17 [8 – 42,7]	22,5 [9-53]	NS
Güncel Ağırlık (gr)	1742 [1079-2710]	1572 [1064-2835]	NS

	FAZ 1 (2015-2018) n=180	FAZ 2 (2019-2022) n=206	p
Sepsis Atak Sayısı	2 [2-3]	2 [2-3]	NS
Mekanik Ventilasyon İMV (gün)	12 [3-34]	21 [3-44]	p: 0,044
NİMV (gün)	8 [2-17]	17,5 [3,7-34,2]	p< 0,001
Beslenme TPN (gün)	21,5 [12-36]	20 [10-35]	NS
MEB (gün)	2 [1-3]	1 [1-3]	p: 0,03
TEB (gün)	23 [12-37,2]	23 [11-35]	NS
Yatış Süresi (gün)	72 [34,7-95,2]	97 [55-112]	p< 0,001
Mortalite	%20,3	%17,4	NS

NS: not significant, SGA: small for gestational age, AGA: appropriate for gestational age, LGA: large for gestational age, NSVD: normal spontan vajinal doğum, C/S: sezaryen, İMV: invaziv mekanik ventilatör, NİMV: invaziv olmayan mekanik ventilatör, TPN: total parenteral nütrisyon, MEB: minimal enteral beslenme başlama günü, TEB.: tam enteral beslenme başlama günü.

Bebeklere uygulanan girişimlerin (göbek kateteri, periferik venöz kateter, idrar sondası, entübasyon tüpü, invaziv olmayan mekanik ventilasyon ve total parenteral nütrisyon) sepsis anında kullanılma yüzdeleri değerlendirildiğinde ise yalnızca TPN kullanımının **p: 0,045** ile faz 1’de anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 6’da bebeklerde sepsis anında var olan morbiditeler gösterilmiştir.

Tablo 6. Bebeklerde Sepsis Anında Var Olan Morbiditeler

	n	%
Prematürite	313	81,1%
Respiratuar Distres Sendromu	134	34,7%
İntraventriküler Kanama	109	28,2%
Bronkopulmoner Displazi	102	26,4%
Pnömoni	93	24,1%
Patent Duktus Arteriyozus	59	15,3%
Prematüre Retinopatisi	45	11,7%
Metabolik Hastalıklar	45	11,7%
Diğer Kardiyak Anomaliler	45	11,7%
Santral Sinir Sistemi Anomalileri	31	8,0%
Sendromik Bulgular	25	6,5%
Hipotiroidi	25	6,5%
Asfiksi	24	6,2%
Nekrotizan Enterokolit	22	5,7%
Pulmoner Hipertansiyon	16	4,1%
Geçici Yenidoğan Takipnesi	16	4,1%
Menenjit	15	3,9%
Renal Anomaliler	13	3,4%
Nöral Tüp Defektleri	11	2,8%
Pulmoner Anomaliler	7	1,8%
Konjenital Adrenal Hiperplazi	6	1,6%
Batın Ön Duvar Patolojileri	3	0,8%
Gastrointestinal Sistem Anomalileri	2	0,5%
Mekonyum Aspirasyonu Sendromu	2	0,5%
Epidermolizis Bülloza	2	0,5%
Hidrops Fetalis	1	0,3%

Bebeklerin sepsis anında gösterdikleri semptom ve bulgular tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Bebeklerin Sepsis Anında Gösterdikleri Semptom ve Bulgular

Semptomlar	%
Pulmoner Semptom ve Bulgular (apne, siyanoz, solunum sıkıntısı ve oksijen ihtiyacında artış)	%82
GİS Semptom ve Bulguları (beslenme intoleransı, kusma, rezidü, batin distansiyonu ve batında renk değişimi)	%34,7
Kardiyak Semptom ve Bulgular (hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi ve taşikardi)	%21,6
Kutis Marmoratus	%15,8
Isı değişiklikleri	%15
SSS semptom ve bulguları (letarji, nöbet ve hipotoni)	%12,4
Metabolik Asidoz	%6,7
Hipo-hiperglisemi	%3,1
Peteşi	%1,6
Uzamış Sarılık	%1,3

GİS: gastrointestinal sistem, SSS: santral sinir sistemi

Bebeklerin sepsis anında değerlendirilen laboratuvar parametreleri tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Bebeklerin Sepsis Anında Laboratuvar Parametreleri

<i>Tam Kan Sayımı</i>		n	%
Beyaz Küre	Lökopeni	31	8,0%
	Normal	278	72,0%
	Lökositoz	77	19,9%
Nötrofil	Nötropeni	12	3,1%
	Normal	374	96,9%
Lenfosit	Lenfopeni	32	8,3%
	Normal	354	91,7%
Transfüzyon Gerektiren Anemi Varlığı	(+)	58	15,0%
	(-)	328	85,0%
Trombosit	Trombositopeni	88	22,8%
	Normal	257	66,6%
	Trombositoz	41	10,6%
C Reaktif Protein	<5mg/dl	112	29,0%
	≥5mg/dl	274	71,0%
Prokalsitonin	<0.5ng/ml	28	29,2%
	≥0.5ng/ml	68	70,8%
<i>Tam İdrar Tetkiki</i>			
Eritrosit	<5	33	75,0%
	≥5	11	25,0%
Lökosit	<5	28	63,6%
	≥5	16	36,4%
Lökosit Esteraz	(-)	32	72,7%
	(+)	12	27,3%
Nitrit	(-)	41	93,2%
	(+)	3	6,8%
<i>Beyin Omurilik Sıvısı</i>			
Beyaz Küre	<20/mm ³	77	72,6%
	≥20/mm ³	29	27,4%
Protein	<150mg/dl	71	67,0%
	≥150mg/dl	35	33,0%
BOS Glukoz/Periferik Glukoz	≥2/3	38	35,8%
	<2/3	68	64,2%

BOS: beyin omurilik sıvısı, mg: miligram, dl: desilitre, ng: nanogram, ml: mililitre, mm: milimetre

Bebeklere sepsis anında başlanan antibiyotikler ve bu antibiyotiklerin değişim ihtiyacı tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Bebeklere Sepsis Anında Başlanan Antibiyotikler ve Antibiyotik Değişim Oranları

		n	%
Vankomisin		182	47,2%
Meropenem		168	43,5%
Teikoplanin		119	30,8%
Ampisilin		34	8,8%
Sefotaksim		84	21,8%
Gentamisin		15	3,9%
Sefepim		11	2,8%
Piperasilin Tazobaktam		3	0,8%
Amikasin		71	18,4%
Flukonazol		18	4,7%
Amfoterisin B		14	3,6%
Trimethoprim Sulfamethaxazole		5	1,3%
Seftazidim		27	7,0%
Linezolid		3	0,8%
Klindamisin		4	1,0%
Tigesiklin		4	1,0%
Siprofloksasin		7	1,8%
Kolistin		4	1,0%
Kaspofungin		1	0,3%
Ampisilin Sulbaktam		1	0,3%
Mikafungin		3	0,8%
Metronidazol		4	1,0%
Klaritromisin		2	0,5%
Antibiyotik Değişim İhtiyacı	Evet	118	30,6%
	Hayır	268	69,4%

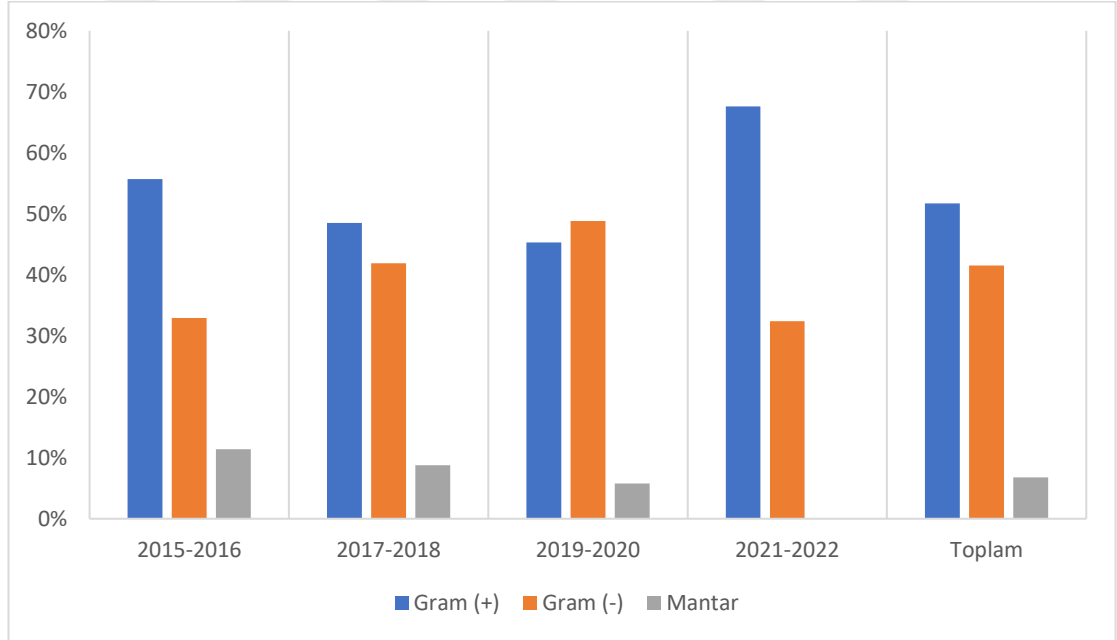
Tablo 10’da iki fazda ek sık kullanılan antibiyotik kombinasyon yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 10. İki Fazda En Sık Kullanılan Antibiyotik Kombinasyonları

	FAZ 1 (2015-2018)	FAZ 2 (2019-2022)
Vankomisin + Meropenem	% 22,8	% 31,1
Teikoplanin + Meropenem	% 10	% 4,9
Teikoplanin + Sefotaksim	% 11,1	% 7,3
Teikoplanin + Amikasin	% 8,3	% 6,8
Ampisilin + Sefotaksim	% 6,7	% 3,9
Vankomisin + Sefotaksim	% 4,4	% 5,3

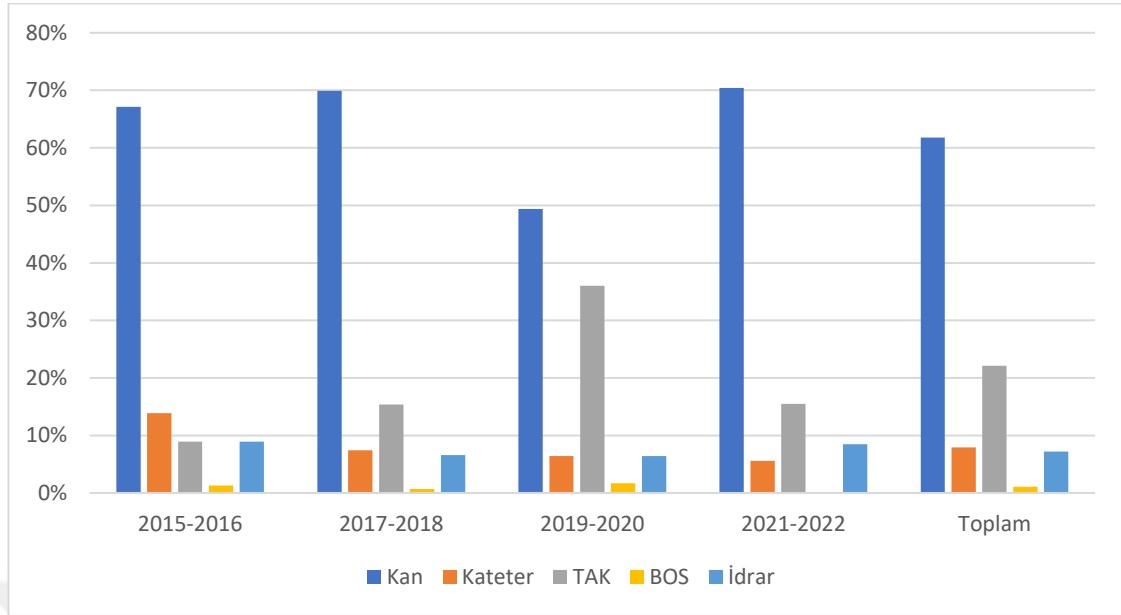
Şekil 7’de üreme tiplerinin ikişer yıllık periyotlarda yüzde olarak dağılımı gösterilmiştir.

Şekil 7. Gram Pozitif, Gram Negatif ve Mantar Üremelerinin İkişer Yıllık Periyotlarda Karşılaştırılması



Şekil 8’de kültür tiplerinin ikişer yıllık periyotlarda karşılaştırılması gösterilmiştir.

Şekil 8. Geç Sepsis Vakalarında Kültür Tiplerinin İkişer Yıllık Periyotlarda Dağılımları

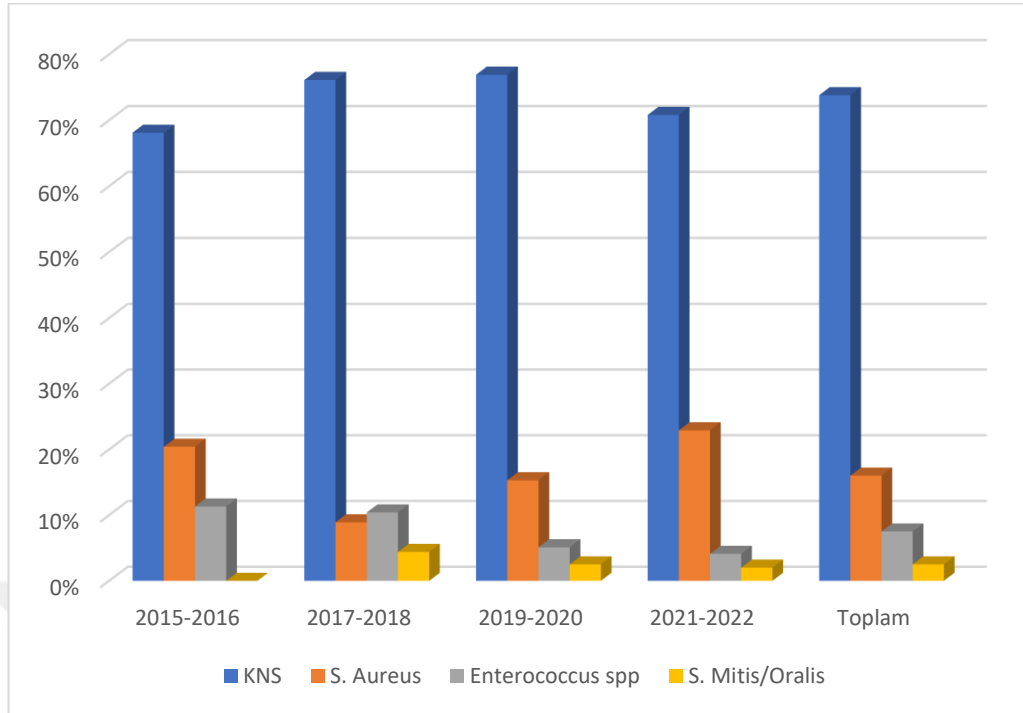


TAK: trakeal aspirat kültürü, BOS: beyin omurilik sıvısı.

Hastaların üreme tipleri değerlendirildiğinde toplam 458 kültür pozitifliği görülmüştür. Pozitif kültürlerin 283'ü (% 61,8) kan kültürü, 36'sı (% 6,8) kateter kültürü, 101'i (% 22,1) TAK, 5'i (% 1,1) BOS ve 33'ü (% 7,2) idrar kültürüdür. Kan kültürü faz 1'de % 68,8 iken faz 2'de %55,6 görülmüş ve **p: 0,04** ile anlamlı düşüş gözlenmiştir. Kateter, idrar ve BOS üremelerinde fark gözlenmezken, TAK üremeleri faz 1'de % 13, faz 2'de %30 ile **p< 0,001** istatistiksel açıdan anlamlı artış göstermiştir. Kültürlerde gram pozitif üreme 237 (% 51,7), gram negatif üreme 190 (% 41,5) ve mantar üremesi 31 vakada (% 6,8) saptanmıştır. Bu üremelerin faz 1'de % 51,2'si, faz 2'de ise % 51,9'u gram pozitifdir ve istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermemektedir. Gram negatif üremeler faz 1'de % 38,6, faz 2'de ise %44 olarak görülmüş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermemiştir. Mantarlar faz 1'de % 10,2 faz 2'de ise % 4,1 olarak görülmüş ve istatistiksel açıdan anlamlı düşüş olmuştur (**p: 0,01**).

Şekil 9'da ikişer yıllık periyotlara göre gram pozitif üremelerin dağılımı gösterilmiştir.

Şekil 9. Gram Pozitif Üremelerin İkişer Yıllık Periyotlarda Dağılımları

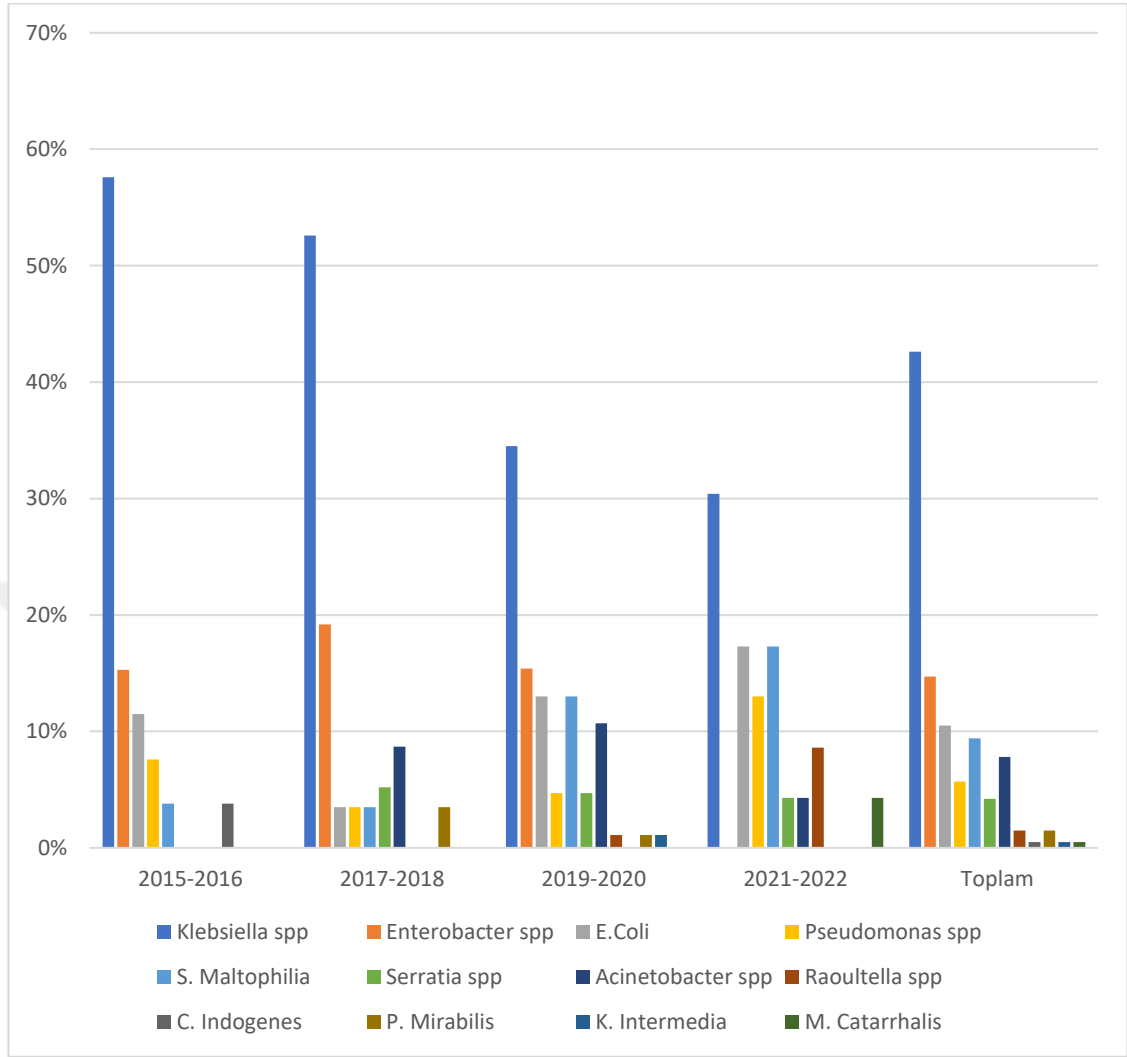


KNS: Koagülaz negatif Staphylococcus, S. aureus: Staphylococcus aureus, S. mitis/oralis: Streptococcus mitis/oralis.

Gram pozitif üremeler değerlendirildiğinde *KNS* 175 (% 73,8), *S. aureus* 38 (% 16), *Enterococcus spp* 18 (% 7,5) ve *Streptococcus mitis/oralis* 6 vakada (% 3) saptanmıştır.

Şekil 10’da gram negatif üremeler ve ikişer yıllık periyotlarda yüzde olarak dağılımları gösterilmiştir.

Şekil 10. Gram Negatif Üremelerin İkişer Yıllık Periyotlarda Dağılımları



E. coli: Escherichia coli, S. maltophilia: Stenotrophomonas maltophilia, C. indogenes: Chryseobacterium indogenes, P. mirabilis: Proteus mirabilis, K. intermediata: Kluvyera intermediata, M. catarrhalis: Moraxella catarrhalis.

Sekiz yıllık süreçte toplam 190 gram negatif üremede görülmüş, *Klebsiella spp* 81 (% 42,6), *Enterobacter spp* 28 (% 14,7), *E. coli* 20 (% 10,5), *Acinetobacter spp* 15 (% 8), *Pseudomonas spp* 11 (% 5,7), *S. maltophilia* 18 (% 9,4), *Serratia spp* 8 (% 4), *Raoultella spp* ve *P. Mirabilis* üçer ve *C. indogenes*, *K. intermediata* ve *M. Catarrhalis* ise birer vakada saptanmıştır.

Klinikte görülen mantar üremelerinde ise tek üreyen patojen türü *Candida spp* olup diğer türlere rastlanmamıştır. Toplamda 31 mantar üremesi görülürken, *Candida albicans* (*C. albicans*) % 48,3, *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*) % 32,2, *Candida glabrata* (*C. glabrata*) % 12,9 ve *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*) % 6,4 oranında üremiştir. İkişer yıllık dağılımlarda, 2021-2022 periyodunda hiç mantar üremesi olmamıştır. *Candida albicans* 2015-2016'da % 55,5, 2017-2018'de % 41,6 ve 2019-2020'de % 50 oranla; *Candida parapsilosis* 2015-2016'da % 11,1, 2017-2018'de % 33,3 ve 2019-2020'de % 50 oranla; *Candida glabrata* 2015-2016'da % 22,2, 2017-2018'de % 16,6 oranla ürerken, sonraki 4 yılda hiç ürememiştir. *Candida tropicalis* ise 2015-2016'da % 11,1, 2017-2018'de % 7,8 oranında üremiş ve son 4 yılda üreme olmamıştır.

Tablo 11'de kültürlerde üreyen gram pozitif bakterilerin tüm yıllara göre antibiyotik duyarlılık ve dirençleri gösterilmiştir.

Tablo 11. Gram Pozitif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık ve Dirençleri

	<i>KNS</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Enterococcus spp</i>	<i>S. mitis/oralis</i>
	S / IR / R (%)	S / IR / R (%)	S / IR / R (%)	S / IR / R (%)
Ampisilin	0,9 / 0 / 99,1	17,8 / 0 / 82,8	47 / 0 / 53	0 / 16,6 / 83,4
Gentamisin	11,4 / 0 / 88,6	93,5 / 0 / 6,5	66,6 / 0 / 33,4	0 / 0 / 100
Levofloksasin	20,2 / 6,5 / 73,2	60,6 / 27,2 / 12,1	57,1 / 0 / 42,9	0 / 0 / 100
Sefotaksim	7,1 / 0,5 / 92,2	44,1 / 0 / 55,9	40 / 0 / 60	0 / 16,6 / 83,4
Sefepim	7,3 / 0,6 / 92	45,4 / 0 / 54,6	25 / 0 / 75	16,7 / 0 / 83,3
Seftazidim	7,3 / 0,6 / 92	45,4 / 0 / 54,6	25 / 0 / 75	16,7 / 0 / 83,3
Siprofloksasin	20,9 / 1,7 / 77,3	62,5 / 28,1 / 9,3	64,7 / 5,8 / 29,4	0 / 0 / 100
TMP-SMX	8,9 / 0 / 91,1	97,7 / 0 / 2,3	18,7 / 68,7 / 12,5	100 / 0 / 0
Vankomisin	100 / 0 / 0	100 / 0 / 0	88,8 / 0 / 11,2	100 / 0 / 0
Teikoplanin	98 / 0 / 2	97,2 / 0 / 2,8	86,6 / 0 / 13,4	100 / 0 / 0
Klindamisin	15,1 / 0 / 84,9	56,7 / 0 / 43,3	25 / 0 / 75	0 / 0 / 100
Linezolid	99,4 / 0 / 0,6	96,6 / 0 / 3,4	100 / 0 / 0	100 / 0 / 0
Tigesiklin	100 / 0 / 0	100 / 0 / 0	100 / 0 / 0	100 / 0 / 0

KNS: koagülaz negatif Staphylococcus, S. aureus: Staphylococcus aureus, S. mitis/oralis: Streptococcus mitis/oralis, S: duyarlı, IR: orta duyarlı, R: dirençli, TMP-SMX: trimethoprim sülfametoksazol.

*Kliniğimizde daha sık kullanılan antibiyotikler koyu renkle belirtilmiştir.

Tablo 12’de en sık karşılaşılan gram pozitif bakterilerin iki fazda (Faz 1:2015-2018, Faz 2: 2019-2022) kliniğimizde sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılık yüzdeleri karşılaştırılmıştır. Değerlendirmede, sefotaksim duyarlılığının hem *KNS* hem *S. aureus* için faz 2’de anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.

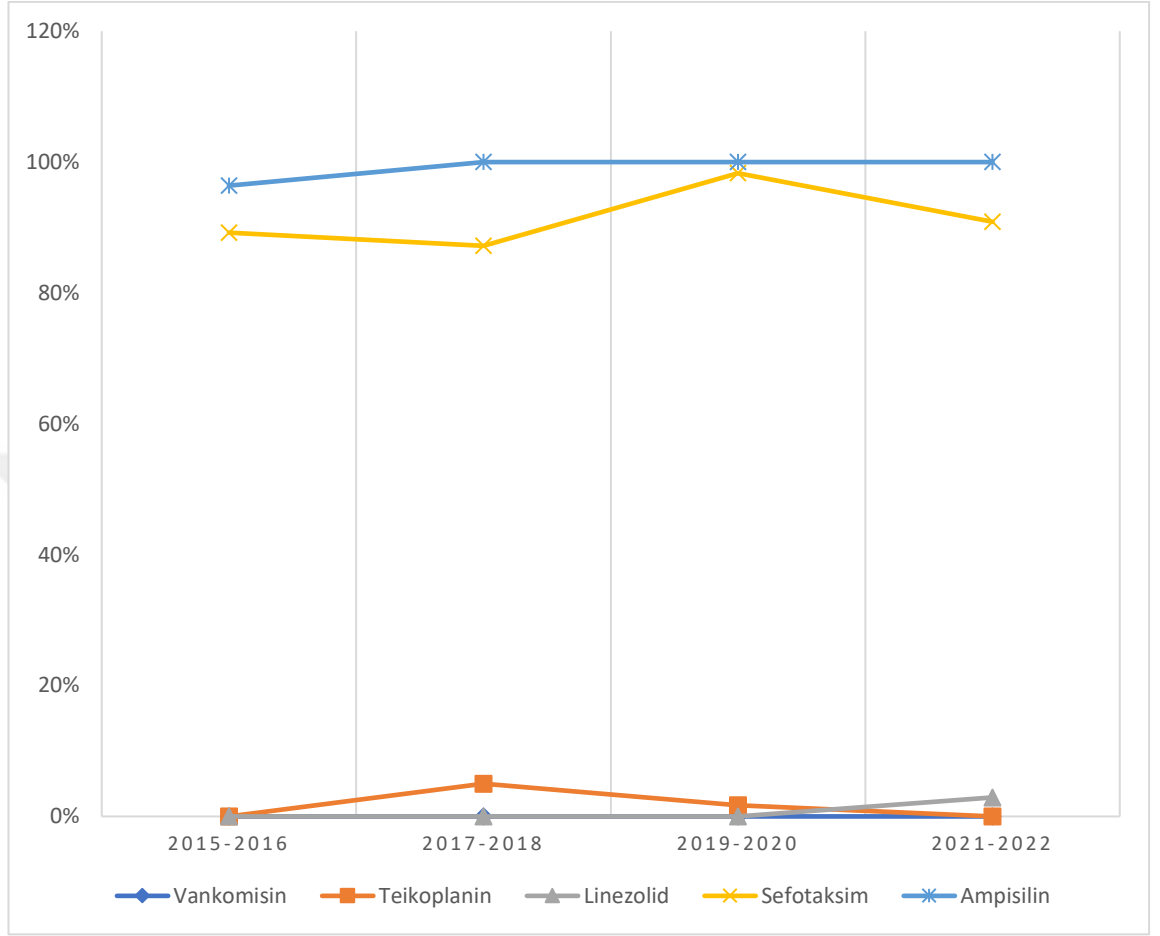
Tablo 12. Gram Pozitif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıklarının İki Faz Arasında Karşılaştırılması

	Vankomisin	Teikoplanin	Linezolid	Sefotaksim	Ampisilin
	F1 / F2 (%)	F1 / F2 (%)	F1 / F2 (%)	F1 / F2 (%)	F1 / F2 (%)
	p	p	p	p	p
<i>KNS</i>	100 / 100 NS	97 / 98,9 NS	100 / 98,9 NS	10,7 / 4,3 p: 0,02	2,6 / 0 NS
<i>S. aureus</i>	100 / 100 NS	92,9 / 100 NS	100 / 94,7 NS	69,2 / 28,6 p: 0,02	20 / 16,7 NS

F1: 2015-2018, F2: 2019-2022, *KNS*: koagülaz negatif *Staphylococcus*, *NS*: not significant, *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*.

Şekil 11’de *Koagüaz Negatif Staphylococcus*’ların ikişer yıllık periyotlarda antibiyotik direnç grafiği gösterilmiştir.

Şekil 11. Koagülaz Negatif Staphylococcus Antibiyotik Direnç Grafiği

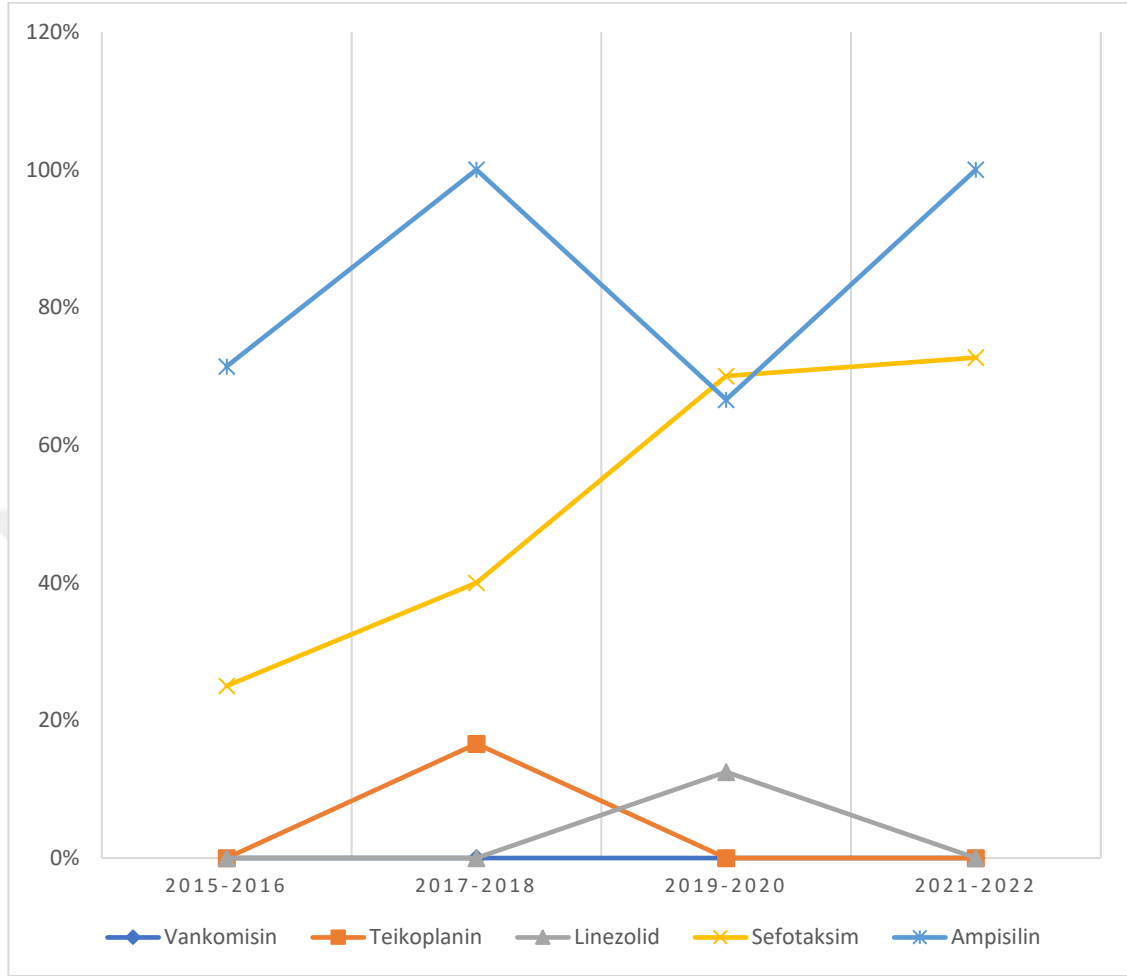


*KNS, vankomisine karşı 4 periyotta da direnç geliştirmedeğinden grafikte en alt sınırdan seyretmektedir.

Koagüaz negatif Staphylococcus’ların ampisilin ve sefotaksime karşı yüksek direnç profili dikkat çekmektedir. Teikoplanin, vankomisin ve linezolid için ise düşük direnç profilleri söz konusudur.

Şekil 12’de *S. aureus*’un ikişer yıllık periyotlarda antibiyotik direnç grafiği gösterilmiştir.

Şekil 12. *Staphylococcus aureus* Antibiyotik Direnç Grafiği



**S. aureus*, vankomisine karşı 4 periyotta da direnç geliştirmedüğinden grafikte en alt sınırdan seyretmektedir.

Staphylococcus aureus için giderek artan sefotaksim direnci ve dalgalı bir seyir çizse de yüksek seyreden ampisilin direnci dikkat çekmektedir. Teikoplanin ve linezolid için dönem dönem direnç görülse de son 2 yılda direnç gözlenmemiştir. Vankomisine karşı ise hiç direnç gelişmemiştir

Tablo 13'te gram negatif bakterilerin tüm yıllara göre antibiyotik duyarlılık ve dirençleri gösterilmiştir. Mikrobiyoloji laboratuvarımızda *Stenotrophomonas maltophilia* için yalnızca levofloksasin ve trimetohprim sülfametoksazol duyarlılığı çalışılmıştır. Levofloksasin için % 94,1 duyarlı, % 5,9 orta duyarlılık; trimetohprim sülfametoksazol için ise % 83,3 duyarlılık, %16,7 orta duyarlılık göstermiş olup iki antibiyotik içinde direnç göstermemiştir.

Tablo 13. Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık ve Dirençleri

	<i>Klebsiella spp</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Pseudomonas spp</i>	<i>Serratia spp</i>	<i>Acinetobacter spp</i>
	S / IR / R (%)	S / IR / R (%)	S / IR / R (%)	S / IR / R (%)	S / IR / R (%)	S / IR / R (%)
Ampisilin	1,3 / 0 / 98,7	3,7 / 0 / 96,3	5,8 / 0 / 94,2	0 / 0 / 100	0 / 0 / 100	0 / 0 / 100
Amikasin	55,8 / 23,5 / 20,7	73 / 15,4 / 11,6	82,3 / 17,7 / 0	100 / 0 / 0	85,7 / 14,3 / 0	66,6 / 0 / 33,3
Kolistin	90,1 / 0 / 9,9	100 / 0 / 0	100 / 0 / 0	87,5 / 0 / 12,5	14,2 / 0 / 85,8	90,9 / 0 / 9,1
Gentamisin	51,3 / 0 / 48,7	69,2 / 0 / 30,8	52,6 / 0 / 47,4	81,8 / 18,2 / 0	100 / 0 / 0	42,8 / 0 / 52,7
Meropenem	73 / 3,8 / 23,2	73 / 3,8 / 23,2	100 / 0 / 0	72,7 / 18,3 / 9	100 / 0 / 0	42,8 / 0 / 57,2
İmipenem	70,8 / 2,9 / 26,3	76 / 4 / 20	100 / 0 / 0	63,6 / 18,2 / 18,2	100 / 0 / 0	42,8 / 0 / 57,2
Ertapenem	71,7 / 5,1 / 24,2	76 / 4 / 20	95 / 0 / 5	88,8 / 0 / 11,2	100 / 0 / 0	42,8 / 0 / 57,2
Piperasilin - Tazobaktam	42,1 / 14,4 / 43,4	64,7 / 0 / 35,3	78,9 / 5,2 / 15,7	50 / 20 / 30	66,6 / 0 / 33,3	44,4 / 11,2 / 44,4
Sefotaksim	30,9 / 2,5 / 66,7	46,4 / 0 / 53,6	35 / 0 / 65	55,5 / 22,2 / 22,2	57,1 / 0 / 42,9	41,6 / 0 / 58,4
Sefepim	32,1 / 1,2 / 66,7	44,4 / 0 / 55,6	35 / 0 / 65	60 / 20 / 20	57,1 / 0 / 42,9	38,4 / 0 / 61,6
Seftazidim	30,9 / 2,5 / 66,7	35,7 / 0 / 64,3	30 / 5 / 65	54,5 / 27,3 / 18,2	57,1 / 0 / 42,9	27,2 / 9,1 / 63,6
Siprofloksasin	67,9 / 10,2 / 21,9	77,7 / 7,4 / 14,8	45 / 30 / 25	55,5 / 22,2 / 22,2	100 / 0 / 0	27,2 / 9,1 / 63,6
TMP-SMX	58,7 / 0 / 41,3	82,1 / 0 / 17,9	60 / 0 / 40	0 / 50 / 50	100 / 0 / 0	53,8 / 0 / 46,2
Tigesiklin	85,1 / 7,4 / 7,4	82,3 / 17,7 / 0	100 / 0 / 0	75 / 0 / 25	100 / 0 / 0	92,3 / 7,7 / 0

S: duyarlı, IR: orta duyarlı, R: dirençli, TMP-SMX: trimetohprim sülfametoksazol.

*Kliniğimizde daha sık kullanılan antibiyotikler koyu renkle belirtilmiştir.

Tablo 14'te kliniğimizde en sık görülen gram negatif bakterilerin iki fazda antibiyotik duyarlılıkları karşılaştırılmıştır. Sadece *Enterobacter spp*'nin amikasin duyarlılığının faz 1 ve faz 2 karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas spp* ve *Serratia spp*'nin antibiyotik duyarlılık oranlarında iki faz arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 14. Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıklarının İki Faz Arasında Karşılaştırılması

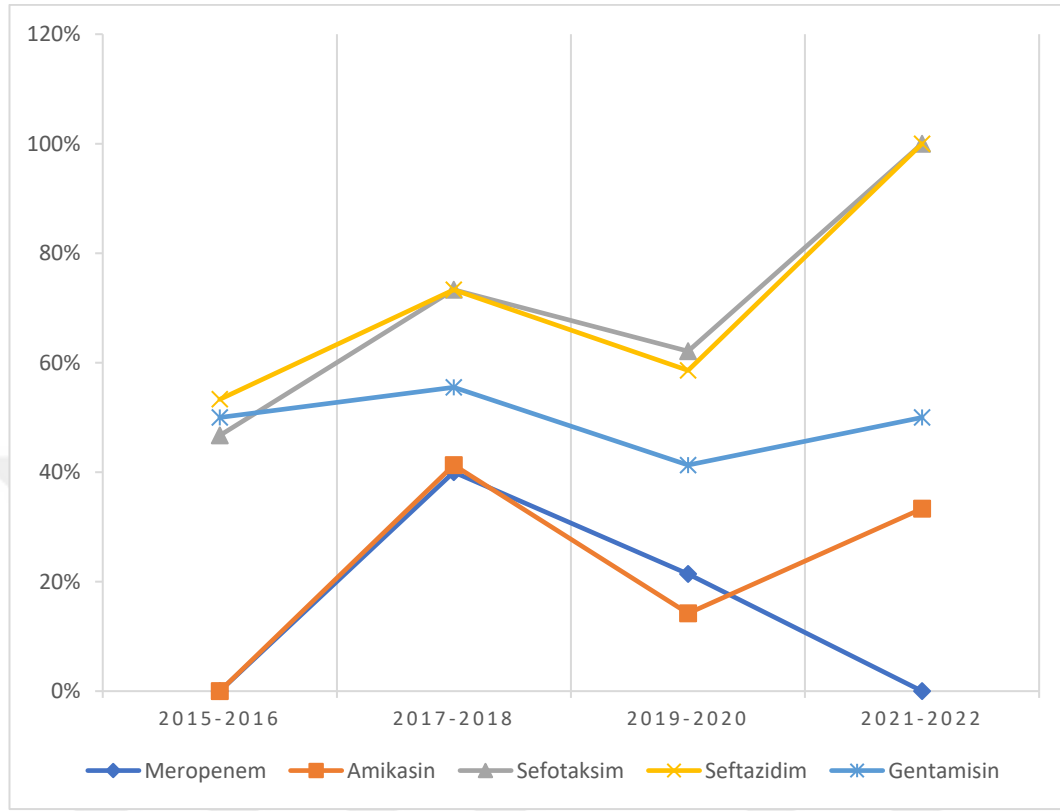
	Meropenem	Amikasin	Sefotaksim	Seftazidim	Gentamisin	TMP-SMX
	F1/F2 (%)	F1 /F2 (%)	F1/F2 (%)	F1/F2 (%)	F1/F2 (%)	F1/F2 (%)
	p	p	p	p	p	p
<i>Klebsiella spp.</i>	67,4 / 80 NS	46,5 / 67,6 NS	31,1 / 30,6 NS	28,9 / 33,3 NS	46,3 / 57,1 NS	68,2 / 47,2 NS
<i>Enterobacter spp.</i>	66,7 / 81,8 NS	50 / 100 p: 0,004	33,3 / 61,5 NS	33,3 / 38,5 NS	57,1 / 83,3 NS	73,3 / 92,3 NS

TMP-SMX: trimethoprim sülfametoksazol, F1: faz 1 (2015-2018), F2: faz 2 (2019-2022), NS: not significant.

Diğer bir sık karşılaşılan gram negatif bakteri olan *Stenotrophomonas maltophilia*'nın ise levofloksasin duyarlılığı faz 1'de % 100, faz 2'de % 93,3 görülmüş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Trimethoprim sülfametoksazol için ise faz 1'de % 100, faz 2'de ise % 80 duyarlılık göstermiş ve yine istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Şekil 13'te *Klebsiella spp*'nin ikişer yıllık periyotlarda antibiyotik direnç grafiği gösterilmiştir.

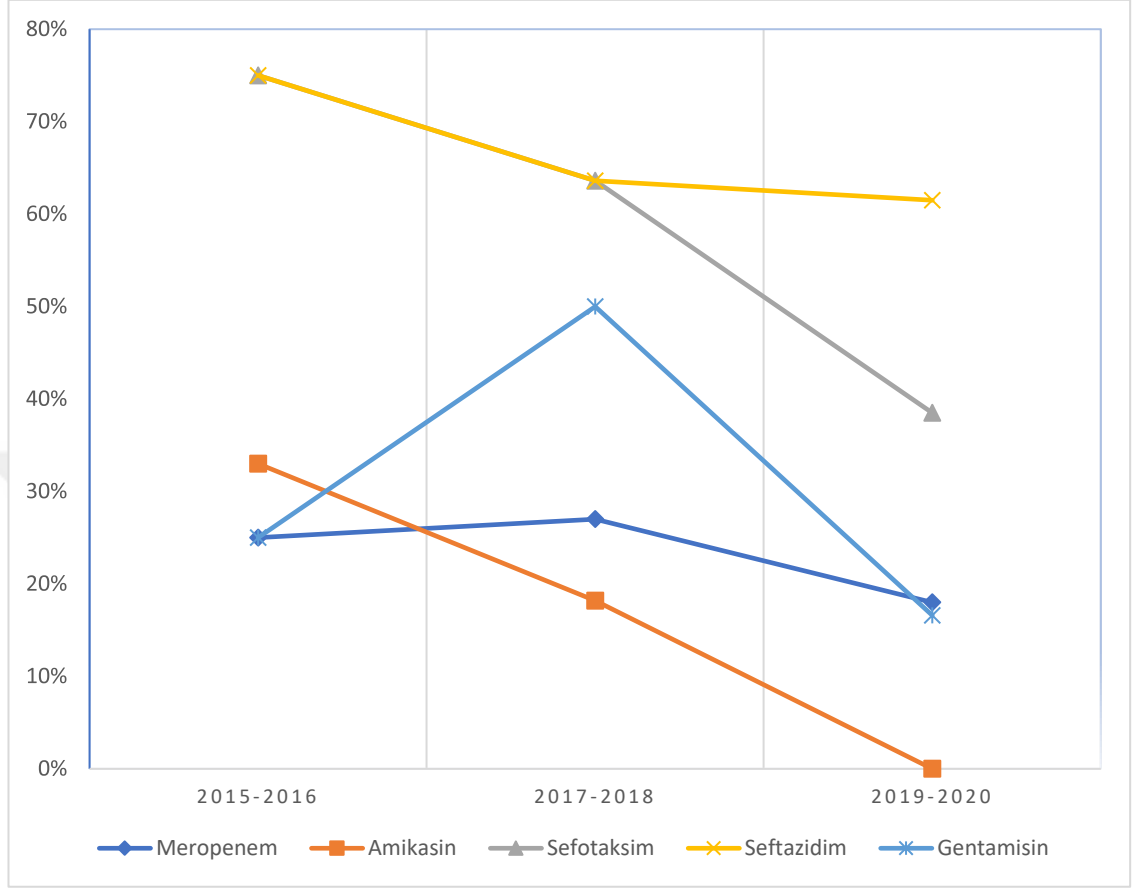
Şekil 13. *Klebsiella spp* Antibiyotik Direnç Grafiği



Klebsiella spp için meropenem civarı 2017-2018'de % 40'lara kadar çıksa da son 2 yılda sıfırlanmıştır. Seftazidim ve sefotaksim ise son 2 yılda % 100 dirence ulaşmış, gentamisin ve amikasin ise ortalama %30-50 bandında direnç ile seyretmiştir.

Şekil 14'te *Enterobacter spp*'nin ikişer yıllık periyotlarda antibiyotik direnç grafiği gösterilmiştir.

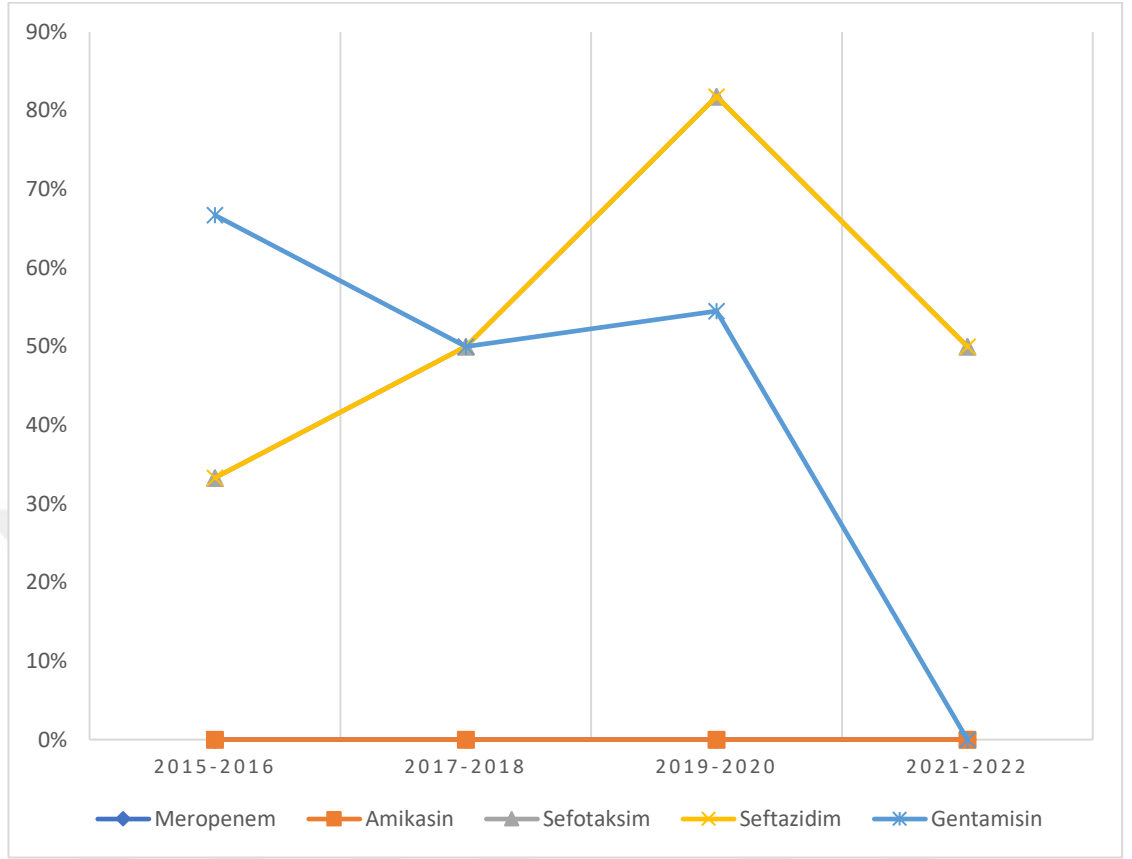
Şekil 14. *Enterobacter spp* Antibiyotik Direnç Grafiği



Enterobacter spp son iki yılda hiç görülmemiştir ve tüm antibiyotiklere karşı direnç grafikleri azalma paterni göstermektedir. Amikasin direnci 2019-2020 yılında sıfırlanmıştır.

Şekil 15'te *E. coli*'nin ikişer yıllık periyotlarda antibiyotik direnç grafiği gösterilmiştir.

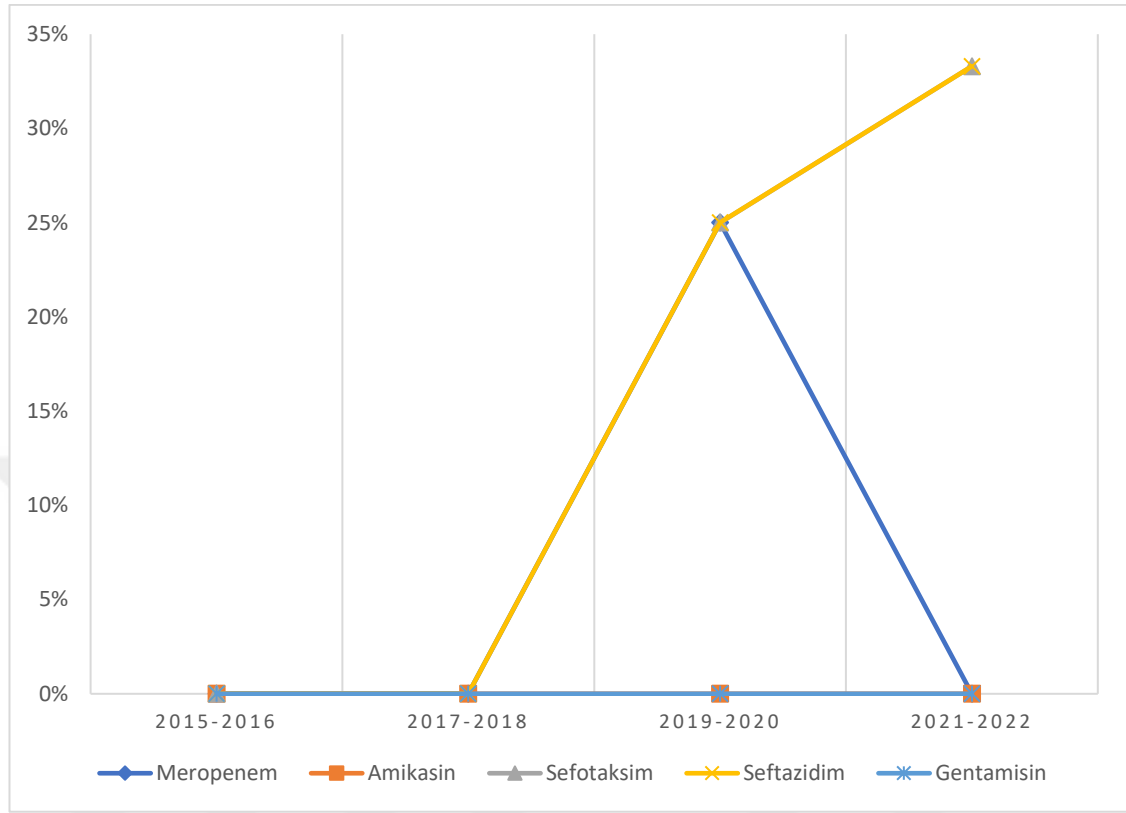
Şekil 15. *Escherichia coli* Antibiyotik Direnç Grafiği



Escherichia coli için amikasin ve meropenem direnci hiç görülmemiştir. Seftazidim ve sefotaksim benzer grafik çizmiş ve son 2 yılda % 50 direnç sergilemiştir. Gentamisine ait yüksek giden direnç profili son 2 yılda sıfırlanmıştır.

Şekil 16'da *Pseudomonas spp*'nin ikişer yıllık periyotlarda antibiyotik direnç grafiği gösterilmiştir.

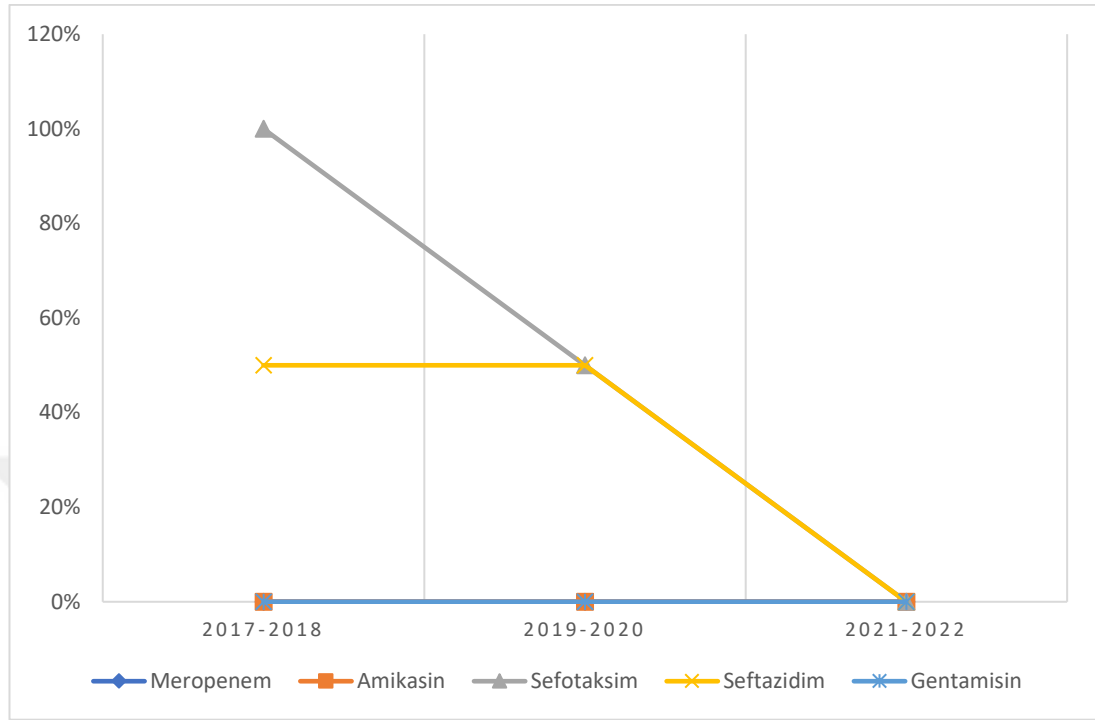
Şekil 16. Pseudomonas spp Antibiyotik Direnç Grafiği



Pseudomonas spp için seftazidim ve sefotaksime karşı son 4 yılda giderek artan ve % 33,3'e yükselen direnç dikkat çekmektedir. Meropenem direnci ise 2019-2020 yılında % 25 olarak görülse de kalan yıllarda 0'dır. Gentamisin ve amikasin için ise direnç görülmemiştir.

Şekil 17’de *Serratia spp*’nin ikişer yıllık periyotlarda antibiyotik direnç grafiği gösterilmiştir.

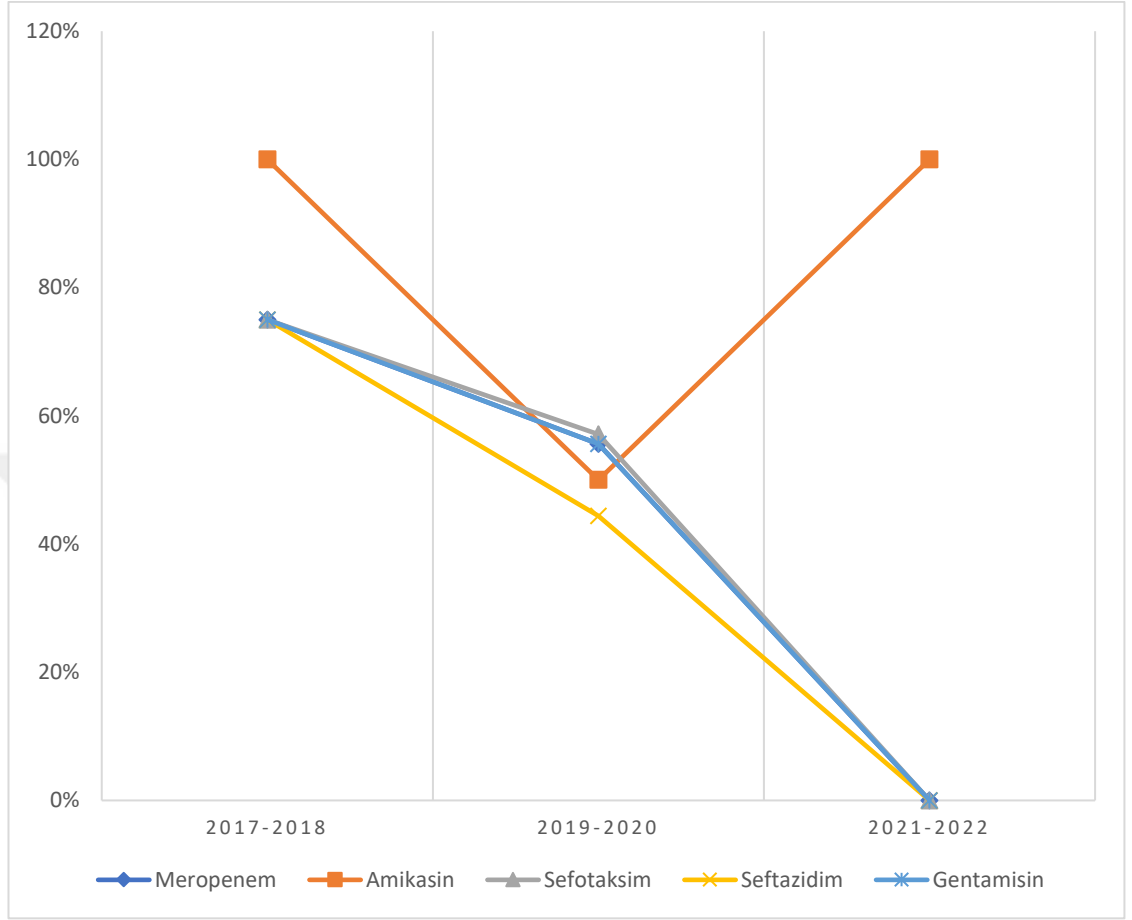
Şekil 17. *Serratia spp* Antibiyotik Direnç Grafiği



Serratia spp ilk 2 yılda hiç görülmemiş ve sefotaksim için %100, seftazidim için ise %50 bandında başlayan direnç grafiği son 2 yılda 0 olarak görülmüştür. Amikasin ve meropenem için ise hiç direnç gelişmemiştir.

Şekil 18’de *Acinetobacter spp*’nin ikişer yıllık periyotlarda antibiyotik direnç grafiği gösterilmiştir.

Şekil 18. *Acinetobacter spp* Antibiyotik Direnç Grafiği



Acinetobacter spp ilk iki yılda hiç görülmemiş ve 2017-2018 yılında kliniğimizde sık kullanılan antibiyotiklere karşı yüksek direnç göstermiştir ancak son 2 yılda amikasin dışında bu antibiyotiklere karşı direnç 0’dır. Amikasin için ise 2019-2020 yılında % 50’ye düşen direnç, son 2 yılda ise % 100’e çıkmıştır.

Tablo 15’te mantarların antifungal duyarlılık ve dirençleri verilmiştir. *Candida albicans* için görülen % 13,3 flukonazol direnci dikkat çekmektedir. *Candida glabrata* ve *C. tropicalis* için ise flukonazol direnci % 50 görülmüştür. Diğer antifungallere karşı ise belirgin bir direnç görülmemiştir.

Tablo 15. Mantarların Antifungal Duyarlılık ve Dirençleri

	Flukonazol	Amfoterisin B	Vorikonazol
	S / IR / R (%)	S / IR / R (%)	S / IR / R (%)
<i>C. Albicans</i>	86,6 / 0 / 13,3	86,6 / 13,3 / 0	93,3 / 6,6 / 0
<i>C. Parapsilosis</i>	100 / 0 / 0	100 / 0 / 0	100 / 0 / 0
<i>C. Glabrata</i>	50 / 50 / 0	100 / 0 / 0	100 / 0 / 0
<i>C. Tropicalis</i>	50 / 50 / 0	100 / 0 / 0	100 / 0 / 0

S: duyarlı, IR: orta duyarlı, R: dirençli, C. albicans: Candida albicans, C. parapsilosis: Candida parapsilosis, C. glabrata: Candida glabrata, C. tropicalis: Candida tropicalis.

Hastane kaynaklı geç sepsise yol açan mikroorganizmalara bağlı mortalite oranları incelendiğinde, gram pozitif bakterilere bağlı ölüm oranı % 18,2, *KNS* % 18,3, *S. aureus* % 10,5, *Enterococcus spp* % 33,3, *S. mitis/oralis* % 16,7 olarak görülmüştür.

Gram negatif bakterilere bağlı ölüm oranı ise % 21,5, *Klebsiella spp* % 27,2, *Enterobacter spp* % 14,3, *E.coli* % 35, *S. maltophilia* % 5,6, *Acinetobacter spp* % 13,3, *Pseudomonas spp* % 18,2 ve *Serratia spp* % 25,6 şeklinde görülmüştür.

Mantarlar değerlendirildiğinde ise *Candida spp*’ye bağlı mortalite % 51,6 ile en yüksek düzeydedir.

Vakaların tamamı değerlendirildiğinde 2015-2022 yılları arasında ünitemizin hastane kaynaklı geç neonatal sepsise bağlı mortalite oranı % 18,7 olarak görülmektedir.

Gram pozitif mikroorganizmaların demografik parametreler ile ilişkileri incelendiğinde; 28-32 GH’de doğan ve doğum ağırlığı 1000-1500 gr olan bebekler, kız cinsiyet; RDS, TTN ve PDA varlığı; periferik santral kateter kullanımı süresi ve prokalsitonin yükseliği ile pozitif korelasyon göstermişlerdir.

Gram negatif mikroorganizmaların demografik parametreler ile ilişkileri incelendiğinde; <28 GH'de doğan bebekler, erkek cinsiyet; menenjit, İVK, BPD ve ROP varlığı; göbek kateteri, TPN ve NİMV uygulamaları; İMV süresi ve minimal enteral beslenmeye geçiş gününde gecikme, uzamış yatış süresi, tekrarlayan sepsis atakları varlığı ve uzamış taburculuk süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Mantarların demografik parametreler ile ilişkileri incelendiğinde; >37 GH'de doğan, doğum ağırlığı >2500 gr olan, LGA olan bebekler, hipotansiyon varlığı ve CRP yüksekliği ile pozitif korelasyon saptanırken, prematürite ile negatif korelasyon göstermektedir.

Mikroorganizmalar için korelasyonlar değerlendirildiğinde; *Staphylococcus aureus* ile periferik santral kateter kullanımı arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Tekrarlayan sepsis atakları arttıkça KNS sepsisi riski istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmaktadır. *Klebsiella spp* göbek kateteri kullanımı ve uzamış TPN süresi ile pozitif korelasyon göstermektedir. Tam enteral beslenmeye geçiş süresi uzadıkça ve tekrarlayan sepsis ataklarında *Klebsiella spp* sepsisi riski anlamlı olarak artmaktadır. Bebekler yatışlarının daha geç dönemlerinde *Klebsiella spp* ile enfekte olmakta ve bu istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermektedir. *Enterobacter spp*; TPN kullanımı ve göbek kateterizasyonu ile pozitif korelasyon göstermektedir. İnvaziv mekanik ventilasyon süresi ve yatış süresindeki artış *Enterobacter spp* sepsisi riskini arttırmaktadır. Minimal enteral beslenmeye geçiş günü geciktikçe ise *Serratia spp* sepsisi riski anlamlı olarak artmaktadır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kültür pozitif nozokomiyal sepsis insidansı % 6,3; yenidoğan yoğunbakım ünitemizdeki tüm sepsis atakları arasında, hastane kaynaklı kültür pozitif geç sepsis oranımız ise % 22 olarak bulunmuştur. Tüm geç sepsis vakalarımız arasında, hastane kaynaklı kültür pozitif geç sepsis oranı % 37,6 olarak saptanmıştır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ise kültür pozitiflik oranı % 55,6'dır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, neonatal nazokomiyal sepsis insidansı % 7,6 olarak gösterilmiştir (106). Ülkemiz gibi gelişmekte olan bir ülke olan Sırbistan'da yapılan bir çalışmada ise hastane kaynaklı kültür pozitif geç sepsis oranı % 18,6 olarak gösterilmiştir (107). Kliniğimizin hastane kaynaklı kültür pozitif geç sepsis insidansı, ülkemiz oranlarına yakın, benzer ülkelere göre ise düşük saptanmıştır.

Demografik bulgular iki fazda incelendiğinde <1000gr bebek sayısının faz 2'de faz 1'e göre anlamlı olarak arttığı görülmüştür. İnvaziv mekanik ventilatör süresi, NİMV süresi ve yatış süresi de faz 2'de faz 1'e göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak uzamıştır. Prematüre bebeklerin daha uzun yatış süresi gereksinimi ve daha uzun ventilasyon desteği ihtiyacı olması bu artış ile bağdaşmaktadır. Ülkemizde ve yurtdışında yapılan iki farklı çalışma ile kıyaslandığında, ünitemizde; İMV, NİMV ve TPN süreleri diğer ünitelerden uzun saptanmıştır (3,108). Burada en temel neden, ünitemizde nazokomiyal sepsise yakalanan bebeklerin neredeyse yarısının <1000gr olmaları ile açıklanabilir. Dolayısıyla bu bebeklerin klinikte ortalama yatış süreleri ve solunum cihazı desteği ihtiyaçları da ciddi miktarda daha uzun görülmektedir. Bakılan <1000gr bebek sayısındaki artışa rağmen, faz 1 ve faz 2 arasında mortalite oranlarında istatistiksel fark görülmemiştir. Minimal enteral beslenmeye geçiş günü ise faz 2'de faz 1'e göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak kısalmıştır ve bu durumun mortalite üzerine olumlu etki ettiği düşünülebilir. İki fazda da erkek cinsiyet hakimiyeti diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (109,110). Bebeklerimizin ortanca doğum haftaları ve doğum ağırlıkları ise ülkemizde yapılan diğer çalışmaların ortalamalarından daha düşüktür (3,110). İki

fazda ortanca olarak yaklaşık 80-100 güne yakın yatış süremiz, diğer ünitelerde yapılan çalışmalardaki ortalama yatış sürelerine göre belirgin uzundur (3,111).

Ünitemizde, ikişer yıllık periyotlarda değerlendirildiğinde gram (+) üremeler her yıl en sık görülmekle beraber 2019-2020 yılında gram (-) bakterilerin üremeleri daha sık görülmüştür. Mantar üremeleri her periyotta benzer oranlarda seyretmiş ancak son 2 yıllık periyotta hiç görülmemiştir. Üremeler en çok kan kültüründe görülürken, 2019-2020 yıllarında trakeal aspirat kültürü üremelerinde belirgin artış görülmüş ve 2021-2022 periyodunda BOS kültüründe hiç üreme saptanmamıştır. 2019-2020 yıllarında gram negatif üremelerin gram pozitif üremelerden oran olarak daha çok olmasının ve TAK'ta belirgin artış görülmesinin temel nedeni, o yıllarda hastanemiz havalandırma sisteminin bozulması ve hepa filtreli hava temizliği sağlanamaması olarak düşünülebilir. Son iki yılda mantar üremesi görülmemesi ise asıl olarak yeni yapılan hastaneye 2021 yılının başında taşınmış olması ile ilişkilendirilebilir. Song ve ark. tarafından 2022 yılında Kore'de yapılan bir geç sepsis çalışmasında ise Gr (+) üremeler ilk fazda (1998-2007) % 65,4, ikinci fazda (2008-2017) ise % 82,5 olarak görülmüştür. Gram (-) üremeler ise ilk fazda % 34,6, ikinci fazda ise % 17,5 üremiştir (109). Yılmaz ve ark.'ın 2010 yılında ülkemizde yaptıkları iki fazlı çalışmada ise Gr (+) üremeler ilk fazda (2004) % 82,3, ikinci fazda (2008) ise % 65,5 olarak saptanmıştır. Gram (-) üremeler ise ilk fazda % 15, ikinci fazda ise % 31 olarak görülmüş olup, tek mantar üremesi olan *Candida* spp. ilk fazda % 2,7, ikinci fazda ise % 3,5 üremiştir (110). Yapılan karşılaştırmalarda kliniğimizde gram pozitif üremelerin daha nadir, gram negatif üremelerin ve mantar üremelerinin ise daha yaygın olarak görüldüğü saptanmıştır. Çalışmamızda üremelerin daha çok kan kültüründe saptanması ise periferik santral kateterlerden kültürler için kan alınamaması, septik bebeklerde LP yapılmasındaki güçlükler ve prematüre bebeklerde sonda ile idrar kültürü almanın zorlukları ile açıklanabilir.

Gram pozitif bakterilerin antibiyogramları incelendiğinde; üreyen mikroorganizmaların tamamı, ampisilin ve sefalosporinlere karşı yüksek direnç gösterirken glikopeptitlere (vankomisin, teikoplanin) ve linezolidle karşı düşük direnç profili çizmiştir. Özellikle *S. aureus* için faz 2'de sefotaksime karşı belirgin direnç gelişmesi, antibiyotiğin sık kullanıldığının bir işareti olabilir. Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde, Yalaz ve ark.'ın yaptığı hastane kaynaklı geç sepsis çalışmasında, *S. aureus* ve *KNS* için glikopeptit direnci bildirilmemiş ve her iki grup için yüksek ampisilin direnci bildirilmiştir (3). Wang J ve ark.'ın Çin'de yaptıkları benzer bir çalışmada ise *S. epidermidis*'e karşı vankomisin ve linezolid direnci bildirilmezken ampisilin ve penisiline %90-100 arası direnç

bildirmişlerdir. *Staphylococcus aureus*'a karşı ise ampisilin için % 40-90 direnç bildirilirken vankomisin ve linezolid karşı direnç bildirilmemiştir (112). Bu veriler bize ampisiline karşı tüm dünyada giderek artan bir direnç profili olduğunu, gram pozitif bakterilerin tedavisinde teikoplanin, vankomisin veya linezolid seçeneklerinin değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Gram negatif bakteriler incelendiğinde ise en sık karşılaşılan gram negatif bakteri olan *Klebsiella spp*'nin yaygın direnç profili dikkat çekmektedir. Patojene ait direnç grafiğinde son iki yılda sıfırlanan meropenem direnci, kliniğimize uygun tedavi seçeneği sunmaktadır. Yine aynı dönemde, amikasin için % 30, sefalosporinler için % 100 direnç saptanmıştır. Kolistine karşı gösterilen %10 direnç ise üzerinde durulması gereken ve tehlike arz eden bir durumdur. Mutlu ve ark.'ın yaptıkları çalışmada *Klebsiella spp.* için karbapenem gruplarına karşı direnç bildirilmemiştir (113). Xiaoxia Li ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada ise *Klebsiella spp* için sefalosporin grubu için yüksek direnç ve karbapenemler için orta derece direnç bildirirken, amikasin ve levofloksasin için direnç bildirmemiştir (114). Nisel OY ve ark.'ın yaptıkları bir geç sepsis çalışmasında ise *Klebsiella spp.* için bizimki çalışmamıza benzer şekilde giderek artan sefalosporin direnci raporlanmıştır (110). Ünitimizde *Klebsiella spp* için sefalosporin grupları ve amikasinine karşı yüksek direnç nedeniyle, tedavi seçeneği olarak karbapenemler ön planda düşünülebilir.

Ünitimizde ikinci sık karşılaşılan gram negatif bakteri olan *Enterobacter spp* de dirençli patojenlerdendir. Kolistin için % 100 duyarlılık göstermekle beraber karbapenemlere karşı gösterdiği direnç düşündürücüdür. Son dört yılda sıfırlanan amikasin direnci ise yüz güldürücüdür. Sefalosporinlere karşı yaklaşık % 40-60 bandında direnç grafiği sergilemektedir. Patojen son 2 yıldır klinikte hiç görülmemiştir. Ülkemizde yapılan neonatal geç sepsis ile ilgili iki ayrı çalışmada ise *Enterobacter spp* için karbapenem direnci bildirilmemiştir (3,113). Eline HS ve ark. Norveç'te yaptıkları çalışmada, *Enterobacter spp* için meropenem ve gentamisine karşı direnç bildirmezken, sefotaksime karşı % 66,6 oranında direnç bildirmişlerdir (115). *Enterobacter spp* için kliniğimizde sefalosporin grubu için yüksek direnç bulunması nedeniyle, geç neonatal sepsisin klasik tedavilerinden biri olan ampisilin + sefotaksim tedavisi etkisiz kalabilir. İki fazda bakılan duyarlılık karşılaştırmasında gram negatif mikroorganizmalar arasında sadece *Enterobacter spp*'nin amikasin duyarlılığı faz 2'de istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmış, diğer antibiyotiklerde fark görülmemiştir. Mikroorganizmanın son 2 yılda hiç

görülmemiş olması ve önceki yıllarda ise antibiyotik direnç paterninin giderek azalıyor olması kliniğimiz açısından yüz güldürücüdür.

Escherichia coli ve *Serratia spp* kliniğimizde diğer sık karşılaşılan gram negatifler mikroorganizmalardır. *Escherichia coli* için kolistin, karbapenemler ve tigesiklin direnci görülmemiştir. Gentamisin direnci ise son iki yılda sıfırlanmıştır ancak klinikte sık kullandığımız sefalosporinlere karşı yüksek direnci sürmektedir. Bizim çalışmamızda *E. Coli* için fazlar arasında antibiyotik duyarlılıkları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Yılmaz ve ark.'ın yaptıkları iki fazlı geç sepsis çalışmasında ilk ve ikinci fazda *E. coli* için sefepim direncini faz 1'de % 14, faz 2'de % 38 ve gentamisin direncini faz 1'de % 14, faz 2'de % 61 olarak bildirmişlerdir (110). Tao Pan ve ark.'ın yaptıkları çalışmada ise *E.coli* için sefazoline karşı % 51,2 oranında direnç bildirilirken; amikasin ve karbapenem için direnç bildirmemişlerdir (116). Stordal ve ark. ise *E. coli* için; % 31,6 gentamisin, % 10,5 sefotaksim ve % 0 meropenem direnci bildirmiştir (115). Geç sepsis vakalarında *E. Coli* sefalosporin tedavilerine dirençli olsa da, diğer çalışmalardan farklı olarak gentamisin direncinin görülmemesi tedavi seçeneklerimize yön verebilir. Ünitimizde *Serratia spp*'nin direnç profili ise son iki yılda tüm antibiyotiklere karşı sıfırlanmıştır. Mutlu ve ark. yaptıkları çalışmada *S. marcescens* için ampisiline karşı % 100, gentamisine karşı % 57,6, sefalosporin grubu için yaklaşık % 50, karbapenem grubu ve amikasin için ise % 0'a yakın direnç bildirmişlerdir (113). *Serratia spp* gibi yenidoğanda çok ciddi fatal enfeksiyonlara yol açabilen bir mikroorganizmanın, son iki yılda antibiyotik direncinin sıfırlanması, tedavide elimizi güçlendirmektedir.

Ünitimizde *Pseudomonas spp* için sefalosporinlere karşı giderek artan bir direnç görülse de gentamisin ve amikasinine karşı hiç direnç görülmezken, meropeneme karşı direnç son iki yılda sıfırlanmıştır. Mutlu ve ark.'ın yaptıkları çalışmada *Pseudomonas spp* için gentamisin direnci % 64 ve karbapenem direnci yaklaşık % 50 oranında bildirilirken diğer antibiyotikler açısından dirençler % 10'un altında bulunmuştur (115). Yalaz ve ark. ise *P. aeruginosa* için amikasin ve kinolonlara karşı direnç bildirmemiş, piperasilin tazobaktam, seftazidim ve karbapenemlere karşı yaklaşık % 25 oranında direnç bildirmişlerdir (3). *Pseudomonas spp*'nin antibiyotik direnci diğer ünitelerle kıyaslandığında, ünitemizin sefalosporin dışı antibiyotik duyarlılıklarında iyi durumda olduğu söylenebilir ancak sefalosporinlerin tedavide tercih edilmemesi uygun olabilir.

Bu çalışmada mantar türleri arasında sadece *Candida spp* üremesi gözlenmiştir. *Candida spp*'nin flukonazol duyarlılığı % 83,8, direnci ise % 6,4 oranında saptanmıştır. Amfoterisin B'ye karşı % 93,5 duyarlı ve % 6,5 orta duyarlı, vorikonazole karşı % 96,8

duyarlı ve % 3,2 orta duyarlı olarak bulunmuştur. Mutlu ve ark.'ın yaptıkları çalışmada, *Candida spp* ve *Rhodotorula rubra* türleri ile karşılaşmış ve *Candida spp*'ye karşı amfoterisin B, flukonazol ve kaspofungin için % 10'un altında direnç bildirilirken, *Rhodotorula rubra* için direnç bildirmemişlerdir (113). Li ve ark. yaptıkları çalışmada ise kliniklerinde yalnızca *Candida spp* ile karşılaşmış ve itrakonazol için alt türlerde % 15-30 arasında direnç bildirmişlerdir. *Candida albicans*'ın % 15 flukonazol ve vorikonazol direnci dışında kalan suşlarda direnç bildirilmemiştir (114). Kliniğimizde kullanılan antifungal tedavilere karşı belirgin direncin olmadığı ve profilaksi açısından flukonazol kullanımının uygun olduğu düşünülmüştür.

Ünitemizde sepsis vakalarında kültür öncesi ya da kültür sonucuna göre tekli veya kombine antibiyotik tedavileri başlanmıştır. Gram pozitif etkinliği yüksek en çok tercih ettiğimiz antibiyotikler vankomisin (% 47,2) ve teikoplanin (% 30,8) iken, gram negatif etkinlik için meropenem (% 43,5), sefotaksim (% 21,8) ve amikasin (% 18,4) tercih edilmiştir. Antifungaller arasında ise flukonazol (% 4,7) ve amfoterisin-B (% 3,6) en sık tercih edilenler olarak saptanmıştır. Bebeklere başlanan antibiyotiklerin kültür sonucuna ya da kötü klinik gidişe göre değişim ihtiyacı % 30,6 olarak görülmüştür. En sık kullanılan kombinasyonlar ise vankomisin + meropenem ve teikoplanin + sefotaksim kombinasyonlarıdır. Bedir Demirtaş ve ark.'ın 2020 yılında ülkemizde yaptıkları çok merkezli neonatal nazokomiyal sepsis çalışmasında en sık kullanılan antibiyotiklerin % 50 oranla karbapenemler, % 47,3 oranla aminoglikozidler ve % 59,2 oranla glikopeptitler olduğu görülmüştür (106). Stordal ve ark.'ın Norveç'te yaptıkları geç sepsis çalışmasında ise vakaların % 53,4'üne vankomisin + sefotaksim kombinasyonu, % 28,9'una ise ampicilin + gentamisin kombinasyonu başlandığını ve vakaların yalnızca % 6,9'unda meropenem kullanıldığını bildirmiştir (115).

Afonso ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada prematüre bebekler için mortalite % 13-18,6, geç prematüre bebekler için % 7, ve term bebekler için % 4-12,7 olarak bildirilmiştir (117). Yalaz ve ark. ise yaptıkları benzer bir çalışmada % 12 mortalite bildirmişlerdir (3). Yılmaz ve ark. ülkemizde yaptıkları çalışmada ise ilk fazda % 11,5, ikinci fazda ise % 19 mortalite bildirmişlerdir (110). Kliniğimizde ise kültür pozitif nazokomiyal sepsise bağlı mortalite oranımız % 18,7'dir. Faz 1 ve faz 2'de mortalite oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir. Bu durum takip ettiğimiz ileri derecede prematüre bebek sayısının fazla olmasıyla açıklanabilir. Ünitemizde *Candida spp* mortalitesi % 51,6 olarak saptanmış olup çok yüksek seyretmektedir. Gram negatif patojenlerden *E. coli* % 35, *Klebsiella spp.* % 27,2, *Serratia spp.* % 25, *Pseudomonas spp.* % 18,2, *Enterobacter spp.*

% 14,3 ve *Acinetobacter spp.* % 13,3 mortalite ile seyretmektedir. En sık üreyen gram pozitif patojenler olan KNS'nin mortalitesi % 18,3, *S. aureus* için % 10,5, *Enterococcus spp* için % 33,3'tür. Song ve ark. tarafından 2022 yılında Güney Kore'de yapılan geç sepsis çalışmasında, patojen ilişkili ölüm oranları *K. pneumoniae* için % 18,2, *P. aeruginosa* için % 13,6, *S. aureus* için % 13,6, *S. epidermidis* için % 12,1 ve *E. coli* için % 9,2 olarak bildirilmiştir (109). Yılmaz ve ark. ise ülkemizde yaptıkları bir çalışmada mortalite oranlarını KNS için % 10, *S. aureus* için % 11, *E. coli* için % 28, *Klebsiella spp* için % 41 ve *P. aeruginosa* için ise % 36 olarak bildirmiştir (110). Çalışmamızdaki mantar sepsisine bağlı ölüm oranlarındaki yüksekliğin en büyük nedeni, antifungal tedaviye başlamadaki gecikmeden kaynaklı olabilir.

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Retrospektif olarak yapılmış olması nedeni ile vakaların bir kısmı dosyalardaki bilgi eksikliği nedeniyle çıkarılmıştır. Klinisyenlerin tercihi ya da kontraendikasyonlar nedeniyle kateter, BOS ve idrar kültürlerinin alınamaması sonuçlarda farklılıklar yaratabilir.

Jayashree tarafından neonatal nozokomiyal sepsisin önlenmesine dair yapılan derlemede; el hijyeninin tek başına en önemli kriter olduğu, el yıkamanın sürekli hatırlatılması, bu konuda eğitimler verilmesi, geribildirimler alınması, dezenfektan kullanımının sıklaştırılması ve bebeğe temas eden kişilerin tırnaklarının temiz olması gerektiği; erken enteral beslenmenin ve anne sütü kullanımının sepsisi engellediği; santral kateter bakımının rehberlere uygun şekilde yapılması gerektiği; <1000gr bebeklerde flukonazol profilaksisi kullanılması ve bebeklere cilt bakımı verilerek deri bariyerinin korunması gerektiği vurgulanmıştır (118). Ünitimizde her ne kadar enfeksiyon kontrol komitesinin kurallarına uyulmasına, el hijyenine özen gösterilmesine, düzenli cilt bakımı sağlanmasına, kateter kontrollerinin rutin yapılmasına ve entübe bebeklerde steriliteye dikkat edilerek kapalı aspirasyon sistemleri tercih edilmesine rağmen, tüm ünite çalışanlarına bu kuralların yüksek hastane kaynaklı geç neonatal sepsis oranımız nedeniyle tekrar eğitim gerektiğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, her yenidoğan yoğun bakım ünitesinin kendine özgü bir mikroorganizma ve direnç profiline sahip olduğu görülmektedir. Çalışmamızda mikroorganizmaların antibiyotik direnç profillerinin zaman içerisinde değiştiğini gösterdik. Sık kullandığımız antibiyotik kombinasyonlarını saptayarak, tercih edilmesi gereken antibiyotikleri ve yüksek direnç nedeniyle tercih edilmemesi gereken tedavileri belirledik. İnsidans oranımız diğer çalışmalara göre düşük olmasına rağmen ünitemizde genel olarak gram (-) patojenlerin yoğun antibiyotik direnci saptandı. Özellikle mantar sepsislerinde olmak üzere mortalitemiz diğer çalışmalardan yüksek bulundu. Akılcı antibiyotik kullanımı açısından ve nozokomiyal sepsise bağlı mortalitenin düşmesi için sürveyans çalışmalarının sık olarak tekrarlanması gerektiğini düşünüyoruz. Böylece hem uygun tedavi stratejileri geliştirilebilir hem de giderek artan direnç profilleri engellenebilir.

7. KAYNAKÇA

1. SATAR Ayşe Engin ARISOY Doç İstemi Han ÇELİK
Yenidoğan M. Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi
Rehberi 2018 güncellemesi Türk Neonatoloji Derneği. 2018.
2. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal
cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods
for 194 countries: 2000-2013. Bull World Health Organ.
2015;93(1):19–28.
3. Yalaz M, Çetin H, Akisu M. Neonatal nosocomial sepsis in a
level-III NICU: evaluation of the causative agents and
antimicrobial susceptibilities. The Turkish Journal of Pediatric.
2006; 48: 13-18
4. Korang SK, Safi S, Nava C, Greisen G, Gupta M, Lausten-
Thomsen U, et al. Antibiotic regimens for late-onset neonatal
sepsis. Vol. 2021, Cochrane Database of Systematic Reviews.
John Wiley and Sons Ltd; 2021.
5. Richard J. Martin & Avroy A. Fanaroff & Michele C. Walsh.
Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 2020.
6. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr. 2016
Apr;28(2):135–40.
7. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM,
Algert CS, et al. Immediate delivery compared with expectant
management after preterm pre-labour rupture of the membranes
close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial.
Lancet. 2016 Jan 30;387(10017):444–52.
8. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of
biomarkers for neonatal sepsis – a systematic review. Infect
Dis. 2015 Mar 4;47(3):117–24.

9. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control*. 2009 Dec; 37(10):783–805.
10. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285–91.
11. Polin RA, Denson S, Brady MT, Papile LA, Baley JE, Carlo WA, et al. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012 Apr;129(4):e1104-9.
12. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *The Lancet*. 2005 Mar;365(9465):1175–88.
13. Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Calil R, Santos RMR, Costa MLM, Frota ACC, et al. Healthcare-Associated Infections Among Neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Sep 2;25(9):772–7.
14. Christine A. Gleason & Sandra E Juul. *Avery's Diseases of the Newborn* (2018, Elsevier). 2018.
15. Karen Marcdante & Robert M. Kliegman & Abigail M. Schuh. *2023 Nelson Essentials of Pediatrics* 9th edition. 2022.
16. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 May;100(3):F257–63.
17. Shane A, Stoll B. Recent Developments and Current Issues in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Bacterial and Fungal Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol*. 2013 Jan 7;30(02):131–42.

18. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, Narli N, Ozlu F, Serdemir Y, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *J Paediatr Child Health*. 2010 Jun;46(6):337–42.
19. Turkish Neonatal Society, Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr*. 52(1):50–7.
20. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol*. 2015 Mar;42(1):1–16, vii.
21. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 Jan 1;96(1):F9–14.
22. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants from Singleton and Multiple-Gestation Births. *J Pediatr*. 2013 Jun;162(6):1120-1124.e1.
23. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002 Aug 1;110(2):285–91.
24. Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control*. 2007 Apr;35(3):177–82.
25. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1039–51.

26. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013 Dec; 41(12):1148–66.
27. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004 May; 113(5):1181–6.
28. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Anttila A, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013 Apr; 41(4):286–300.
29. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010 Sep 1;126(3):443–56.
30. Zhao XP, Wei Z, Li XF, Song YY, Zhang TY, Liang H. Incidence of late-onset sepsis in very low birth weight and extremely low birth weight infants and risk factors for late-onset sepsis. *Chin J Contemp Pediatr*. 2017;19(11):1129–33.
31. Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, Brady MT, Levine GL, Jarvis WR. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. *Am J Infect Control*. 2001; 29(3):152–7.
32. Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gastmeier P. Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. *J Hosp Infect*. 2008 Mar; 68(3):214–21.
33. Patrick SW, Kawai AT, Kleinman K, Jin R, Vaz L, Gay C, et al. Health care-associated infections among critically ill children in the US, 2007-2012. *Pediatrics*. 2014; 134(4):705–12.

34. Foglia EE, Lorch SA. Clinical Predictors of Urinary Tract Infection in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Neonatal Perinatal Med.* 2012; 5(4):327–33.
35. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(4):302–8.
36. Coffin SE, Klieger SB, Duggan C, Huskins WC, Milstone AM, Potter-Bynoe G, et al. Central line-associated bloodstream infections in neonates with gastrointestinal conditions: developing a candidate definition for mucosal barrier injury bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Nov;35(11):1391–9.
37. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, et al. Bloodstream infections in very low birth weight infants with intestinal failure. *J Pediatr.* 2012;160(1).
38. Garland JS. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in neonates. *Clin Perinatol.* 2010 Sep;37(3):629–43.
39. Sole M lou, Poalillo FE, Byers JF, Ludy JE. Bacterial growth in secretions and on suctioning equipment of orally intubated patients: a pilot study. *Am J Crit Care.* 2002 Mar;11(2):141–9.
40. Farhath S, He Z, Nakhla T, Saslow J, Soundar S, Camacho J, et al. Pepsin, a marker of gastric contents, is increased in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2008 Feb;121(2)e253-9.
41. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RF, Butler JC, McNeil MM. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994 Sep;15(9):587–627.
42. Aly H, Badawy M, El-Kholy A, Nabil R, Mohamed A. Randomized, controlled trial on tracheal colonization of ventilated infants: can gravity prevent ventilator-associated pneumonia? *Pediatrics.* 2008;122(4):770–4.

43. Hentschel J, Brüngger B, Stüdi K, Mühlemann K. Prospective surveillance of nosocomial infections in a Swiss NICU: low risk of pneumonia on nasal continuous positive airway pressure? *Infection*. 2005 Oct;33(5–6):350–5.
44. Graham PL, Begg MD, Larson E, Della-Latta P, Allen A, Saiman L. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(2):113–7.
45. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol*. 2015 Mar 1;42(1):1–16.
46. Ainsworth S, Mcguire W. Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 6;2015(10):CD004219.
47. Yumani DFJ, van den Dungen FAM, van Weissenbruch MM. Incidence and risk factors for catheter-associated bloodstream infections in neonatal intensive care. *Acta Paediatr*. 2013;102(7)e293-8.
48. Smith PB, Benjamin DK, Cotten CM, Schultz E, Guo R, Nowell L, et al. Is an increased dwell time of a peripherally inserted catheter associated with an increased risk of bloodstream infection in infants? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Aug;29(8):749–53.
49. Greenberg RG, Cochran KM, Smith PB, Edson BS, Schulman J, Lee HC, et al. Effect of Catheter Dwell Time on Risk of Central Line-Associated Bloodstream Infection in Infants. *Pediatrics*. 2015 Dec 1;136(6):1080–6.
50. Verstraete EH, Blot K, Mahieu L, Vogelaers D, Blot S. Prediction models for neonatal health care-associated sepsis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015 Apr 1;135(4):e1002–14.
51. Smith A, Saiman L, Zhou J, Della-Latta P, Jia H, Graham PL. Concordance of Gastrointestinal Tract Colonization and

- Subsequent Bloodstream Infections With Gram-negative Bacilli in Very Low Birth Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(9):831–5.
52. Robert J, Fridkin SK, Blumberg HM, Anderson B, White N, Ray SM, et al. The influence of the composition of the nursing staff on primary bloodstream infection rates in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Jan;21(1):12–7.
53. Bizzarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, Dembry LM, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Neonatal sepsis 2004-2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr*. 2015 May 1;166(5):1193–9.
54. Tsai MH, Wu IH, Lee CW, Chu SM, Lien R, Huang HR, et al. Neonatal gram-negative bacillary late-onset sepsis: A case-control-control study on a prospectively collected database of 5,233 admissions. *Am J Infect Control*. 2016 Feb 1 ;44(2):146–53.
55. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS. Risk Factors and Outcomes of Late-Onset Bacterial Sepsis in Preterm Neonates Born at. *Am J Perinatol*. 2015 Dec 8;32(7):675–82.
56. Carey AJ, Della-Latta P, Huard R, Wu F, Graham PL, Carp D, et al. Changes in the molecular epidemiological characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Jun;31(6):613–9.
57. Otto M. Virulence factors of the coagulase-negative staphylococci. *Front Biosci*. 2004;9:841–63.
58. Brodie SB, Sands KE, Gray JE, Parker RA, Goldmann DA, Davis RB, et al. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(1):56–65.
59. Garland JS, Alex CP, Henrickson KJ, McAuliffe TL, Maki DG. A vancomycin-heparin lock solution for prevention of

- nosocomial bloodstream infection in critically ill neonates with peripherally inserted central venous catheters: a prospective, randomized trial. *Pediatrics*. 2005 ;116(2)e:198-205.
60. Blanchard AC, Quach C, Autmizguine J. Staphylococcal infections in infants: updates and current challenges. *Clin Perinatol*. 2015 Mar 1;42(1):119–32.
 61. Dolapo O, Dhanireddy R, Talati AJ. Trends of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in a neonatal intensive care unit from 2000-2009. *BMC Pediatr*. 2014 May 9;14(1):121. /
 62. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Fowler VG, Wade KC, Alexander BD, Worley G, et al. Mortality and neurodevelopmental outcome after *Staphylococcus aureus* bacteremia in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(12):1159–61.
 63. Mascini EM, Bonten MJM. Vancomycin-resistant enterococci: consequences for therapy and infection control. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11 Suppl 4(4):43–56.
 64. Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4)e:865-73.
 65. Benjamin DK, Hudak ML, Duara S, Randolph DA, Bidegain M, Mundakel GT, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 May 7;311(17):1742–9.
 66. Manzoni P, Arisio R, Mostert M, Leonessa M, Farina D, Latino MA, et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics*. 2006 Jan; 117(1)e:22-32.
 67. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2483–95.

68. Gomella TL, Eyal FG (Fabien G, Bany-Mohammed F. Gomella's NeonatologyGomella's neonatology : management, procedures, on-call problems, diseases, and drugsy 8th Ed.
69. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005 Jan;6(1):2–8.
70. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun; 36(5):309–32.
71. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128–40.
72. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Eur J Pediatr*. 1982 Jul;138(4):331–7.
73. Polin RA, Papile LA, Baley JE, Bhutani VK, Carlo WA, Cummings J, et al. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2012 May 1;129(5):1006–15.
74. Hornik CP, Becker KC, Benjamin DK, Li J, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Aug;31(8):803–7.
75. Manzoni P. Hematologic Aspects of Early and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Clin Perinatol*. 2015 Sep 1;42(3):587–95.
76. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448–54.
77. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):170–8.

78. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 May;89(3):F229-35
79. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2010;37(2):421–38.
80. Raynor LL, Saucerman JJ, Akinola MO, Lake DE, Moorman JR, Fairchild KD. Cytokine screening identifies NICU patients with Gram-negative bacteremia. *Pediatr Res.* 2012 Mar;71(3):261–6.
81. Christopher Wilson, Victor Nizet, Yvonne Maldonado, Jack Remington, Jerome Klein. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 8th ed. Elsevier; 2014.
82. 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 Dec 7;451(Pt A):71–7.
83. Tzialla C, Borghesi A, Serra G, Stronati M, Corsello G. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr.* 2015 Apr 1;41(1):27.
84. Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Int J Pediatr.* 2011;2011:1–9.
85. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004 Nov 1;39(9):1267–84.
86. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. *Red Book (2015).* 30th ed. American Academy of Pediatrics; 2015.
87. Cordero L, Ayers LW. Duration of empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003 Sep;24(9):662–6.

88. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr.* 2014 Nov 1;168(11):1063–9.
89. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 29 ;1(1)CD001239.
90. Carr R, Modi N, Doré CJ. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003 Jul 21;
91. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(3)cd004205.
92. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole Prophylaxis against Fungal Colonization and Infection in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine.* 2001 Dec 6;345(23):1660–6.
93. Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Jul;20(3):409–25.
94. Donovan EF, Sparling K, Lake MR, Narendran V, Schibler K, Haberman B, et al. The investment case for preventing NICU-associated infections. *Am J Perinatol.* 2013;30(3):179–84.
95. Russell AB, Sharland M, Heath PT. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 Mar;97(2)F:141-6.
96. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr Opin Microbiol.* 2015 Oct 1;27:51–6.
97. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe.* 2015 May 13;17(5):553–64.

98. Sherman MP, Zaghouani H, Niklas V. Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis. *Pediatr Res*. 2015 Jan 10;77(1–2):127–35.
99. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Dec;23(12 Suppl):S3–40.
100. Allegranzi B, Storr J, Dziekan G, Leotsakos A, Donaldson L, Pittet D. The First Global Patient Safety Challenge “Clean Care is Safer Care”: from launch to current progress and achievements1 1 On behalf of the World Health Organization (WHO) Global Patient Safety Challenge (Lead, Professor D Pittet), World Alliance for Patient Safety, WHO Headquarters, Geneva, Switzerland. *Journal of Hospital Infection*. 2007 Jun;65(SUPPL. 2):115–23.
101. Kaufman DA, Blackman A, Conaway MR, Sinkin RA. Nonsterile glove use in addition to hand hygiene to prevent late-onset infection in preterm infants: randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014 Oct 1;168(10):909–16.
102. Janota J, Šebková S, Višňovská M, Kudláčková J, Hamplová D, Zach J. Hand hygiene with alcohol hand rub and gloves reduces the incidence of late onset sepsis in preterm neonates. *Acta Paediatr*. 2014 Oct 1;103(10):1053–6.
103. Darmstadt GL, Dinulos JG. Neonatal skin care. *Pediatr Clin North Am*. 2000 Aug;47(4):757–82.
104. Benjamin DK, Miller W, Garges H, Benjamin DK, McKinney RE, Cotton M, et al. Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line. *Pediatrics*. 2001;107(6):1272–6.
105. Türk Neonatoloji Derneği. Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi 2021 Güncellemesi. 2021.

106. Bedir Demirdağ T, Koç E, Tezer H, Oğuz S, Satar M, Sağlam Ö, et al. The prevalence and diagnostic criteria of health-care associated infections in neonatal intensive care units in Turkey: A multicenter point- prevalence study. *Pediatr Neonatol*. 2021 Mar 1;62(2):208–17.
107. Djordjevic ZM, Markovic-Denic L, Folic MM, Igrutinovic Z, Jankovic SM. Health care–acquired infections in neonatal intensive care units: Risk factors and etiology. *Am J Infect Control*. 2015 Jan;43(1):86–8.
108. Gowda H, Norton R, White A, Kandasamy Y. Late-onset Neonatal Sepsis-A 10-year Review From North Queensland, Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Sep 1;36(9):883–8.
109. Song WS, Park HW, Oh MY, Jo JY, Kim CY, Lee JJ, et al. Neonatal sepsis-causing bacterial pathogens and outcome of trends of their antimicrobial susceptibility a 20-year period at a neonatal intensive care unit. *Clin Exp Pediatr*. 2022 Jul 1;65(7):350–7.
110. Yilmaz NO, Agus N, Helvaci M, Kose S, Ozer E, Sahbudak Z. Change in Pathogens Causing Late-onset Sepsis in Neonatal Intensive Care Unit in Izmir, Turkey. *Iran J Pediatr*. 2010 Dec;20(4):451–8.
111. Haque KN, Khan MA, Kerry S, Stephenson J, Woods G. Pattern of culture-proven neonatal sepsis in a district general hospital in the United Kingdom. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Sep;25(9):759–64.
112. Wang J, Zhang H, Yan J, Zhang T. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance of bacterial pathogens in neonatal sepsis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022 Mar 4;35(5):861–70.
113. Mutlu M, Aslan Y, Aktürk Acar F, Kader Ş, Bayramoğlu G, Yılmaz G. Changing trend of microbiologic profile and antibiotic susceptibility of the microorganisms isolated in the

- neonatal nosocomial sepsis: a 14 years analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Nov 1;33(21):3658–65.
114. Li X, Ding X, Shi P, Zhu Y, Huang Y, Li Q, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Medicine.* 2019;98(12):e14686.
 115. Størdal EH, Solevåg AL, Bjørnholt JV, Rønnestad A, Stensvold HJ. Sepsis treatment options identified by 10-year study of microbial isolates and antibiotic susceptibility in a level-four neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.* 2022 Mar 25;111(3):519–26.
 116. Pan T, Zhu Q, Li P, Hua J, Feng X. Late-onset neonatal sepsis in Suzhou, China. *BMC Pediatr.* 2020 Dec 29;20(1):261.
 117. Afonso EDP, Blot S. Effect of gestational age on the epidemiology of late-onset sepsis in neonatal intensive care units - a review. Vol. 15, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 917–24.
 118. Ramasethu J. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017 Dec 13;3(1):5.