

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

YENİDOĞAN SEPSİSİNİN ERKEN TANISINDA
ÖNEMLİ YERİ OLAN LABORATUVAR
YÖNTEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Doktor CENGİZ SANDIKLI
UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR - 1989

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphane

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ VE AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	4
Etyoloji	4
Epidemiyoloji	6
Patogenez	8
Yenidoğanın immün sistemi	10
-Kompleman	10
-Fagositik sistem	10
-Hümmoral ve opsonik yetersizlik	12
-T lenfosit fonksiyonları	14
-B lenfosit fonksiyonları	14
-Fibronektin	14
Tanı	19
MATERYAL VE YÖNTEMLER	33
BULGULAR	38
TARTIŞMA	54
SONUÇLAR	62
ÖZET	65
KAYNAKLAR	66

GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan sepsisi, ilerleyen teknoloji, yeni antibiyotik ve tedavi yöntemlerine karşın, yüksek mortalite ve morbiditesi sebebiyle yenidoğan bebeklerin önemli bir sorunudur. Prenatal, natal ve postnatal dönemlerde bebeğe, anneye ve çevreye ait birçok faktör insidansı ve prognozu etkilemektedir. Genel insidans 1000 canlı doğumda 1-10 arasında iken, prematüre bebeklerde bu oran 250 canlı doğumda 1'dir. (1-5). Yenidoğan sepsisinde genel mortalite oranı %25-75 olup, erken sepsiste bu oran %90'a kadar çıkmaktadır (2-5). Bu oranlar merkezden merkeze predispozan faktörlere göre değişiklik göstermektedir (1-5).

Yenidoğan sepsisinin klinik bulguları nonspesifiktir ve birçok hastalıkla karışır. Bu nedenle birçok hastaya, klinik tablosuna bakılarak yanlışlıkla sepsis tanısı veya sepsisi olan birçok hastaya başka tanıları konmakta, yanlış ve bazan zararlı tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir. Kesin sepsis tanısı infeksiyonun klinik bulguları yanında etken patojenin kandan üretilmesi ile konur. Fakat kültür sonuçlarının geç alınması, kontaminasyon veya verilen antibiyotikler nedeniyle üreme olmaması tanıyı geciktirmekte ve kan kültüründe üreme olmadığında sepsis tanısını destekleyecek ek laboratuvar bulgularına ihtiyaç duyulmaktadır. Erken tanı, erken ve uygun tedavi, mortalite ve morbidite üzerinde olumlu yönde etki etmektedir. Fakat erken tanı genellikle kliniğe dayanmaktadır. Bu nedenle, neonatal sepsiste erken tanı kriteri olarak buffy coat yayma, beyaz küre, absölü nötrofil ve immatür nötrofil sayısı, immatür/total nötrofil oranı, trombosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum C-Reaktif Protein ve haptoglobulin düzeyi gibi birçok test teknikleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır (2,5).

Yenidoğan sepsisi, Anadolu Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi Yenidoğan Servisinde, 1983-1988 yılları arasında ölüm nedenleri sıralamasında solunum sistemi hastalıklarından sonra 2. nedendir (6). Sepsis tanısı almış bebeklerde mortalite

oranının yüksek olması nedeniyle erken tanı ve tedavi önem kazanmaktadır (7).

Biz de, bu önemli sorunun klinik bulgular yanında, daha doğru ve erken tanımlanmasına yönelik, uygulaması kolay, ucuz ve hızla sonuçlanabilecek testler olarak, buffy coat yayma, beyaz küre, absolu nötrofil ve immatür nötrofil sayımı, immatür/total nötrofil oranı (I/T), trombosit sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C- reaktif protein (CRP), ve serum haptoglobin seviyelerini, yenidoğan sepsisinin erken tanısında tek tek ve birlikte taşıdıkları önem ve değerliliklerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Yenidoğan sepsisi, hayatın ilk 28 günü içinde yenidoğan bebeklerde görülen ve infeksiyonun sistemik bulguları ile birlikte, patojen bakterilerin özellikle kanda gösterildiği klinik bir sendromdur (1,2). 32 gebelik haftasından küçük prematürelde, bebekler bir aylıktan büyük olsalar bile gelişebilecek infeksiyonlar, neonatal sepsis oluşturabilirler (1). Sepsis tanımı, hastada infeksiyonun klinik bulgularının varlığı ile geçici bakteriyemiden ayrılabilir (2).

Yenidoğanda sepsis insidansı merkezden merkeze farklılıklar göstermektedir. Görülme sıklığı, yaklaşık 1000 canlı doğumda 1-10 oranında bildirilmektedir (2-5). Fakat bu oran, prematür bebeklerde 250 canlı doğumda 1 olarak belirtilmiştir (2). Ülkemizde prenatal bakımın yetersiz oluşu, doğumların çoğunun uygunsuz ortamlarda ve sağlık personeli olmadan yapılması, postnatal bakım ve besleme bilgisinin yetersiz oluşu nedeniyle, yenidoğan sepsis insidansının çok daha yüksek olduğunu söylemek mümkündür (8,9).

Yenidoğan sepsisinde mortalite, kliniğin erken veya geç başlamasına göre değişmektedir. Doğumdan sonra ilk 1 hafta içinde saptanan infeksiyonlarda sepsis gelişme oranı yüksek olup mortalite oranları ise %40-90 arasında değişmektedir (2,4). İlk 7-10 günden sonra gelişen infeksiyonlar lokalize olabilir ve %25-30 oranında meninkslere yayılabilir. Sepsiste genel mortalite %20-75 gibi yüksek orandadır (3).

ETYOLOJİ

Yenidoğanda sepsis nedeni olarak en sık tesbit edilen mikroorganizmalar, yıllara ve bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletlerinde, yaklaşık her 10 yılda bir yenidoğan sepsis etkenlerinin görülme sıklıkları değişiklik göstermiştir. 1940'lı yıllardan önce, özellikle Beta Hemolitik Streptokok olmak üzere, A grubu Streptokoklar, 1940-1950'li yıllarda özellikle E.Coli olmak üzere gram negatif organizmalar, 1950-1960'lı yıllarda Stafilokoklar ilk sırayı alırken, 1970'li yıllardan bu yana

grup B Streptokoklar ilk sıraya çıkmıştır (2,4,5).

Freedman ve arkadaşları (10) Yale New Haven Hastanesinde yaptıkları bir çalışmada, 1966-1978 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen organizma sıralamasında önceleri E.Coli ilk sırada iken, 1970'lerde grup B Streptokokların ilk sıraya yükseldiğini bildirmişlerdir (Tablo-1).

TABLO-I: YALE NEW HAVEN HASTANESİNDE 1966-1978 YILLARI ARASINDA SEPSİSLİ YENİDOĞAN BEBEKLERİN KAN KÜLTÜRLERİNDE SAPTANAN BAKTERİLER (*)

MİKROORGANİZMALAR	1966-69	1970-73	1974-78	TOPLAM
BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK				117
A grubu	1	1	-	
B grubu	7	26	64	
D grubu				
-Enterokok	2	4	7	
-Non-enterokok	-	-	4	
Grubu bilinmeyen	-	-	1	
E. coli	34	37	51	122
KLEBSİELLA-ENTEROBAKTER.	36	4	16	56
STAPHILACOCCLUS AUREUS.	1	11	12	24
HEMOPHILUS SUŞLARI	-	3	8	11
PSEUDOMONAS SUŞLARI.	5	4	-	9
MİKS	5	4	6	15
DİĞER.	5	7	18	30
T O P L A M	96	101	187	384

(*) 10. kaynaktır.

Aynı çalışmada, ilk 48 saatte izole edilen organizmaların %41'ini grup B Streptokoklar oluştururken, %26 ile Escherichia coli'nin ikinci sırayı aldığı görülmektedir. Yenidoğan erken sepsisinde üçte iki vakada grup B Streptokoklar ve E.Coli etkindir (3-5). Ülkemizde ise gram negatif organizmalar en sık görülen etkenlerdir (11-13). Bu organizmalar dışında, Listeria monocytogenes, Staphilococcus aureus, Klebsiella ve Enterobakter suşları, grup D Streptokoklar ve Pseudomonas auregenosa'da neonatal sepsiste sıklıkla saptanırlar (3). Streptococcus pneumonia, Neisseria meningitis ve Hemophilus influenza nadiren sepsis etkeni olarak bildirilmektedir (3,5).

Yenidoğan sepsisinde menenjitin geliştiği durumlarda, E. coli'nin %80'nin üzerinde etken olduğu belirtilmiştir (4).

EPİDEMİYOLOJİ

Yenidoğan sepsisi, erkek bebeklerde kızlara göre 2 kat fazla görülmektedir. En yüksek erkek/kız oranı gram negatif bakterilerin etken olduğu sepsis olgularında bildirilmektedir. Bu cinsiyet farkının genetik bir özellikten kaynaklandığı, kızlarda 2 X kromozomuna karşılık erkeklerde 1 X kromozomu bulunmasıyla ilişkili olduğu sanılmaktadır (4).

E.Coli, grup B Streptokok (GBS) ve Listeria monositogenez (LM) için majör kaynak gastrointestinal sistemdir. Asemptomatik gebe kadınların %5-30'unda rektum ve vajenden GBS izole edilmiştir. Vajenlerinde GBS bulunan kadınların asemptomatik cinsel eşlerinde %63 oranında bu organizma bulunmuştur (3). GBS taşıyıcısı olan annelerle bebekleri arasındaki bakteriyi taşımaları konusunda birçok araştırma yapılmıştır. Douglas ve arkadaşlarının (14) çalışmasında 600 annenin 130'unda (%21.7) GBS taşıyıcılığı bulunmuştur. Kültürü alınan 108 bebeğin 61'inde (%56.5) GBS saptanmıştır. GBS taşıyıcısı bebeklerin %51.9'unda rektal, %31.5 nazofarinks ve %23.1 göbek kültüründe GBS bulunmuştur. Bu çalışmada, vajinal-nazofarinks ve umbilikal bulaşma arasında zayıf bir korelasyon bulunurken, vajinal rektal bulaşma arasında kuvvetli bir ilişki gözlenmiştir. Yine bu çalışmada, GBS için taşıyıcı olan 61 bebeğin 3'ünde hastalık gelişmiş ve bu 3 bebeğin 2'sinde annede ve bebekte yüksek sayıda bakteri kolonisi saptanmıştır.

Davis ve arkadaşları (15) 70 anne ve bebek ikilisinde GBS'nin vertikal geçişini araştırmışlar ve taşıyıcı olan bulunan 13 bebeğin 8'inde anne ile aynı serotipte mikroorganizmayı bulmuşlardır. Anthony ve arkadaşları (16) intrapartum taşıyıcı olan annelerdeki bakteri miktarı ile bebekteki GBS taşıyıcılığı arasında doğru orantılı bir ilişki tesbit etmişlerdir.

GBS taşıyıcısı annelerden doğan bebeklerin %50-75 oranında ilk 72 saatte annelerinin serotipinde organizma için taşıyıcı olduğu ve bu bebeklerinde %1-2'sinde invazif hastalık olduğu bulunmuştur (3). Yapılan çalışmalarda GBS'nin genellikle bebeğe vertikal yolla geçtiği, daha az olarak ta horizontal olarak bakım personelinden geçtiği bulunmuştur (3).

GBS'lar gibi E.Coli için de bebeğe geçiş mekanizması ve taşıyıcılık konusunda çalışmalar yapılmıştır. Sarff ve

arkadaşları (17) yaptıkları çalışmada E.Coli K1 suşunun termdeki bebeklerde daha çok vertikal geçerken, prematüre bebeklerde ise bakım personelinden horizontal olarak geçtiğini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar, sağlıklı bebeklerde rektal E.Coli K1 taşıyıcılık oranını %7-38 (ortalama %19) olarak bulmuşlardır. Hastane personeline %50 oranında E.Coli K1 bulunmuş ve bakıcı ile bebek arasında aynı serotip oranını 13/20 olarak tesbit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada annelerin %44'ünde, bebeklerin %36'sında E.Coli K1 rektal kolonizasyonu ve K1 pozitif annelerden doğan bebeklerin %23'ünde, K1 negatif annelerden doğan bebeklerin %11'inde taşıyıcılık bulmuşlar, ayrıca 51 anne bebek çiftinde yaptıkları çalışmada %88 oranında aynı O ve H serotipinde E.Coli K1 saptamışlardır. E.Coli K1 için 1000 canlı doğumda 200-300 bebekte taşıyıcılık 1000 canlı doğumda 1 ve taşıyıcı bebeklerde de 200-300 bebekte 1 hastalık oluştuğu belirtilmektedir (5).

Listeria monocytogenes (LM) epidemiyolojisi çok açık değildir. LM için hayvanlar geniş bir kaynaktır. Buna rağmen hayvandan insana geçiş nadirdir. Yapılan birkaç geniş çalışmada, çok az gebe kadında LM bulunmuş ve sağlıklı prematüre ve termdeki bebeklerle, ölü doğumlarda nadiren kültürde üretilenmiştir (5). Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesinde Akşit'in (18) yaptığı çalışmada, erken ve ölü doğum öyküsü olan annelerin vajen kültürlerinde %1.8 ve düşük öyküsü olanlarda %3.4 oranında LM bulunmuş, kobay ve fluoresan çalışmaları ile de gösterilmiştir. LM için asemptomatik taşıyıcılık nadirdir. Gebe ve gebe olmayan kadınların %1-30'unda rektumda LM bulunmuştur (5). Enfekte veya taşıyıcı anneden bebeğe transplasental veya asenden yolla geçiş olabilir (19).

Stafilokoklar, yenidoğan sepsisinin diğer önemli bir etkenidir. Philadelphia çocuk hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 1984'ün ilk 9 ayında *Staphilococcus epidermitis* ve *aureus* en sık etkenler olarak bildirilmiştir (20). İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Yenidoğan Ünitesinde, *Staphilococcus epidermitis* sepsiste en sık etkenler olarak belirtilmiştir (7). *Staph. aureus* nozokomiyal enfeksiyonlarda en sık rapor edilen organizmadır (21). Rebolli ve arkadaşları

(21) 26 yenidoğan bebekte yaptıkları çalışmada, metisilin rezistan Staph. aureus'u solunum yollarından %33, nazofarinksden %12, gastrointestinal yoldan %12, gözden %8, kandan %6 ve kateterden, yaralardan ve göbekten %29 oranında saptamışlardır. Bu araştırmacılar, çok düşük doğum ağırlığını önemli bir risk faktörü olarak bildirmişlerdir. Kandan, yaralardan ve idrardan üretildiğinde sıklıkla kontaminasyon olarak değerlendirilen koagülaz negatif Stafilokokların da yenidoğanda sepsis etkeni olabileceğini ve dikkat edilmesini Munson ve arkadaşları (22) belirtmişlerdir.

Stafilokoklardan başka Pseudomonas aureginosa, Candida albicans, Serratia marcescens ve multipl rezistan gram negatif enterik basiller diğer nozokomiyal sepsis etkenleri olarak bildirilmektedir (1-5,20-22).

PATOGENEZ

Maternal çevre, perinatal dönemde bebeğe ve anneye uygulanan işlemler, konakçı faktörleri ile patojen organizmanın virulansı neonatal sepsisin patogeneğinde rol oynarlar. İdrar yolu infeksiyonu, doğum öncesi 2 hafta içinde koitus, internal monitör araçları, erken membran rüptürü (EMR) gibi amnion mayinin infeksiyonuna yol açan etkenlerle, prematür doğum ve patojen organizmaya karşı antikor eksikliği bunlardan bazılarıdır. Amniyon sıvısı infekte kadından doğan bebekte infeksiyon riski %1-5'dir. 34 haftadan küçük ve 24 saatten uzun EMR durumlarında infeksiyon riski çok yükselmektedir. Amniyon sıvısının antibakteriyel aktivitesi ilk defa intrauterin 20.nci haftada görülür ve bundan sonra giderek artar. İnfekte amniyon sıvısının bebek tarafından aspirasyonu hyalen membranla komplike olmuş erken başlangıçlı bir bakteriyel pnömoniye neden olur ve bu durumda gelişecek klinik tabloyu prematürelere tip I respiratuvar distres sendromundan (RDS) ayırmak güçtür (3).

Yenidoğan bebeğe yapılan destekleyici tedavi sırasında kullanılan araçlarla fırsatçı organizmalar infeksiyona neden olurlar. Bergovist ve arkadaşları (23) perinatal risk faktörlerinin neonatal sepsiste önemli olduğunu, gebelikte ve doğumda oluşan komplikasyonlarda GBS, invaziv işlemler ve neonatal hastalık durumunda Stafilokoklar ve uygulanan cerrahi işlemlerle gram negatif mikroorganizmaların daha sıklıkla

sepsis oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bennet ve arkadaşları (24), son yıllarda perinatal risk faktörlerinin değişmeler gösterdiğini, sezaryan doğumların %14'den %36'ya, 1500 gramdan küçük doğumların %11'den %23'e hyalen membran hastalığının (HMD) %13'den %29'a ve mekanik ventilasyon uygulamasının %13'den % 31'e yükseldiğini, buna karşılık göbek arter kateterizasyon işleminin %41'den % 15'e azaldığını belirtmişlerdir. Yine Bennet ve arkadaşları (25) yaptıkları bir başka çalışmada, önceden antibiyotik kullanımının etyolojik etken açısından önemli olduğunu, önceden antibiyotik kullanılmayan bebeklerde Staph aureus ve GBS gibi gram pozitif organizmaların ve kullanılan bebeklerde %85 oranında gram negatif basillerin özellikle Klebsiella/Enterobakter vb. gibi mikroorganizmaların etken olduklarını bulmuşlardır. Macfarlane (26) neonatal sepsisli 25 bebekten 16'sında prematürelilik, EMR, RDS vb. gibi predispozan faktörler saptamışlardır.

GBS'a karşı tip spesifik antikörlerin koruyuculuğu ilk defa farelerde gösterildikten sonra, benzer şekilde spesifik K1 antikörlerinin E.Coli K1 infeksiyonuna karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (27). Baker ve Kasper (28) GBS tip spesifik antikörlerin hasta bebek ve annelerinde, sağlıklı bebeklere göre daha düşük olduğunu ve hastalıkla antikör eksikliği arasında kuvvetli bir korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuca göre, annede yeterli antikör varlığı ve antikörlerin plental geçişi bebeği infeksiyondan korumaktadır.

Yenidoğan sepsisinde patojen mikroorganizmanın virulansı ve invazyon yeteneği önemli rol oynar. Bakteriyel patojenlerin, meninkslere kan yoluyla yayılımı mikroorganizmaların virulansında rol oynayan bazı yüzey yapılarıyla ilgilidir. Menenjitlerin yaklaşık %75'inde etken olan E.Coli, GBS ve LM'in meninkslere yayılımında bazı yüzey antijenleri önemli rol oynar ve bu bakterilerin belirli suşları (GBS tip III, E.Coli K1 ve LM tip IV gibi) bu antijenleri taşırlar. K1 polisakkariti bir sialik asit homopolimeridir. K1 suşları normal yetişkin polimorfonükleer lökositleri (PMNL) ile fagositoza dirençlidir ve alternatif kompleman yolunu aktive etmez. E.Coli'nin kandan geç temizlenmesi çoğalmasına zaman tanır ve meningeal invazyona neden olur. Meningeal invazyon için 1000 koloni/ml

sayıya ulaşılması gerekir ve kandan geç temizlenme bu sayıya ulaşılmasını sağlar. E.coli'nin K1 antijeninin konsantrasyonu ve kalıcılığı, klinik bulguların ciddiyeti ile direk korelasyon gösterir. GBS tip III kapsüller polisakkariti de sialik asit içerir ve normal yetişkin serumu ile opsonizasyona direnci ve alterne kompleman yolunun aktivasyon derecesini belirler. Sistemik hastalıklı bebeklerin kanında GBS antijeni varlığı, istatistiksel olarak mortalitenin önemli bir göstergesidir (3)

YENİDOĞANIN İMMÜN SİSTEMİ

Yenidoğanın spesifik ve nonspesifik immün mekanizmaları yetersizdir. Nonspesifik immün mekanizmalar kompleman ve fagositik sistem, spesifik immün mekanizmalar T ve B lenfosit işlevlerini içerir (29,30)

KOMPLEMAN

Kompleman (C), opsonizasyon ve kemotaktik faktörleri oluşturan ve uygun durumlarda hücre membranlarının lizisi için aktive olan, bir dizi plazma proteininden oluşur. Klasik yolun en basit aktivasyon indeksi CH50 titrelerinin ölçümüdür (31). Termdeki bebeklerde CH50 titreleri yetişkin aktivitesinin yaklaşık %50'si kadardır (32). Ayrıca kompleman bağımlı opsonik aktivite ve kemotaktik aktivite yenidoğanlarda düşüktür. Alternatif kompleman yolunun aktivasyonu faktör B'nin azalmasına sekonder olarak yetersiz kalmaktadır (31,32). C3'ün ortalama kord seviyesi annenin yarısı kadardır. C1q, C2, C3, C4, C5, faktör B (C3PA), properdin ve total hemolitik kompleman neonatal periodta düşüktür. C3 seviyeleri 6 aylıkken yetişkin seviyelerine ulaşır. Bakteriyel ürünlerin fagositozu C komponentlerinin yapımını arttırır. Bu yüzden doğumdan sonra C sentezinin artmasında antijen stimülasyonunun rolü vardır.(29)

FAGOSİTİK SİSTEM

Tavşanlarda ve maymunlarda akciğer alveol makrofajları sayısı doğumda az olmasına karşılık postnatal dönemde sayı hızla yükselir fakat Hyalen membran hastalığında (HMH) bu yükselme olmaz. İnsanda da durum benzerdir. Bu nedenle akciğerlerin lokal fagositik defansı yetersizdir ve GBS infeksiyonları genellikle akciğerlerden başlar.(33)

Yenidoğanlarda PMNL'lerde:

1- Kemotaktik faktörlere bağlanma azdır.

2- Uyarı durumlarında ve istirahatte yüzeylere yapışma yetersizdir.

3- Kemotaktik faktörlere cevapta agregasyon irreversibldir.

4- Şekil değiştirme kabiliyeti azalmıştır ve invitro küçük deliklerden ve invivo kapiller endotelial hücrelerden migrasyon azalmıştır.

5- Kemotaktik stimüluslara hareket azalmıştır.

6- PMNL deposu prekürsörleri yenidoğanlarda yetişkinlere göre kolayca azalır.(33)

Christensen ve Rothstein (34) yenidoğan sıçanlarda ve bebeklerde myeloid hücrelerin kantitatif eksikliğini ve bakteriyel infeksiyonlara cevabın yetersiz olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacılar, yenidoğan sıçanlarda yetişkinlere göre proliferasyon havuzlarının (coloni forming unit-granülosit makrofaj "CFU-GM") karşılaştırmasında yenidoğanlarda yetişkinlerin %10-20'si kadar olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada yenidoğan sıçanlarda CFU-GM sayıları düşük bulunmasına karşılık, proliferasyon hızları maksimal seviyelerin yaklaşık %75-80'i kadar ve yetişkinlerde ise proliferasyon hızı %25 oranında bulunmuştur. Yine Christensen ve arkadaşları (35) yaptıkları bir başka çalışmada insanlarda da prematüre bebeklerde CFU-GM proliferasyon hızını maksimal seviyelere yakın bulmuşlardır.

Christensen ve arkadaşları (36) bir başka çalışmada, sepsisli 26 yenidoğan bebeğin 20'sinde nötrofil depo havuzunun azaldığını ve nötrofil depo havuzunda azalma olmayan 6 bebeğin hepsinin yaşadığını bildirmişlerdir. Nötrofil havuzu normal olan çocuklardaki nötropeniyi büyük miktarlarda nötrofil marjinasyonuyla açıklamışlardır.

Yenidoğanlarda bakteriyel infeksiyonlarda artan nötrofil kullanımına karşılık, nötrofil depo havuzları henüz uyum sağlayamadığından nötrofil rezervleri hızla tükendiği ve sepsiste mortalite artışına neden olduğu belirtilmiştir (32).

Yenidoğan bebeklerde PMNL sayısı normal olsada fonksiyonlar bozuk olabilir. Shigeoka ve arkadaşları (37) stres altındaki veya infekte bebeklerde (prematürite , tip I RDS, 10 mg/dl üzerinde hiperbilirubinemi, sepsis, EMR vb.gibi) PMNL'lerin metabolik aktivasyonunun, bakterisidal aktivitenin depresyonu

ile birlikte bozulduğunu göstermişlerdir. Yapılan çalışmalarda PMNL'lerde şekil değiştirme, kemotaksis, fagositoz, C3bi reseptörünü algılama, aderens bakteriyel öldürme ve oksidatif metabolizmanın yetersiz olduğu bulunmuştur (37-41). Özellikle Miller (38), çeşitli bakteriyel organizmalar ve antijen antikör komplekslerine karşı, nötrofil cevabında bozukluk olduğunu göstermiştir. Ayrıca yenidoğanda anormal fagositozun PMNL'lerdeki intrensek bir defektten ziyade, azalmış opsonik aktiviteye sekonder olabileceği bildirilmiştir (42). Oksidatif metabolizma hakkında yapılan spesifik çalışmalar süper oksit anyonu ile hidroksil radikallerinin yapımının birbirinden ayrı olabileceği fikrini uyandırmıştır. Ambruso ve arkadaşları (43) yetişkinlerle karşılaştırıldığında yenidoğanlarda hidroksil radikallerinin yapımının az olduğunu, buna karşılık süperoksit yapımının arttığını bulmuşlardır. Ayrıca Shigeoka ve arkadaşları (44) normal veya stres altında olmayan bebeklerle karşılaştırıldığında stresli bebeklerde oksidatif cevapların defektif olduğunu göstermişlerdir. Son yayınlarda Bruce ve arkadaşları (45) neonatal nötrofillerde C3bi reseptörlerinin yüzey membranıyla algılanmasının bozuk olduğu ve bu membran algılama bozukluğunun neonatal PMNL'lerinin anormal aderensinde rol oynadığını bildirmişlerdir. GBS ve streptokokların çoğunu öldürmek için PMNL'lerde oksijen metabolitleri gerekir. GBS hem klinik, hemde laboratuvar çalışmalarında toksik hidroksil radikallerine çok hassastır. Buna karşılık süperoksit anyonuna ve hidrojen peroksida relatif bir rezistans vardır. Bu yüzden hidroksil radikallerindeki azalma mikrobisidal aktivitede defekt oluşturmaktadır. (33)

Ayrıca yenidoğan bebeklerde monositlerin mikrobisidal aktivitesi normalken, kemotaksis fonksiyonu bozuk bulunmuştur (29,31,46). Miller ve arkadaşları (41) monositlerdeki kemotaksis bozukluğunun neonatal lenfositlerin inhibisyonu ile olabileceğini bildirmişlerdir.

HÜMORAL VE OPSONİK YETERSİZLİK

Hümorale immünite, kantitatif immünglobulinler veya opsonik aktivite, hayvanlarda ve insanlarda preterm ve termdeki bebeklerde belirgin şekilde bozuktur. Preterm ve termdeki yenidoğanlar değişik antijenlere karşı zayıf bir reaksiyon

verirler, çünkü doğumda kord immün globulin seviyeleri düşüktür. İntrauterin hayatta plasentadan geçen tek antikor immünglobulin G (IgG) dir. Fakat, bu geçiş 32 gebelik haftasından önce çok azdır ve bu haftadan sonra plasental geçiş artmaktadır. Bu nedenle gebelik haftası küçüldükçe serum IgG seviyeleri düşmekte, gebelik haftası arttıkça serum seviyeleri de artmaktadır. (1,31,33,47,48) 1500 gramdan daha küçük doğum ağırlıklı bebeklerin %33'ü 200 mg/dl'den daha düşük serum IgG seviyelerine sahiptir (32). IgG'nin 4 alt grubu da yenidoğan döneminde düşüktür. Özellikle G2 ve G4 düşüklüğü önemlidir ve pyojenik bakteriyel infeksiyonlara hassasiyeti arttırır. GBS ve E.Coli vb. gibi pyojenik bakterilerin kapsüler polisakkarit antijenlerine karşı opsonizasyonu sağlayan antikorların çoğu IgG2 ve IgM grubundandır (32). G3 ilk ay hızlı bir düşüş gösterirken 3 ayda yetişkin seviyesine ulaşır. G1 sekiz ayda, G2 iki yılda yetişkin seviyesine yükselirken G4 iki yılda erişkin seviyesine erişememektedir (30).

IgM, intrauterin 30 haftadan büyük bebeklerin kanında tesbit edilebilir. Prematüre bebeklerde termdekilerden daha düşüktür ve gebelik haftası küçüldükçe IgM sentezi azalır (30). IgM, ilk defa intrauterin (İU) hayatın 13.ncü haftasında yapılmaya başlar (29). Doğumdan sonra hızla yükselir. İnfekte olmayan bebeklerde bile gastrointestinal floranın antijenik uyarısıyla hızla yükselme olur (30).

IgM çocuk 1 yaşında iken, IgG 5-7 yaşlarında, IgA 10-14 yaşlarında yetişkin seviyesine yükselir (29). IgA nadiren kord kanında bulunur (30). Yenidoğan sepsisi esnasında IgM sentezinde geçici bir artış görülürken bu artış IgG düzeylerinde çok az olarak bildirilmektedir (32). Bir çalışmamızda, sepsisli bebeklerde IgG düzeyleri sepsisli olmayan bebeklere göre anlamlı olarak düşük bulunmasına karşılık IgM düzeylerinde, sepsisli bebeklerde anlamlı olmayan hafif bir yükselme olmuştur (49).

Yenidoğanlarda şiddetli sepsis durumlarında bile tipe spesifik antikor yapılamadığı belirtilmektedir (32). Tipe spesifik antikor yetersizliği infeksiyonlara karşı hassasiyeti arttırmaktadır.

T LENFOSİT FONKSİYONLARI

Fetal T lenfositlerinin (TL) solubl antijenlere cevabı normal değildir. Solubl veya virus antijenleri ile yenidoğan TL'lerinin çoğalmasının stimüle edilemeyeceği gösterilmiştir. Yenidoğan TL'lerinin B lenfositlerine (BL) yardımı yetersiz bulunmuştur. Yenidoğan TL'lerinin target hücreler üzerinde, aynı şekilde kültüre edilmiş yetişkin TL'lerinin yarısı kadar litik aktivite gösterdiği bulunmuştur. (31)

Yenidoğan TL'lerinin deneysel şartlarda yetişkin lenfositlerinin (L) cevabını süprese etmeye eğilimli olduğu görülmüştür (29,31). Yetişkin L'lerinin mitojenlere veya miks L kültürlerine proliferatif cevabının kord kanındaki hücrelerle azaldığı görülmüştür. Kan lenfositleri ile süpresör aktivite intrauterin hayatın 14.ncü haftası gibi erken bir dönemde gösterilebilir ve bu durum 2 yaş sonrasına kadar sürer. Yenidoğan L'lerinin supresyonu, plasentadan geçebilecek maternal L'lere karşı, potansiyel bir defans mekanizması olarak açıklanmaktadır. (31)

B LENFOSİT FONKSİYONLARI

Yenidoğanda antikor cevabının yetersizliği, immünglobulin sekrete eden plazma hücreleri arasında BL'lerinin differansiasyonundaki ve TL ile ilişkili antikor sentezindeki defekte sekonder olduğu belirtilmektedir (32,33).

BL immatüritesinin, yenidoğanın antikor cevabındaki sınırlılığın majör sebebi olabileceği belirtilmektedir (28).

FİBRONEKTİN

Plazma fibronektini, yara iyileşmesinde, fibrin formasyonu ve çözünmesinde, peritoneal makrofajların ve nötrofillerin fagositozunun arttırılmasında, retiküloendotelial sistemde kollajen ürünlerinin, zedelenmiş trombositlerin, immün komplekslerin ve bazı bakterilerin opsonizasyonunda önemli rol oynamaktadır (29,33,50-52). Şokta, travmalardan sonra, ileri devre karsinomalarda, yanıklarda ve sepsiste plazma fibronektin seviyeleri düşer (50-52). Özellikle prematüre bebeklerde olmak üzere yenidoğan döneminde plazma fibronektin seviyeleri yetersizdir. Bu nedenle yenidoğan bebekler infeksiyonlara karşı çok hassastır ve şoka ve vasküler dengesizliğe yatkındır (32,33,50-52).

KLİNİK BULGULAR

Yenidoğan sepsisinin semptom ve bulguları, genellikle

nonspesifiktir ve doktordan önce anneler veya bebeğin bakıcısı tarafından farkedilir. En sık görülen bulgular, ısı değişiklikleri, letarji ve beslenme güçlüğüdür (2,5). Vücut ısısının 37.8 C dereceden yüksek olması genellikle bakteriyel infeksiyonla birlikte (2). Voora ve arkadaşları (53) özellikle 39 C derece üzerindeki vücut ısısında bakteriyel infeksiyon insidansının yüksek olduğunu, ancak 39 C dereceden daha düşük vücut ısılarında bakteriyel infeksiyon yok denilemeyeceğini belirttiler. Radhi ve arkadaşları (54) ilk 3 günde görülen hipotermimin infeksiyondan çok çevre ısısı ile ilgili olduğunu ancak 3 günden sonra hipotermiyle birlikte infeksiyonun sıklıkla bulunduğunu ve genellikle aspirasyona bağlı pnömoninin mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Dagan ve Verodisher (55) ise hipotermimin infeksiyon için bir gösterge olamayacağını fakat hipotermisi olan infekte bebeklerde morbidite ve mortalitenin yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Sepsiste semptom ve bulgular sıklıkla, takipne, siyanoz, kusma diyare veya batında distansiyon vb.gibi tablolar oluşturur ve gastrointestinal ve/veya solunum sistemi hastalığını düşündürebilir. Hepatomegali, sarılık ve peteşi neonatal infeksiyonların klasik bulgularıdır fakat geç dönemde görülürler (2). Klinisyenin güçlüğü, birçok semptomun üst üste gelmesi nedeniyledir. Örneğin, gerçek apne 20 saniyeden uzun süre solunumun durmasıdır, bradikardi ile birlikte ve apne sepsisin ilk belirgin bulgusu olabilir. Birçok metabolik hastalık, santral sinir sistemi hastalıkları veya sağlıklı prematürenin fizyolojik bulguları sepsis ile karışabilir. Nonbakteriyel infeksiyonlar, özellikle Toksoplazmozis, Rubella, Sitomegalo virus, Herpes ve Sifilis (TORCHES grubu) infeksiyonları bakteriyel sepsisi taklit edebilir. İnkübatör bakımındaki bebeklerde çevre ısısı nedeniyle deri ısısı yanılığa düşürebilir. Bu durum, ateş veya hipotermimin belirlenmesini geciktirebileceğinden rektal ısı alınmasının daha uygun olacağı belirtilmektedir. (56)

Yenidoğan sepsisinde klinik bulgular nonspesifik olmakla birlikte aşağıdaki bulguların varlığında neonatal sepsis tanısı düşünülmelidir.(5-56)

1-ANAMNEZ;Düşük doğum ağırlığı, letarji, hasta görünüm, beslenme güçlüğü, amniyotik infeksiyon, erken membran rüptürü (24 saatten uzun süreli EMR), resüsitasyon problemleri (özellikle entübasyon ve göbek kateterizasyonu), üst solunum yollarında kanlı sekresyon (maternal kanın aspirasyonu veya vajinal sekresyonu öncelikle düşündürmelidir), derinin mekonyumla veya gastro intestinal sistem sekresyonları ile boyanması, konjenital anomaliler (idrar yolları, santral sinir sistemi, akciğerler veya kalb), tip I respiratuvar distresden (RDS) iyileşme gibi durumlara dikkat edilmelidir.

2-SANTRAL SİNİR SİSTEMİ BULGULARI; Letarji, hiporefleksi, irregüler solunum, tümörler, konvülsiyonlar veya irritabilite, fontanel kabarıklığı, apne sayılabilir.

3-SOLUNUM SİSTEMİ BULGULARI; Takipne, dispne, siyanoz, apne gibi bulgular görülebilir.

4-GASTROİNTESTİNAL SİSTEM BULGULARI; Abdominal distansiyon, hepatomegali, kusma, diyare, azalmış dışkılama belirlenebilir.

5-HEMATOLOJİK SİSTEM BULGULARI; Sarılık, splenomegali, solukluk, purpura, peteşi, ekimozdur.

6-DOLAŞIM SİSTEMİ BULGULARI; Solukluk, siyanoz, motling, hipotermi, apne, takipne, irregüler solunum, soğuk ıslak deri, hipotansiyon görülebilir. Özellikle 160 atım/dakika üzerinde taşikardinin erken başlangıçlı sepsis için duyarlı bir bulgu olduğu belirtilmiştir (5)

7-GENEL BULGULAR; Ateş veya hipotermi, sklerema, herhangi bir fokal infeksiyon ilişkisi, menenjit, pnömoni, idrar yolları infeksiyonu, omfalit, konjonktivit, deri veya yumuşak doku abseleri, impetigo olabilir. Listeriosiste deride papüler lezyonlar, Pseudomonas'da vasküler lezyonlar, faj grup II Stafilokok infeksiyonunda eksofoliyatif dermatit görülebileceği bilinmelidir (5). Otitis media, septik artrit, osteomyelit, peritonit, vajinit, infekte sefal hematoma birlikte olabilir. Ayrıca sepsiste safra kesesi distansiyonu gelişebileceği ve cerrahi işlem gerektirebileceği bir çalışmada bildirilmiştir (57)

Sepsis erken veya geç sepsis olarak ayrı özelliklere sahip 2 tablo içinde incelenebilir (1,2,5,46,56). Erken başlangıçlı sepsiste sıklıkla doğumda veya birkaç saat içinde bulgular vardır. Birçok bebekte infeksiyon İU başlar ve korioamnionitis ve diğer maternal obstetrik komplikasyonlar birlikte olabilir. Düşük apgar skoruyla, fetal asfiksi olabilir. İnfeksiyonun bebeğe geçişi vertikaldir. İU başlangıçlı sepsiste sıklıkla pnömoni, sirkülatuvar kollaps ve nötropeni vardır (1). Klinik gidiş erken mikrobiyal tedaviye rağmen fatal olabilir. Buna karşılık infeksiyon işaretleri 6-48 saat gecikebilir. Ateş, apneik epizotlar ve gürültülü solunum veya beslenme güçlüğü ve letarji görülebilir. Bu prezantasyon sıklıkla maternal risk faktörü tanımlanmayan termdeki bebeklerde görülür.(1)

GBS'ye bağlı erken sepsis prematüre bebeklerin %65'inde ilk 72 saat içinde görülmektedir. Başlangıç anidir ve fulminan olabilir. Fulminan tabloda primer fokus, akciğerlerde inflemasyon veya menenjit olabilir. Apne, hipotansiyon ve yaygın damar içi pıhtılaşması ile tablo ilerler ve hasta 24 saat içinde ölür. (2,5) Erken başlangıçlı GBS sepsisi ile prematürelerin HMH'ını klinik ve radyolojik olarak ayırmak çok güçtür (2-5,56-60). GBS sepsisinde akciğer grafisinde, hava bronkogramı ve retikülogranüler görünüm hastaların %60'ında saptanabilir (2). Ablow ve arkadaşları (59) GBS sepsisi ile HMD'nin radyolojik olarak ayrılamayacağını, fakat patolojik incelemede sepsiste hyalen membran görülmediğini, sepsiste erken apne, şok, ve daha düşük inspratuvar basınçlı ventilasyona ihtiyaç duyulmasını, ayırıcı klinik özellikler olarak bildirmişlerdir. Menke ve arkadaşları (60) ise yaptıkları çalışmada yine GBS sepsisi ile HMD'nin klinik olarak ayrılamayacağını, 12 saatten uzun EMR'nin GBS'de %33, HMD'da %16 oranında bulunduğunu ayrıca hipotansiyonun GBS'de %56 oranında görülmesine karşılık HMH'da %35 oranında görüldüğünü, apne veya respiratuvar pik insprasyon basıncında fark bulunmadığını, GBS'li hastalarda beyaz kürelerin ilk 24 saatte azalmaya eğilimli olduğunu belirtmişlerdir.

Erken başlangıçlı sepsiste bu ağır klinik tablo sonucunda %40-90 gibi yüksek mortalite vardır (2,4).

Geç başlangıçlı sepsis, doğumdan 5-7 gün sonra oluşur ve 16

haftaya kadar gecikebilir (1,2,5). Geç sepsis termdeki bebeklerde nadirdir ve prematür eylem ve EMR hariç maternal obstetrik komplikasyonlar bulunmaz (1).

Geç sepsiste mikroorganizma bebeğe 3 yolla geçer (1).

1-Doğumda veya daha sonra müköz membranlarda yerleşen patojenin, geç başlangıçlı bir bakteriyemiye yol açması (GBS;Listeria vb.)

2-Bebekten bebeğe bakım personelinin elleriyle nozokomiyal patojenlerin geçişi (Staphilacoccus aureus, Pseudomonas auriginosa vb.)

3-Kontamine materyalden (intravasküler kateter vb.) geçiş (Staphilacoccus epidermitis, Candida albicans vb.)

Geçsepsiste klinik belirtilerin sinsi başladığı ve nonspesifik olduğu sıklıkla menenjit bulunduğu belirtilmektedir (1,2,5,56,58).

Erken sepsise daha çok GBS tip 1a, 1b ve II, Listeria tip 1a, 1b ve E.Coli neden olurken, geç sepsise GBS tip III, Listeria tip IVb ve E.Coli neden olur (2,5,31,56).

GBS ve LM daha önceden sağlıklı bebeklerde görülürken, Staphilacoccus epidermitis, Candida albicans, Pseudomonas auriginosa, Serratia marcescens normal çocukta nadiren infeksiyon nedenidir ve sıklıkla uzun süreli mekanik ventilasyon gerektiren çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda, intravasküler kateter, cerrahi işlemler ve multipl geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan bebeklerde, normal gastro intestinal floranın değişmesi ile bu nonpatojen organizmalar kandan izole edilebilmektedir.(1)

Stafilakokal hastalıkta, dissemine bir hastalık tablosu oluşur. Mastit, fronküloz, süpüratif artrit, osteomyelit, septisemi olur ve lokal infeksiyona sekonder kan yayılımı meydana gelir. Son yıllarda mikroorganizmanın karakterinin değişmesi, yoğun bakım ünitelerindeki gelişmeler, antimikrobiyal yaklaşımlarla faj grup 1 kolonizasyonu ve hastalığı azalmıştır.(5)

Son yıllarda koagülaz pozitif Stafilakok hastalığı bakım ünitelerinde faj grup II organizmalarla olmaktadır. Bu organizmalar bir ekzotoksin (eksfolyatin) yaparlar. Bu madde desmozomlardaki yarılma nedeniyle, granüler hücre tabakasında

intradermal ayrılmaya sebep olur. Klinik olarak büllöz impetigo, toksik epidermal nekrolizis (Ritter hastalığı) ve nonstreptokokal kızıl oluşur. (5)

LM'in 3 tipi yenidoğanda hastalığa neden olur. LM ile yaygın hastalık ilk birkaç günde olabilir. (Granülomatosis infanti septica). Organizma bebeğe transplasental veya vajinal sekresyonun aspirasyonu ile geçebilir ve multipl organ tutulumu meydana gelir. Karakteristik döküntüler sarı pembe renkli papüller, özellikle gövdede yayılım gösterir. Erken mekonyum yapan prematüre bebeklerde Listeria infeksiyonundan şüphelenilmelidir. Akciğer grafisinde bebeklerin çoğunda parankimal bir infiltrasyon görülür ve aspirasyon pnömonisini düşündürür. Bazı bebeklerde miliar tip bronkopnömoni görülebilir. HMH'ına benzerlik bildirilmemiştir. Tip 1a, 1b, IVb erken ve sık olarak IVb geç sepsis oluşturur. (58)

TANI

Neonatal sepsisin bulgu ve belirtileri nonspesifiktir ve sıklıkla yanılığa yol açar. Bakteriyel infeksiyon, metabolik hastalık, solunum zorluğu, çevre stresi ve diğer noninfeksiyöz durumlarla benzerlik gösterir (5). İyi bir prenatal, natal ve postnatal hikaye, infeksiyon için risk faktörlerinin değerlendirilmesi, iyi bir fizik inceleme ile hastaya yaklaşım planlanmalıdır.

Kesin sepsis tanısı klinik bulgular yanında, kandan mikroorganizmanın üretilmesi ile konur (2,5). Organizma kandan başka, beyin omurilik sıvısı (BOS), idrar, abseler, plevral ve peritoneal boşluklar, eklemler, kemikler ve orta kulak kavitesinden elde edilebilir. Organizmanın deri, kulak kanalı, nazofarinks, gastrik aspirat veya rektumdan izolasyonu; kanın, spinal sıvının veya diğer vücut dokularının kültür durumunu yansıtmaz. Taşıyıcılık/hastalık oranı majör patojenler için 1 / 100-200'dür. (5)

Kültür için kan, periferik bir ven, umbilikal arterler veya kapiller damardan alınabilir. Fakat periferik ven tercih edilmelidir (2,5,46). İntra vasküler kateterden alınan kan kontamine olabilir (43). Femoral venden alınan kan koliform bakterilerle kontamine olabilir. (2) Kan alınacak yer iyodlu solüsyonlarla temizlenmelidir. Alınacak minimal kan miktarı,

herhangibir zamanda dolaşan mikroorganizma sayısı ile ilgilidir. E.Coli sepsisli bebeklerde, kanda 5-1000'den fazla koloni / ml E.Coli bulunur. Buna göre E.Coli sepsisini belirlemek için 0.2 ml kan yeterli olmaktadır. Deneysel çalışmalarda farelerde 5 organizma / ml dolaşan kan eşik seviyesinde, E.Coli'yi belirlemek için 0.2 ml kan 1 ml kan kadar duyarlı bulunmuştur (5). Neal ve arkadaşları (61) alınan kan miktarı ile kültür pozitifliği arasında pozitif bir korelasyon bulamazlarken, Dietzman ve arkadaşları (62) neonatal E.Coli sepsisini tesbit için 0.2 ml kanın %84 oranında yeterli olduğunu belirtmişler, Daum ve Smith (56) çok düşük dansiteli bakteriyemiği belirlemek için 1 ml kanın gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Optimal sonuçlar için kültür ortam sıvısının %5-10'u kadar kan gerektiği de ileri sürülmektedir (5). Pichichero ve arkadaşları (63) neonatal bakteriyeminin belirlenmesi için 25 ml kan kültür vasatı içine 0.5-2 ml kan inoküle etmişlerdir. Sepsisin belirlenmesi için gerekli kültür sayısı bilinmemektedir. Genellikle antibiyotik tedvisinden önce 1-2 kültür önerilmektedir (5).

Nazofaringeal, deri ve rektal kültürler, GBS ve Listeria'nın erken septisemik formunda sıklıkla pozitifdir. Bununla birlikte bu yerler, kanla yayılan infeksiyonun etyolojisini önceden belirleyemez ve bu kültür sonuçlarına göre antimikrobiyal tedavi planlanmamalıdır.(2,5)

Neonatal sepsiste organizmanın erken tanınması için, birçok çalışmada buffy coat yaymanın değerlendirilmesi önerilmektedir. Buffy coat yayma ucuz kolay ve etkili bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (64-66,68,69). Faden (64) kan kültürü pozitif 15 bebekte yaptığı buffy coat yaymada, 7 bebekte mikroorganizma tesbit etmiş ve gram negatif organizmalarda metilen mavisinin gram boyamaya göre daha etkili olduğunu belirtmiştir. Faden ayrıca buffy coat yaymada gram pozitif koklar görüldüğünde penisilinaza dirençli penisilin uygulanmasını önermektedir. Ristuccia ve arkadaşları (65) yaptıkları çalışmada acridine orange boyasıyla %76 ve gram boyamasıyla %52 oranında buffy coat yaymalarda pozitiflik saptamışlar ve acridine orange boyasının gram boyamadan anlamlı olarak daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Kleiman ve arkadaşları (66)

ise acridine orange ile gram boyası arasında fark olmadığını belirtirken, buffy coat yaymanın sepsisi tanımlamada çabuk sonuçlanan bir test olduğunu fakat buffy coatta mikroorganizma görülmediğinde sepsis tanısının ekarte edilemeyeceğini vurgulamışlardır. Henrickson ve arkadaşları (67) buffy coat yaymayı bakteriyemiye tesbitte yetersiz bulmuşlardır. Buna karşılık Cattermole ve Rivers (68) buffy coat yaymada Candida'yı saptadıklarını bildirmişlerdir. Kanda mikroorganizma sayısı arttığında buffy coat pozitif olduğundan, immünolojik defansın zayıf olduğunu gösterdiğinden buffy coat pozitifliğinin zayıf prognoz işareti olabileceği bildirilmiştir (64). Reik ve Rubin (69) yetişkinlerde yaptıkları çalışmada buffy coat pozitif sepsisli hastalarda mortaliteyi %100 olarak bildirmişler ve bu testi kötü prognozu belirlemede çok değerli bulmuşlardır.

Mikroorganizmanın tesbiti için BOS, idrar ve diğer vücut sıvılarının kültürü ve mikroskopik değerlendirmede lökositozun bulunması, infeksiyonu belirlemede değerlidir (2,5,56).

Gastrik aspiratın kültürü ve mikroskopik değerlendirmede 10 lökosit / ml üzerinde lökositozun bulunması bir kriter olarak önerilmişse de, yalancı pozitiflik kabul edilemeyecek kadar yüksek olduğu belirtilmiştir (3,56).

Bunlardan başka organizmanın tanımlanmasına yönelik olarak counter current immünelectrophoresis (CIE), lateks partikül aglütinasyon ve limülüs amebosit lizat testleri de değerli testler olarak uygulanmaktadır (2,5,70-73).

Neonatal sepsiste acil yaklaşım gerekliliği, bakteriyolojik tetkiklerin zaman alması, kültürlerde kontaminasyon ihtimali ve verilen antibiyotik nedeni ile üreme olmaması, klinik tablonun nonspesifik oluşu ve birçok hastalıkla karışması, bu yüzden bebeklere uygunsuz ve bazan yanlış tedavilerin uygulanabilmesi vb. gibi faktörler nedeniyle sepsis tanısını kısa zamanda kuvvetle destekleyecek birçok laboratuvar testleri araştırılmıştır. Bu çalışmaların çoğu sepsiste oluşan hematolojik değişiklikler ile ilgilidir. Bunlar beyaz küre sayımı, absolu nötrofil ve immatür nötrofil sayımı, immatür / total nötrofil oranı, trombositopeni ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) dır (2,5).

Total beyaz küre sayımı, sağlıklı ve hasta bebeklerde çok

geniş varyasyonlar gösterdiğinden klinikte çok az kullanılmıştır (74). Basit ve yapılması kolay olduğundan, sepsisin erken bir göstergesi olup olmadığı konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Total beyaz küre sayımını değerlendirmek için önce normoblast sayısına göre düzeltme yapılmalıdır. Manroe (74) ve Liu'nun (75) belirttiği formüle göre düzeltilmiş beyaz küre sayısı bulunur.

100

$$DBKS = OBKS \times \frac{100}{100 + NBS}$$

DBKS = Düzeltmiş beyaz küre sayısı

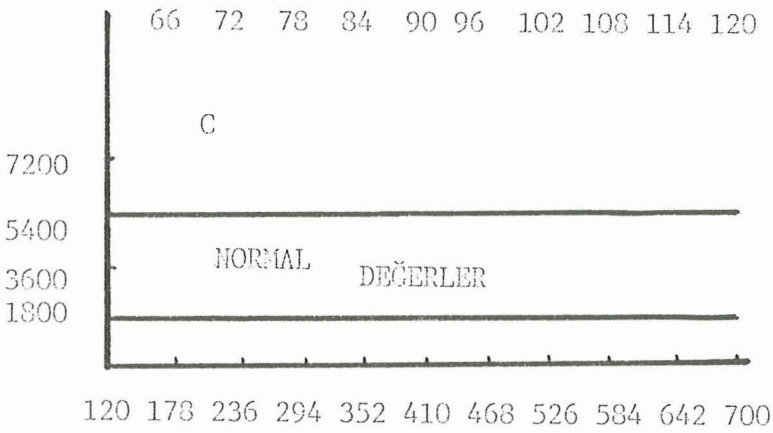
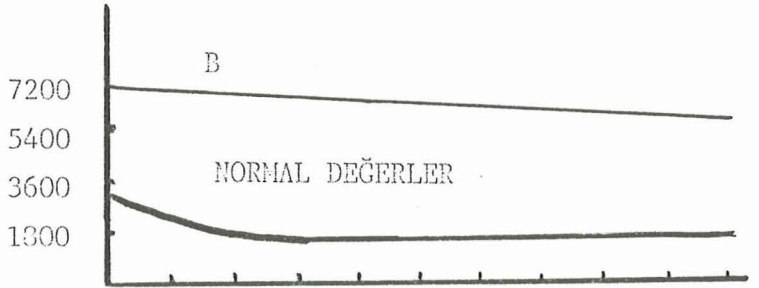
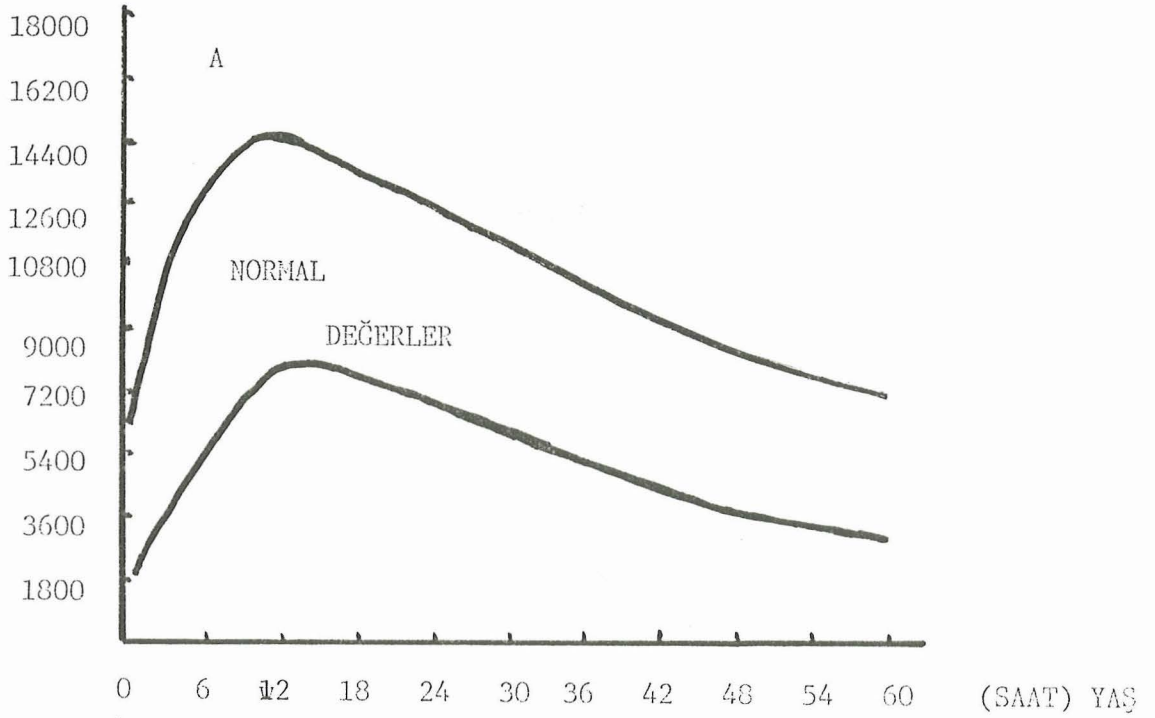
OBKS = Otomatik sayılmış beyaz küre sayısı

NBS = Periferik kanda 100 beyaz küreye karşılık sayılmış normoblast sayısı

Liu ve arkadaşları (75) sepsisli 21 yenidoğan bebekte 5000'den az beyaz küre (lökopeni) için, %29 duyarlılık, %91 özgüllük, %27 pozitif tahmin ve %91 negatif tahmin doğruluğu, Philip ve Hewitt (76) ise 30 sepsisli bebekte lökopeni için %50 duyarlılık, %94 özgüllük ve %40 pozitif tahmin doğruluğu bildirdiler.

Lökopeninin düşük duyarlılığı ve sepsisli az sayıda bebekte lökopeni görülmesi dolayısıyla, çok değerli bir test değildir. Yenidoğanlarda nötrofil havuzu yetersiz olduğundan, sepsiste nötropeni görülebilmektedir. Yenidoğan döneminde normal nötrofil değerlerini tesbit için Manroe ve arkadaşları (77) yaptıkları çalışmada, hayatın yaklaşık 15. nci saatinde en yüksek absolu nötrofil ve absolu immatür nötrofil sayısını buldular. 15. saatte 2500 gramdan küçük bebeklerde 8000-12000 /mm³, 2500 gramdan büyük bebeklerde 8000-14000 /mm³ absolu nötrofil ve 1400 /mm³ absolu band değerleri bulunmasına karşılık, 96 saatten sonra ise küçük bebeklerde absolu nötrofil sayısı 2000 - 4700 /mm³ ve büyük bebeklerde 2400 - 4500 /mm³ iken, absolu band sayısı 500/mm³'ü aşmıyordu. Manroe ve arkadaşları (74) sağlıklı ve hasta yenidoğan bebeklerde yaptıkları çalışmada referans nötrofil değerleri olarak sundukları bulgular şekil 1.'de gösterilmiştir. Görüldüğü üzere

TOTAL
NÖTROFİL SAYISI / mm³



ŞEKİL-1: SAĞLIKLI YENİDOĞAN BEBEKLERDE DOĞUMDAN SONRA İLK 700 SAAT SÜRESİNDE NORMAL TOTAL NÖTROFİL DEĞERLERİ (70 nolu kaynak)

12-14. saatlerde minimum 7800 ve maksimum 14500/mm³ olarak en yüksek nötrofil seviyeleri bulunurken, bu değerler giderek düşmekte ve 120 saatten sonra minimum 1800 ve maksimum 5400 / mm³ seviyesinde stabil kalmaktadır. Maternal hipertansiyonu olan bebeklerde, ilk 60 saatte absolu nötrofil değerleri referans düzeylerini aşmıyordu, buna karşılık hemolitik hastalığı olan bebeklerde, referans düzeylerle anlamlı bir fark olmamasına rağmen %40'ında absolu nötrofil seviyeleri referans değerleri aşıyordu. Manroe ve arkadaşlarının (78) yaptıkları bir başka çalışmada, GBS hastalıklı 48 saatten küçük 45 bebekte %87 oranında anormal absolu nötrofil değerleri saptadılar. Bu çalışmada, prematüre bebeklerin termdeki bebeklere göre nötropeniye daha yatkın olduğu ve prematürelere %78 ve termdeki bebeklerde ise %36 oranında nötropeni bulunduğu belirtilmiştir. Bu nedenle absolu nötrofil sayısının sepsisi tanımlamada önemli olduğu vurgulanmıştır. Kite ve arkadaşları (79), Manroe'nun referans değerlerine göre, kan kültürü pozitif bebeklerde %71, negatif olan bebeklerde ise %65 oranında anormal nötrofil sayısı bulmuşlardır. Benuck ve David (80), yine aynı referans değerlere göre, sepsisli ve 2500 gramdan büyük 13 bebeğin 3'ünde nötropeni ve 4'ünde nötrofil, 2500 gramdan küçük 21 bebeğin 11'inde nötropeni ve 1'inde nötrofil saptamışlar ve Manroe referans indekslerinin sepsis tanısında önemli olduğunu belirtmişlerdir.

Lloyd ve Oto (81) 33 haftadan küçük 900-1900 gram arasında doğum ağırlığı olan bebeklerde saat olarak yaşlarına göre buldukları matür, immatür nötrofil ve I / T (immatür / total nötrofil oranı) değerleri tablo 2.'de verilmiştir. Bu çalışma sonuçlarında görüldüğü gibi, ilk 48 saate kadar daha yüksek olan seviyeler daha sonra düşmektedir. Engle ve Rosenfeld (82) Manroe'nun referans değerlerine göre, sepsisli bebeklerde %67, maternal hipertansiyonu olan bebeklerde %50 nötropeni bulmuşlar ve nötropenik sepsisli bebeklerde 36 saatten sonra, 24 saat içinde Manroe'nun referans değerlerinin üst sınırına yükseldiğini, 120 saat boyunca nötrofilik seyrettiğini ve 13 sepsisli bebekten 9'unda 2-3 nötrofil anormalliği bulunduğunu saptamışlardır.

TABLO-II: 33 GEBELİK HAFTASINDAN KÜÇÜK PREMATÜRE BEBEKLERDE HAYATIN İLK 5 GÜNÜNDE MATÜR, İMMATÜR NÖTROFİL VE I/T ORANLARININ NORMAL DEĞERLERİ (*)

YAŞ saat	Bebek sayısı	MATÜR NÖTROFİL (hücre/mm ³)		İMMATÜR NÖTROFİL (hücre/mm ³)		I/T ORANI	
		median (sınır)	ORT.	median (sınır)	ORT.	median (sınır)	ORT.
1	10	4640 (2200-8180)	4570	110 (0-1500)	300	0.04 (0-0.35)	0.09
12	17	6800 (4000-22480)	8610	270 (0-1600)	480	0.04 (0-0.21)	0.06
24	17	5600 (2610-21200)	7640	140 (0-3660)	470	0.03 (0-0.17)	0.05
48	20	4980 (1020-14430)	6240	130 (0-2150)	440	0.02 (0-0.17)	0.05
72	22	3190 (1280-13940)	4630	160 (0-2420)	380	0.03 (0-0.25)	0.05
96	21	3440 (1370-16560)	5330	230 (0-3950)	450	0.05 (0-0.37)	0.07
120	17	3460 (1270-15000)	4980	250 (0-2890)	440	0.05 (0-0.21)	0.07

(*) 81. kaynaktır.

Christensen ve arkadaşları (83), Manroe'nun referans değerlerine göre, infeksiyonun şiddetiyle nötrofil anormallikleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, hafif infeksiyonda 1/4, orta şiddetli infeksiyonda 4/11 ve fatal infeksiyonda 0/7 nötrofili; yine hafif infeksiyonda 0/4, orta şiddetli infeksiyonda 6/11 ve fatal vakalarda 7/7 oranında nötropeni bildirmişlerdir. Görüldüğü gibi, şiddetli infeksiyonda nötropeni oluşmakta ve nötropenik bebekler fatalite açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Yine prognozu belirlemek amacıyla yapılan bir başka çalışmada Squire ve arkadaşları (84), aynı referans değerlere göre, fatal bakteriyel infeksiyonda 1/23 lökositoz, 9/23 lökopeni, 2/23 nötrofili, 12/23 nötropeni ve yaşayan infeksiyonlu bebeklerde 1/21 lökositoz, 3/21 lökopeni, 6/21 nötrofili ve 3/21 oranında nötropeni tesbit etmişlerdir. Bu çalışmada da nötropeni kötü, nötrofili ise iyi prognoza işaret etmektedir.

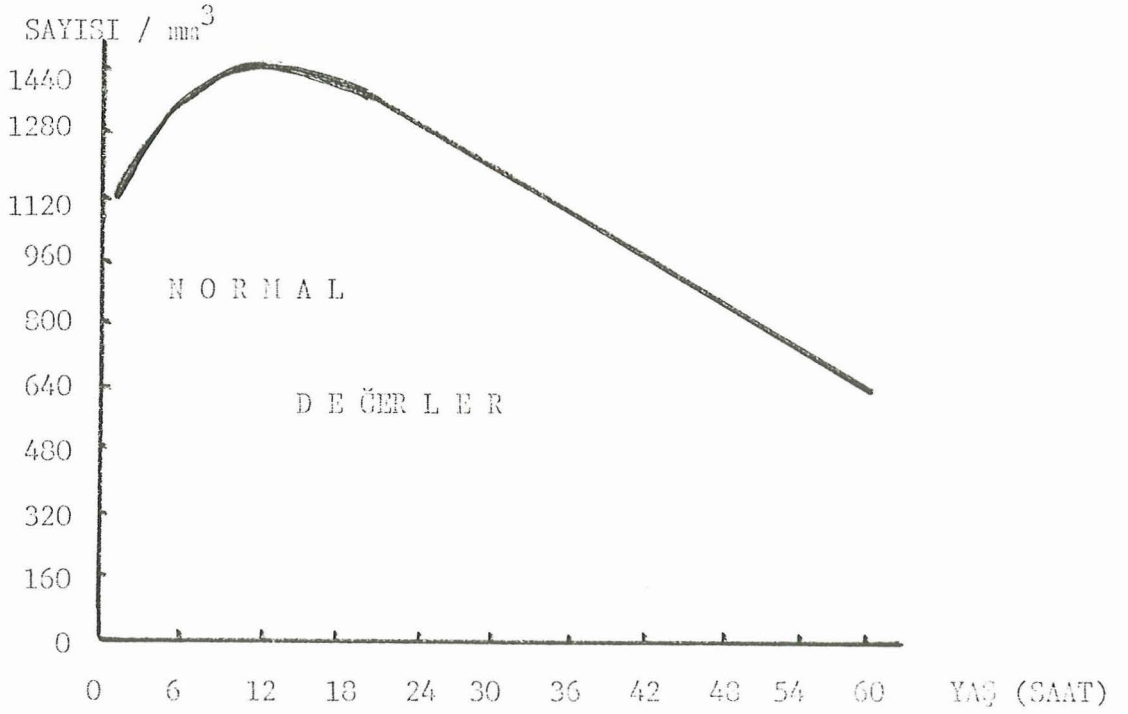
Absolu immatür nötrofil sayısında yükselme, neonatal sepsiste indikatör olarak gösterilen bir başka hematolojik

değişikliklidir. Manroe (74) referans değerlerine göre, sağlıklı bebeklerde absolu immatür nötrofil seviyeleri 12. saatte pik yaparak 1440/mm³ değerine ulaşmakta ve daha sonra düşerek 60 saatten sonra 500/mm³ değerinin altında seyretmektedir (Şekil-2). Manroe ve arkadaşlarının (78) yaptıkları diğer bir çalışmada, komplike olmamış HMD'li 19 bebekten sadece 3'ünde immatür nötrofil sayısında artış görülürken, infekte bebeklerde %62 oranında artış bulunmuştur. Engle ve Rosenfeld (82) sepsisli, asfiktik ve maternal hipertansiyonu olan bebekleri karşılaştırdıklarında; sepsisli bebeklerin %46'sı referans değerleri aşarken, diğer bebeklerdeki değerlerle referans değerler arasında anlamlı bir fark yoktu. Christensen ve arkadaşlarının (83) çalışmasında, hafif enfeksiyonda 4/4, orta şiddetli enfeksiyonda 5/11 ve fatal enfeksiyonda 0/7 oranında absolu band sayısında artış görüldü. Bu çalışmada absolu band sayısındaki artış, prognozu iyi yönde etkilemektedir.

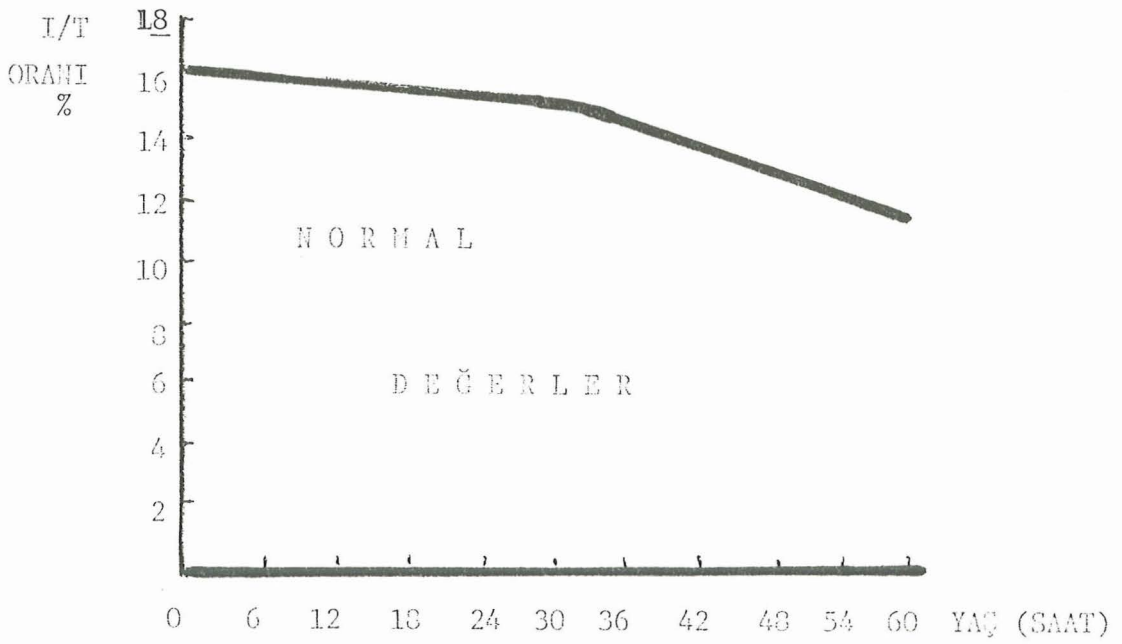
Yenidoğan sepsisinde, immatür/total nötrofil oranındaki (I/T) artışın erken tanıda önemli olduğu ileri sürülmüştür. Manroe 'nun (74) referans çalışmasında, I/T oranı doğumda üst sınır %17 iken, giderek azalmakta ve 60. saatte %10'a inmektedir (Şekil-3). Lloyd ve Oto'nun (81) çalışmasında ise, 33 gebelik haftasından küçük bebeklerde, doğumdan sonra 1 saat içinde I/T üst sınırı %35 (ortalama %9) iken, 120. saatte üst sınır %21 (ort.%7) olarak bildirilmiştir (Tablo-2). Bu çalışmada alınan 124 örnekten 13'ü %14'ü ve 5'i %20'yi geçiyordu. Manroe ve arkadaşları (78) sepsisli bebeklerin %95'inde referans değerlerin üzerinde artış bildirmişlerdir. Birçok çalışmada I/T oranının %20'nin üzerinde olması sepsisi tanımlamada önemli bir indikatör olarak belirtilmiştir (75-77,79,80,82,83,85)

Engle ve Rosenfeld (82) Manroe değerlerine göre, sepsisli bebeklerde ilk 60 saat içinde %61 oranında anormal I/T oranı elde etmişler ve normal bebeklerle anlamlı fark bulmuşlardır. Doğum asfiksisi olan bebeklerde ise %22 anormal I/T oranı olmasına karşılık, normal bebeklerle anlamlı fark bulamamışlardır. Kite ve arkadaşları (79) bakteriyemili bebeklerde I/T oranının %20'den büyük olması durumunda, %29.4 duyarlılık, %82.5 özgüllük, 27 pozitif tahmin doğruluğu bildirmişlerdir. Philip ve Hewitt (76) I/T oranı %20'yi aştığında, %90

İMİATÜR NÖTROFİL



ŞEKİL-2: SAĞLIKLI YENİDOĞAN BEBEKLERDE DOĞUMDAN SONRA İLK 60 SAAT SÜRESİNDE NORMAL İMATÜR NÖTROFİL DEĞERLERİ (70 nolu kaynak)



ŞEKİL-3: SAĞLIKLI YENİDOĞAN BEBEKLERDE DOĞUMDAN SONRA İLK 60 SAAT SÜRESİNDE NORMAL İMATÜR/TOTAL NÖTROFİL (I/T) ORANLARI (70 nolu kaynak)

duyarlılık,%78 özgüllük ve %26 pozitif tahmin doğruluğu belirtirken, Liu ve arkadaşları (75) %67 duyarlılık, %77 özgüllük, %26 pozitif ve %95 negatif tahmin doğruluğu bulmuşlardır. Christensen ve arkadaşları (83) hafif,orta ve fatal bütün infeksiyonlarda I/T oranında yükselme bildirmişlerdir.

Sepsiste sıklıkla trombositopeni görülmektedir. Bir çalışmada, gram negatif sepsisinde %55 ve gram pozitif sepsisinde %77 oranında 150000/mm³ den az sayıda trombosit saptamışlardır. Bu çalışmada trombositopeni tesbit edilen 28 hastadan 7'sinde kesin DIC (yaygın damar içi pıhtılaşması), 10'unda muhtemel DIC vardı ve 11 hastada DIC yoktu (86). Akut sepsis fazında, trombositopeni tesbit edilen hastalarda %62 ve trombositopeni saptanamayan hastalarda %65 oranında trombositlere karşı antikor bulunurken, tedaviden sonra trombosit sayısı normalken, %71 oranında antikor bulunmuştur (87). Başka bir çalışmada, septisemili ve trombositopenili hastaların %80'inde trombositlere karşı antikor bulunurken, trombosit normal olan 25 hastanın sadece 1'inde antikor bulunmuştur (88). Bu çalışmada gram negatif sepsisli 11 hastanın 8'inde ve gram pozitif sepsisli 10 hastanın 8'inde antikor bulunmuştur. Squire ve arkadaşları (84) bakteriyel infeksiyonlu yenidoğanlarda %45, fatal infeksiyonlu bebeklerde 14/23 ve yaşayan infeksiyonlu bebeklerde ise 6/21 oranında 150000/mm³'den az trombosit sayısı elde etmişlerdir.

Brazy ve arkadaşları (89) ciddi maternal hipertansiyonu olan bebeklerde %35 oranında 150000/mm³'den az ve Engle ve Rosenfeld (82) %15 oranında 100000/mm³'den az trombosit sayısı tesbit etmişlerdir. Liu ve arkadaşları (75) sepsisli bebeklerde 150000/mm³'den az trombosit sayımı için %38 duyarlılık, %82 özgüllük, %20 pozitif ve %92 negatif tahmin doğruluğu bildirmişlerdir.

C- reaktif protein (CRP) bir akut faz reaktanıdır ve sağlıklı bireylerde normalde eser miktarlarda kanda bulunurken, çeşitli inflematuar olaylarda ve doku hasarında artmış konsantrasyonlarda bulunur. Yakın zamanlara kadar sağlıklı kişilerin kanında bulunmadığı sanılırken, çok sensitif

metodlarla normal kanda da bulunmuştur. Klinik amaçlı, normalden önemli yükselmeleri belirleyen teknikler geliştirilmiştir. Kapiller presipitasyon ve lateks fiksasyon aglütinasyon (LFA) testleri uygulanımı kolay testlerdir. LFA 1 mg/100 ml CRP düzeylerini tesbit edebilir. (90)

CRP diğer akut faz proteinleri gibi karaciğerde sentezlenir (90,91). Fakat bazı lenfoid ve fagositik hücre yüzeylerinde bulunduğundan, karaciğer dışında da sentezlenmesi mümkündür. Akut inflamasyon veya doku hasarında makrofajlardan salgılanan interlökin-1, lenfosit aktive edici faktör, lökosit endojen mediatör veya endojen pirojen olarak adlandırılan bir mediatörle, CRP'nin hepatositlerde sentezi ve sekresyonu artar. Etki mekanizması bilinmemesine rağmen, prostaglandinlerinde CRP sentezini arttırdığı gösterilmiştir. (90,91)

CRP, karaciğerde sentezlenmesini takiben inflamasyon veya hasar yerine lokalize olur. BOS'ta eklem sıvısında veya kronik vaskülitlerde lokalize olarak depolandığı gösterilmiştir. (90)

CRP, target maddelere bağlandıktan sonra, antikor benzeri aktivasyon gösterir. CRP kompleksleri klasik kompleman sistemini aktive eder. Fakat alternan (properdin) kompleman yolunu inhibe eder. Benzer şekilde fagositik hücrelerin target hücrelere yaklaşmasını ve onların sindirimini kolaylaştırır. Deneysel çalışmalarda opsonik antikorların yokluğunda, bazı bakterilerin kompleman bağımlı fagositozunu başlatabilir. Benzer olarak dalakta antikor olmaksızın CRP, target maddelerin kompleman bağımlı fagositozunu arttırabilir. (90)

CRP, aynı zamanda C-polisakkarit gibi fosfokolin ve kalsium içeren sübstansları bulunan, bazı lenfosit ve monositlere bağlanabilir. CRP kompleksleri, IgG Fc reseptörüne sahip lenfosit alt gruplarına bağlanabilir. CRP yalnız başına platelet fonksiyonlarını etkilemez fakat bazı ligandlarla kompleks oluşturduğunda veya ısı ile manipüle edildiğinde, platelet agregasyonunu ve salgılama fonksiyonunu arttırır (90). CRP, antikorlar gibi fagositoza, platelet salgılama fonksiyonuna ve kompleman aktivasyonuna etkisi ile toksik maddelerin temizlenmesini kolaylaştırır (90-92).

CRP plasentadan geçmez (90,93). Maternal artmış serum CRP düzeylerinde bile, düşen fetuslarda, prematürelere ve

termdeki bebeklerde kord kanında ya yoktur veya nadiren bulunur. Aynı şekilde artmış maternal konsantrasyonlarda bile anne sütünde veya kolostrumda bulunmaz. Bundan dolayı CRP plasentadan geçmez ve sütle sekrete edilmez. 1972'de duyarlı testlerle yapılan bir çalışmada, kord kanında çok az miktarda CRP bulunmuş fakat bu miktarların yetişkinlerden veya daha büyük çocuklardan anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Bebekteki bu düşük CRP seviyesinin maternal orijinlimi yoksa bebek tarafından mı yapıldığı belirlenememiştir. (90)

İnfeksiyon olmadan EMR, şok, mekonyum aspirasyon pnömonisi ve maternal ateş gibi durumlarda CRP yapımı stimüle edilmektedir. Bu nedenle, ilk birkaç gündeki bu durum CRP değerlerini yükseltir ve bu ilk birkaç gün hariç CRP yükselmesi, bakteriyel infeksiyonun bir göstergesi olarak kullanılabilir (93). Sabel ve Wadsworth (94) LFA ve elektroimmünassay ile yaptıkları çalışmada, CRP değerlerini 0-3 günde, infekte olmayan bebeklerin %94'ünde 15 mg/l, %82'sinde 10 mg/l'den düşük veya eşit bulurlarken, 4-7 günde, %96 bebekte 10 mg/l'den düşük CRP değerleri buldular. Üst sınır, 0-3 günde 16 mg/l ve 4-30 günde 8 mg/l idi. Aibender ve arkadaşları ise (93), ilk 4 günde CRP değerlerini, bebeklerin %65'inde 5 mg/l'den düşük veya eşit, %17'inde 5-10 mg/l, %7'sinde 10-20 mg/l ve %11'inde ise 20 mg/l'den yüksek buldular. İnfeksiyonda 0-3 günde 15 mg/l ve 4 günden sonra 10 mg/l sınır alındığında yalancı pozitiflik %5 ve yalancı negatiflik %15 olarak bulunmuştur (94). Adhikari ve arkadaşları (95) septisemik ve nonseptisemik hastalarda yaptıkları çalışmada, CRP değerleri arasında anlamlı fark bulmuşlar ve 19 septisemik hastanın 16'sında ve nonseptisemik 17 hastanın 7'sinde yükselme tesbit etmişlerdir. CRP değerleri, sepsisli hastalarda 15.75 +/- 12 mg/l ve kontrol grubunda 6.13 +/- 11.71 mg/l ve sağlıklı kontrol grubunda 4 +/- 8.4 mg/l olduğu ve sağlıklı 20 bebeğin 5'inde CRP değerleri yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Philip (76) 8mg/l'den, Mathers ve Pohlandt'ın (96) ve Kite ve arkadaşlarının (79) 10 mg/l'den yüksek değerleri pozitif kabul ettikleri çalışmalarda buldukları duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin doğruluk yüzdeleri tablo-3'de gösterilmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında, belirtilen serum CRP seviyeleri için

düşük duyarlılık fakat yüksek özgüllük görülmektedir. Bu durumda da, belirtilen seviyeler altında CRP ölçümleri var demektir.

TABLO-III. SEPSİS NEONATORUM TANISINDA CRP SERUM SEVİYELERİNİN ÖNEMİNİ BELİRLEMEK AMACIYLA YAPILAN ÜÇ AYRI ÇALIŞMANIN SONUÇLARI

ARAŞTIRICI (CRP > mg/l)	DUYARLILIK %	ÖZGÜLLÜK %	POZ.TAH.DOĞ. %	NEG.TAH.DOĞ. %
PHİLİP (>8mg/l)	47	86	22	-
MATHERS (>10mg/l)				
Kabulde	22	97	78	71
22-26 saat sonra	61	94	83	84
KİTE (>10MG/l)	61.8	81.2	42	-

Poz.tah.doğ. : Pozitif tahmin doğruluğu

Neg.tah.doğ. : Negatif tahmin doğruluğu

Bir çalışmada, CRP seviyelerinde en fazla artışın E.Coli varlığında olduğu belirtilirken (97), Sann (98) GBS infeksiyonunda CRP'nin daha az belirleyici olduğunu bildirdiler. Dryden (99) ise tek bir CRP ölçümünün, bakteriyemiye tanımlamada yeterli olmadığını ileri sürmüşlerdir. Sann (98) ve Peltola (100), CRP takiplerinde seviyelerin düşmesinin tedaviye cevabı ve yüksek kalmasının ise komplikasyonları göstereceğini belirtmişlerdir. Mathers ve Pohlandt (96) CRP seviyelerinin vakaların çoğunda, I/T oranının yükselmesinden yaklaşık 12-24 saat sonra artmasından dolayı, CRP ölçümünün neonatal infeksiyonların erken tanısında I/T oranından daha az değerli olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), bakteriyel infeksiyonların tanısında kullanılan bir diğer nonspesifik testtir. Adler

ve arkadaşlarının (101) çalışmasında, ESH normal değerleri, ilk 12 saatte 1 mm/saat iken, 14. günde 17 mm/saat seviyesine yükseldiği, orta veya çok şiddetli RDS'da veya diğer ciddi hastalıklarda normal sınırlar içinde kaldığı, infekte bebeklerde belirgin yükselme görüldüğü fakat bu bebeklerin yarısında 24-48 saate kadar yükselme olmadığı ve klinik iyileşme ile düştüğü, ayrıca ABO hemolitik hastalığında da yükselme görüldüğü rapor edilmiştir. Evans (102) 9 infekte bebeğin 8'inde, idiyopatik RDS'lu 21 bebekten sadece 1'inde yükselme gözlemiştir. Adhikari (95) ESH ölçümlerini, kan kültürü pozitif bebeklerde 16.31 +/- 21.66 mm/s ve kan kültürü negatif bebeklerde ise 4 +/- 6 mm/s olarak bulmuş ve infeksiyon tanısında değerli görmemiştir. Philip (76) ESH > 15 mm/s değerleri için sepsis tanısında %30 duyarlılık, %97 özgüllük, %43 pozitif tahmin doğruluğu bildirirken yine Philip (103) bir başka makalede aynı değerler için %7 duyarlılık, %97 özgüllük, %13 pozitif tahmin doğruluğu bildirmiştir.

Neonatal sepsiste, erken bir gösterge olarak serum haptoglobin ölçümleri de değerlendirilmiştir. Adhikari (95) haptoglobin seviyelerini, kan kültürü pozitif bebeklerde 60.82 +/- 60.7 mg/dl ve kan kültürü negatif bebeklerde ise 56.4 +/- 60.2 mg/dl olarak bulurken, Philip (76) 25 mg/dl'den yüksek değerleri pozitif kabul ettiği çalışmada %30 duyarlılık, %95 özgüllük, %32 pozitif tahmin doğruluğu bildirmişlerdir.

Bu testlerden başka, neonatal sepsiste IgM seviyeleri ölçülmüş ve tanıda değerli bulunmamıştır (104) Ayrıca serum orosomukoid (alfa 1- asit glikoprotein), elastaz alfa 1- proteinaz inhibitörü bakteriyel infeksiyonlarda yardımcı diğer laboratuvar testleridir (97,105).

MATERYAL VE YÖNTEMLER

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan servisine kabul edilen ve klinik bulguları ve kan kültürü ve/veya buffy coat yaymada mikroorganizma saptanarak kesin sepsis tanısı konan, 32-42 (37.8 +/- 2.44) gebelik haftasında doğan, 1525-4100 gram (2740 +/- 752 g) doğum ağırlıklı, 21 erkek, 19 kız toplam 40 bebekle; tanıları tablo-4'de verilen ve sepsis dışı çeşitli nedenlerle yenidoğan servisinde izlenen, 32-42 (38.8 +/- 1.89) gebelik haftasında doğan, 1650-4100 gram (2844 +/- 1480 g) doğum ağırlıklı, 14 erkek, 16 kız toplam 30 bebek kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Kan kültürü veya buffy coat yaymada kesin olarak mikroorganizma saptanamayan ancak klinik olarak sepsis düşündürecek bulguları olan bebekler, sepsis grubuna veya kontrol grubuna alınmadı.

Bütün bebekler, servise kabulü sırasında özellikle infeksiyon riski yönünden, prenatal, natal ve postnatal anamnez alınıp, ayrıntılı fizik inceleme yapılarak değerlendirildi. Bebeklerin gebelik haftaları annenin son adet tarihine ve bebeğin incelenmesi sonucunda Tunçer yöntemine (modifiye Dubowitz) göre tanımlanmıştır. Annenin son adet tarihi ile fizik inceleme sonucu çelişiyorsa fizik incelemeye göre bulunan gebelik haftası belirtilmiştir.

Sepsisli 40 bebeğin hepsinden kan kültürü alındı. Kan kültürü için, iyodla yerel temizlik yapıldıktan sonra, genellikle jugüler ven olmak üzere antekübital veya skalp venlerinden, exchange transfüzyon yapılan bebeklerde ise göbek veninden transfüzyon önce ve sonrası 0.5-2 ml kan uygun şekilde alındı. Kan kültürleri, mikrobiyoloji laboratuvarında rutin yöntemlerle hazırlanan, brain heart infüzyon agar ve broth'dan (Difco) oluşan bifazik Castenada şişelerinde yapıldı ve standart yöntemlerle değerlendirildi (106).

Sepsisli 40 bebeğin rastgele seçilmiş 21'inden, kan kültürü için kan alındığında ayrıca buffy coat yayma yapmak üzere,

TABLO-IV: ANADOLU ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YENİDOĞAN SERVİSİNDE İZLENEN KONTROL GRUBU 30 BEBEĞİN TANILARI

BEBEK No	TANILAR
1.	Hiperbilirubinemi, üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYİ)
2.	Hiperbilirubinemi, dehidratasyon
3.	Hiperbilirubinemi, omfalit, dehidratasyon
4.	Prematürite, Respiratuvar distres sendromu (RDS), ÜSYİ
5.	Hiperbilirubinemi (ABO), ÜSYİ, gastroenterit
6.	Hiperbilirubinemi (ABO), omfalit
7.	Piyodermi, omfalit, dehidratasyon, hiperbilirubinemi
8.	Prematürite, RDS, anoksik doğum, üriner infeksiyon
9.	Hiperbilirubinemi, piyodermi, g.enterit, dehidratasyon
10.	Hiperbilirubinemi (ABO), prematürite, konjonktivit
11.	Anoksik doğum, omfalit, üriner infeksiyon
12.	Gebelik haftasına göre büyük (LGA), diabetik anne çocuğu
13.	Prematürite
14.	Prematürite
15.	Fizyolojik sarılık
16.	Fetal distres, sezaryan doğum (primipar makat)
17.	Fetal distres, sezaryan doğum (mekonyumlu)
18.	Fetal distres, sezaryan doğum (preeklamsi, mekonyumlu)
19.	Hiperbilirubinemi (ABO), omfalit
20.	Hiperbilirubinemi (rh/RH)
21.	Fizyolojik sarılık
22.	Sezaryan doğum
23.	Fetal distres, sezaryan doğum, hipoglisemik konvülsiyon
24.	Hiperbilirubinemi, dehidratasyon
25.	İkiz eşi, gebelik haftasına göre küçük bebek (SGA)
26.	İkiz eşi
27.	Hiperbilirubinemi, omfalit
28.	Mekonyum aspirasyon pnömonisi, gastro enterit
29.	Hiperbilirubinemi (ABO)
30.	Gebelik haftasına göre büyük (LGA), diabetik anne çocuğu

Faden'in (64) belirttiği gibi içinde EDTA bulunan tüpe 2 ml kan alındı. Engeç yarım saat içinde, kan kültürü yeni alınmış ve sonucu bilinmezken, trombosit santrifüjünde dik olarak 1200 devir/dakika hızla 2 dakika süreyle santrifüje edildi. Plazma ile alttaki eritrosit tabakası arasında tüp kenarında oluşan tabakadan ince bir pipetle birkaç damla alınarak, 4 ayrı lama yayıldı. Lamalar havada kurumaya bırakıldıktan sonra, ateşte tesbit edilerek 2'si gram boyasıyla, 2'si metilen mavisi ile boyandı. Işık mikroskopunda, 1000 büyütme ile 15 dakika süreyle incelendi. Görülen mikroorganizmalar, gram pozitif veya negatif, basil veya kok olarak tanımlandı. Daha sonra öğrenilen kan kültür sonucu ile ilişkisi araştırıldı.

Mikroorganizmayı tanımlayıcı bu testlerden başka, neonatal sepsisin erken tanısındaki yerini ve önemini tanımlamak amacıyla, yine bakteriyoloji sonucu belli olmadan, her iki gruptaki bebeklerin tümünden, beyaz küre, hemoglobin ve hematokrit tayini için, içinde EDTA bulunan tüpe 2 ml kan alındı. Beyaz küre sayımı, Coulter Counter S7 70 otomatik hematoloji sayacında yapılırken, sepsisli 25 ve kontrol grubu 7 bebekten yine aynı kandan Thrombocounter-C (Coulter electronics ltd) trombosit sayacında trombosit sayımı yapıldı. Bu kandan yayma yapılarak wright ile boyamadan sonra, immersiyon yağıyla 1000 büyütmede incelendi. Hann'ın (107) hematoloji atlasında gösterilen özelliklere göre, nötrofiller matürasyonlarına göre ayrıldı ve yüzde lökosit formülü yapıldı. Ayrıca her 100 beyaz küre için normoblast sayımı yapılarak, Manroe (74) ve Liu'nun (75) belirttiği formüle göre beyaz küre sayısı düzeltilerek hesaplandı.

100

$$DBKS = OBKS \times \frac{100}{100 + NBS}$$

DBKS : Düzeltilmiş beyaz küre sayısı

OBKS : Otomatik olarak sayılmış beyaz küre sayısı

NBS : 100 beyaz küreye karşılık sayılmış normoblast sayısı

Düzeltilmiş beyaz küre sayısına ve periferik kandaki lökosit formülüne göre, absolu nötrofil ve immatür nötrofil sayısı ve immatür / total nötrofil oranı hesaplandı.

ANS = DBKS x formül nötrofil yüzdesi

AİNS = DBKS x formül immatür nötrofil yüzdesi

$$I / T = \frac{AİNS}{AİNS + ANS} \times 100$$

ANS : Absolu nötrofil sayısı

AİNS : Absolu immatür nötrofil sayısı

I / T: İmmatür / total nötrofil oranı

Ayrıca her iki grupta bütün bebeklerde, periferik yaymalar trombositler yönünden değerlendirildi.

Sepsisli 22 ve kontrol grubundan 18 bebekte, ESH'nı belirlemek amacıyla içinde 0.4 ml %3.8'lik sodyum sitrat bulunan tüpe 1.6 ml kan eklenerek karıştırıldıktan sonra, 20 santimetrelilik Westergreen tüpünde dik durumda 1 saat bekletildi ve Westergreen yöntemine göre mm/s olarak ESH saptandı.

Sepsisli 29 ve kontrol grubundan 24 bebekte serum CRP seviyeleri ölçüldü. Bunun için, 1 ml kan alındı ve Rapi Tex (Behring) ile lateks slide aglütinasyon yöntemiyle yarı kantitatif olarak 1+5 dilüyon = 6 mg/l, 1+10 dilüsyon = 12 mg/l vb. gibi arttırılan dilüsyonlarla mg/l olarak belirlendi.

Serum haptoglobulin seviyeleri, sepsisli 16 ve kontrol grubu 10 bebekte, Nor partigen (Behring kod no : OSL 03) ile radyal immünodiffüzyon yöntemiyle mg/l biriminde tanımlandı.

Sepsis ve kontrol grubu arasındaki ilişki t testiyle araştırıldı. Ayrıca aşağıda belirtilen formüllere göre duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin doğruluğu hesaplandı (96).

$$\text{Duyarlılık} = \frac{GP}{GP + YN} \times 100$$

$$\text{Özgüllük} = \frac{GN}{GN + YP} \times 100$$

$$\text{Pozitif tahmin doğruluğu} = \frac{\text{GP}}{\text{GP} + \text{YP}} \times 100$$

$$\text{Negatif tahmin doğruluğu} = \frac{\text{GN}}{\text{GN} + \text{YN}} \times 100$$

GP : Gerçek pozitif: Aranılan test değerinin sepsisli gruptaki pozitifliği

YP : Yalancı pozitif: Aranılan test değerinin kontrol grubundaki pozitifliği

GN : Gerçek negatif: Aranılan test değerinin kontrol grubundaki negatifliği

YN : Yalancı negatif: Aranılan test değerinin sepsisli gruptaki negatifliği

BULGULAR

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan servisinde izlenerek çalışmaya alınan 40 sepsisli ve 30 kontrol grubu bebeğin genel özellikleri tablo-5'de verilmiştir. Sepsisli 40 bebekten 21'i (%52.5), kontrol grubu 30 bebekten 14'ü (%46.6) erkekti ve sepsisli grupta erkek/kız oranı 1.1'di. Sepsisli bebeklerde gebelik haftası 32-42 (37.8 +/- 2.44), kontrol grubunda 32-42 (38.8 +/- 1.89) hafta iken sepsisli bebeklerin 17'si (%42.5) ve kontrol grubunun 7'si (%23.3) prematüreydi. Sepsisli bebeklerin 16'sı (%40), kontrol grubunun 6'sı (%20) gebelik haftasına göre anormal gelişim gösteriyordu. Her iki grupta yaşlar arasında fark yoktu [sırasıyla 0-20 (3.68 +/- 5.45) ve 0-20 (3.07 +/- 5.05) gün $p>0.05$]. Sepsisli bebeklerin 35'i (%87.5) 6 günden küçüktü ve 20 bebek (%50) 1 günlüktü (tablo-6). Buna göre erken sepsis oranı %87.5'tur. APGAR skorlamasında, sepsisli bebeklerin 10'u (%25) orta, 16'sı (%40) düşük ve kontrol grubundan 5 bebek (%16.6) orta ve 5 bebek (%16.6) düşük skora sahipti. Sepsisli bebeklerin ancak %35'i iyi APGAR'la doğmuştu (tablo-5). Her iki grupta doğum ağırlıkları arasında fark yoktu (sepsis grubunda 2740 +/- 752 ve kontrol grubunda 2844 +/- 1480 gram $p>0.05$) (tablo-5).

Diğer perinatal faktörlerin değerlendirmesi tablo-7'de verilmiştir. Sepsisli bebeklerin annelerinde 31 ve kontrol grubu bebeklerin annelerinde 25 gebelik yakınması vardı. Sepsisli grupta 35 ve kontrol grubunda 27 bebek hastanede sağlık personeline doğurtulmuştu. 5 sepsisli (%12.5) ve 1 kontrol grubu (%3.3) bebek diplomasız kişilerce doğurtulmuştu.

Erken sepsis tanısı konan 35 bebekten 24'ü (%68.5), toplam 40 bebekten 27'si kaybedilmiş olup genel mortalite oranı %67.5'tur (tablo-6).

Sepsisli bebeklerde en sık görülen fizik inceleme ve izlem bulguları letarji (%90), apne (%87.5), hiporefleksi (%85), asidoz (%85) ve siyanozdu (%75) (tablo-8). %70 bebekte ateş

TABLO-V: ÇALIŞMA KAPSAMINA ALINAN SEPSİSLİ 40 VE KONTROL GRUBU 30 BEBEĞİN GENEL ÖZELLİKLERİ

ÖZELLİKLER	SEPSİSLİ	KONTROL
CİNSİYET		
Erkek	21	14
Kız	19	16
TOPLAM	40	30
GEBELİK HAFTASI		
Alt üst değerler . . .	32 - 42	32 - 42
Ortalama	37.8	38.8
Standart sapma	2.44	1.89
Standart hata	0.38	0.34
DOĞUM AĞIRLIĞI (Gram)		
Alt üst değerler . . .	1525 - 4100	1650 - 4100
Ortalama	2740	2844
Standart sapma	752	1480
Standart hata	119	270
MATÜRİTE		
Prematür	17	7
Matür	22	22
Postmatür	1	1
TOPLAM	40	30
GEBELİK HAFTASINA UYGUNLUK		
Uygun (AGA)	24	24
Küçük (SGA)	11	4
Büyük (LGA)	5	2
TOPLAM	40	30
YAŞ (Gün)		
Alt üst değerler	0 - 20	0 - 20
Ortalama	3.68	3.07
Standart sapma	5.45	5.05
Standart hata	0.86	0.92
APGAR PUANLAMASI		
İyi (8 puan ve üstü) . . .	14	20
Orta (5-7 puan)	10	5
Kötü (4 puan ve altı) . . .	16	5
TOPLAM	40	30

TABLO-VI: SEPSİSLİ 40 YENİDOĞAN BEBİİN KLİNİK SONUÇLARI VE YAŞ DAĞILIMLARI

KLİNİK SONUÇ	SEPSİS TANIMLAMA YAŞLARI (gün)																				TOPLAM	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
-EX OLANLAR (Adet)	17*	1	3	2	1							2									1	27
	*Sepsis neonatorumun ilk günde tanımlanan bebeklerde mortalite oranı % 85'dir.																					
-ŞİFA (Adet)	3*	1	3	1		3												1			1	13
	*Sepsis neonatorumun ilk günde tanımlananlarda şifa oranı % 15'dir.																					
TÜM VAKALAR (Adet)	20*	2	6	3	1	3						2						1			2	40
	*Sepsis neonatorumun ilk günde tanımlananların oranı % 50'dir.																					

TABLO-VII: ÇALIŞMAMIZDA İNCELENEN SEPSİSLİ 40 VE KONTROL GRUBU 30 BEBEĞİN PERİNATAL ÖZELLİKLERİ

ÖZELLİKLER	SEPSİSLİ	KONTROL
GEBELİKTEKİ ANNE YAKINMALARI		
Kardeş ölümü	8	5
Düşük hikayesi	6	6
Ödem	4	2
Kanama	4	2
Erken membran rüptürü	2	4
Hipotansiyon	2	0
Hipertansiyon	1	2
Akciğer enfeksiyonu	1	0
Üst solunum yolu infek.	1	0
Travma	1	0
Polihidramnios	1	0
Üriner enfeksiyon	0	1
GEBELİK SAYISI		
1. gebelik	16	9
2. gebelik	7	9
3. gebelik	9	5
4 ve üstü gebelik	8	7
DOĞUM ŞEKLİ		
Vajinal.	26	17
Sezaryan	12	11
Vakum ekstraksiyonu	2	1
Forseps	0	1
TOPLAM	40	30
DOĞUMUN YAPILDIĞI YER		
Hastane	35	27
Ev	5	3
TOPLAM	40	30
DOĞUMU YAPTIRANLAR		
Ebe	19	5
Doktor	16	24
Diplomasız	5	1
TOPLAM	40	30

TABLO-VIII: SEPSİSLİ 40 VE KONTROL GRUBU 30 YENİDOĞAN BEBEĞİN FİZİK İNCELEME VE İZLEM BULGULARI

BULGULAR	SEPSİSLİ		KONTROL	
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
Letarji	36	90	6	20
Apne	35	87.5	4	13.3
Hiporefleksi	34	85	6	20
Asidoz	34	85	4	13.3
Siyanoz	32	75	3	10
Zayıf emme	29	72.5	3	10
Dispne	29	72.5	2	6.6
Ateş	28	70	5	16.6
Düzensiz solunum.	26	26	4	13.3
Taşikardi	26	65	2	6.6
Distansiyon	22	55	0	0
Takipne	22	55	3	10
Sarıklık	21	52.5	13	43.3
Kanama	21	52.5	1	3.3
Emmeme	20	50	0	0
Ödem	20	50	0	0
Bradikardi	18	45	1	3.3
Konvülsiyon	18	45	2	6.6
Hipotermi	18	45	0	0
Stridor	16	40	3	10
Hepatomegali	15	37.5	0	0
Dolaşım bozukluğu	13	32.5	0	0
Sklerema	12	30	0	0
Solukluk	9	22.5	0	0
Diyare	7	17.5	2	6.6
Peteşi ekimoz	7	17.5	0	0
Kusma	6	15	1	3.3

buna karşılık %45 hipotermi ve çoğunlukla aynı hastada hipotermi ve ateş şeklinde ısı değişimleri görüldü. %65 taşikardi buna karşılık %45 bradikardi mevcuttu. Emmede zayıflık %72.5, hiç emmeme %50, dispne %72.5, düzensiz solunum %65, distansiyon %55, takipne %55, sarılık %52.5, kanama %52.5, ödem %50, konvülsiyon %45, hepatomegali %37.5, sklerema %30, solukluk %22.5, diyare %17.5, peteşi ve ekimoz %17.5 ve kusma %15 oranında görüldü (tablo-8).

40 sepsisli bebeğin 34'ünde kan kültüründe üreme saptanırken, 6 vakada sonuç kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir (tablo-9). Fakat bu 6 bebeğin buffy coat yaymasında mikroorganizma görüldüğünden kesin sepsis tanısı konmuş ve çalışmaya alınmıştır. Sepsis etkeni olarak kan kültüründe saptanan mikroorganizmalar arasında Klebsiella %55 ile ilk sırayı alırken, Klebsiella+Pseudomonas %12.5 ve saf Pseudomonas %10 oranıyla ikinci sırayı Pseudomonas almakta ve gram negatif mikroorganizmalar ensık sepsis etkeni olarak görülmektedir. Buffy coat yayma yapılarak değerlendirilen 21 bebeğin 16'sında (%76) mikroorganizma saptanmıştır (tablo-10). Buffy coat yaymada da gram negatif organizmalar ilk sırayı almaktadırlar. Toplam 6 olguda (3'ünde gram negatiflerle birlikte) gram pozitif kok görülürken ancak 1 kan kültüründe Stafilokok üremiştir. Buffy coat yaymada gram negatiflerle miks olarak pozitif koklarında görüldüğü 3 vakanın 2'sinde sadece negatif üreme (Pseudomonas ve Klebsiella) olmuşken, 1 kültür sonucu kontaminasyon gelmiştir. Sadece gram pozitif kok görülen 3 yaymanın 1'inde Stafilokok üretilirken ikisinde kan kültüründe kontaminasyon mevcuttu. Kan kültüründe üreme olmasına rağmen 5 bebekte (%24) organizma görülememiştir. Buffy coat ve kan kültür sonuçlarının karşılaştırılması tablo-11'de görülmektedir. Buffy coat yayma pozitif olgularda mortalite oranı %88 olarak bulunmuştur ve genel mortalitenin üzerindedir. Buffy coat negatif olgularda ise mortalite oranı (3/5) %60' dır.

Sepsiste tanı kriteri olarak değerlendirilen beyaz küre, absolu nötrofil ve immatür nötrofil sayısı, I/T oranı, trombosit sayısı, CRP, ESH ve serum haptogloblin genel sonuçları tablo-12-13' de, karşılaştırmalı istatistiksel değerlendirmesi ve p değerleri tablo-14'de görülmektedir.

TABLO-IX: SEPSİSLİ 40 YENİDOĞAN BEBEĞİN KAN KÜLTÜR SONUÇLARI

MİKROORGANİZMA	SAYI	YÜZDE(%)
-Klebsiella	22	55
-Klebsiella + Pseudomonas	5	12.5
-Pseudomonas	4	10
-E. coli	2	5
-Staph. aereus (Koagulaz pozitif)	1	2.5
-Kontaminasyon	6	15
T O P L A M	40	100.0

TABLO-X: SEPSİSLİ 40 YENİDOĞAN BEBEĞİN BUFFY COAT YAYMA SONUÇLARI

BUFFY COAT YAYMADA GÖRÜLEN MİKROORGANİZMA	SAYI	YÜZDE(%)
-Gram negatif basil	10	48
-Gram pozitif kok	3	14
-Gram pozitif kok + Gram negatif basil . . .	3	14
-Yaymada mikroorganizma görülemeyen	5	24
T O P L A M	21	100

TABLO-XI: SEPSİSLİ 40 YENİDOĞAN BEBEĞİN KAN KÜLTÜR VE BUFFY COAT YAYMA SONUÇLARININ KARŞILIKLI DEĞERLENDİRİLMESİ

K A N K Ü L T Ü R Ü	B U F F Y C O A T Y A Y M A						T O P L A M		
	P O Z İ T İ F			N E G A T İ F			Sayı	%*	%**
	Sayı	%*	%**	Sayı	%*	%**			
POZİTİF	10	63	67	5	100	33	15	71	100
KONTAMİNASYON	6	37	100	-	-	-	6	29	100
NEGATİF	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T O P L A M	16	100	76	5	100	24	21	100	100

%* = İlk yüzde, tüm popülasyona göre değerlendirilmiştir.

%** = İkinci yüzde, satır içi yüzdesidir.

FABLO XII: ÇALIŞMA KAPSAMINA ALINAN SEPSİSLİ 40 BEBEĞİN
LABORATUVAR SONUÇLARI

HASTA Protokol No	DBK (S a y ı / mm3)	ANS	AİNS (mm3)	I/T %	TROM. (/mm3 veya P.Y)	CRP (mg/l)	ESH (mm/s)	HAPT. (mg/dl)
223901	..30000..	1800..	24600..	93..	50000...	96...	19...	172
225929	..20500..	8200..	11275..	55...	bol ...	192....	3...	34.2
224972	.. 1400..	0 ..	280..	100..	182000...	24....	5...	0
223201	..17478..	1223..	10486..	89...	yok ...	96....	18...	38
225856	..22600..	6780..	10848..	60..	177000...	neg....	2...	0
226834	..12200..	4636..	1220..	20..	410000...	-....	2...	0
227462	.. 6400..	2432..	1664..	42...	bol ...	12....	15...	56.9
227682	.. 6167..	616..	2836..	80...	71000...	-....	1...	-
227389	..14100..	6204..	5076..	45...	bol ...	24....	2...	-
226957	.. 2800..	140..	2296..	94...	69000...	48....	4...	70.3
227489	.. 3600..	900..	1620..	60..	4-5'li...	96....	2...	0
227393	.. 2800..	56..	1344..	96..	4-5'li...	96....	-...	45.3
226514	.. 9500..	0 ..	1900..	100..	4-5'li...	-....	-...	38
227878	.. 3800..	0 ..	1976..	100..	91000...	24....	2...	-
227231	..16500..	7755..	825..	9...	bol ...	neg....	10...	38
223028	..18925..	6056..	9463..	60..	4-5'li...	-....	-...	38
226634	..18000..	4680..	6840..	60..	554000...	48....	3...	38
225874	..11400..	4560..	5016..	52..	4-5'li...	neg....	4...	0
229731	..13920..	5290..	6683..	56...	80000...	96....	46...	114
237639	.. 6560..	2362..	3674..	60..	2-3'lü...	192....	2...	-
230308	..11400..	684..	5472..	88..	60000...	384....	-...	-
235238	..20800..	3328..	8320..	71..	65000...	-....	-...	-
200760	..22900..	10076..	11450..	54..	4-5'li...	12....	-...	-
237692	.. 7400..	1480..	4440..	77..	342000...	neg....	2...	-
237465	.. 7400..	1988..	2812..	60..	213000...	neg....	-...	-
236915	..12800..	2304..	4096..	60...	25000...	96....	8...	-
238127	..31100..	8086..	13062..	56...	45000...	-....	-...	-
212839	..15200..	0 ..	12160..	100..	50000...	384....	1...	-
222154	..10600..	2968..	5512..	65...	40000...	-....	-...	-
236316	.. 6100..	3172..	1464..	31..	159000...	neg....	-...	-
238124	.. 6380..	2680..	3063..	53..	112000...	-....	-...	-
232549	.. 2500..	550..	650..	54...	bol ...	-....	-...	-
238456	..11500..	5980..	3680..	38...	65000...	neg....	-...	-
237715	..16400..	3608..	10824..	75..	1-2'li...	-....	-...	-
234548	..10700..	0 ..	8560..	100..	15000...	-....	-...	-
191706	..10700..	4708..	4280..	47...	17000...	968....	-...	-
238225	.. 3100..	124..	1550..	92...	11000...	768....	20...	-
239863	.. 8700..	1392..	3132..	69...	14000...	384....	-...	-
239907	..30800..	16016..	12936..	44...	10'lu...	192....	-...	-
236067	.. 6200..	620..	2852..	82...	75000...	192....	4...	-
TOPLAM HASTA	40	40	40	40	sayım P.Y. 15	25 29	22	16

TABLO XİTİ: ÇALIŞMA KAPSAMINA ALINAN 30 KONTROL GRUBU
BEBEĞİN LABORATUVAR SONUÇLARI

HASTA Protokol No	DBK (S a y ı / mm ³)	ANS	AİNS	I/T %	TROM. (/mm ³ veya P.Y)	CRP (mg/l)	ESH (mm/s)	HAPT. (mg/dl)
226577	..14700..	9408..	0	... 0	. bol	... -	... -	.. 38
227654	.. 9400..	5640..	752	...11	.. bol	... -	... 2	.. 0
218788	.. 9900..	7524..	396	... 5	.. bol	... -	... 2	.. 38
227111	..13400..	6432..	4288	...40	.. bol	... -	... -	.. -
229859	.. 5200..	1456..	1144	...40	.. bol	...neg	... 6	..106
227255	..11800..	4248..	472	...10	.. bol	... 48	... 3	.. 0
227383	.. 6800..	3808..	1224	...24	.. bol	...neg	... 2	.. 0
227883	.. 9400..	2458..	1446	...37	.. bol	...neg	... -	.. 0
227656	..11900..	5950..	952	...13	.. bol	...neg	...21	.. 0
225010	.. 3700..	2220..	296	...12	.. bol	... 24	... -	..70.3
228881	..16000..	10880..	1280	...10	.. bol	...neg	... -	.. 0
231886	..30500..	24400..	3660	...13	..290000	.. 12	... 2	.. -
239126	..21200..	14416..	3392	...19	.. bol	... 24	... 2	.. -
234718	..16200..	5184..	1944	...27	..320000	.. 12	... 2	.. -
229343	..12400..	8432..	1488	...15	.. bol	...neg	... 2	.. -
210833	..18100..	10136..	2172	...17	..10'lu	...neg	... -	.. -
180632	..18100..	8688..	1810	...17	..330000	...neg	... 2	.. -
203176	..13300..	6384..	2128	...25	..220000	...12	... 2	.. -
239120	.. 5600..	2688..	672	...20	..329000	...neg	... 7	.. -
240094	..13400..	8040..	670	... 7	..465000	...neg	... -	.. -
238849	..16700..	10688..	1002	... 8	.. bol	...neg	... 3	.. -
238847	..15500..	8060..	3100	...27	.. bol	...neg	... 2	.. -
238846	.. 8900..	4984..	1424	...21	..405000	...neg	... 4	.. -
239931	..13200..	5940..	1320	...18	.. bol	...neg	... -	.. -
241735	..22400..	19712..	896	... 4	.. bol	...neg	... -	.. -
241734	..27400..	18084..	5480	...23	.. bol	... 24	... -	.. -
242480	..12500..	7750..	750	... 8	.. bol	... 48	... 2	.. -
242446	..13600..	9248..	1632	...15	.. bol	... -	... -	.. -
241740	..11500..	5750..	690	...10	.. bol	... -	... -	.. -
241717	..13000..	3640..	4960	...57	.. bol	... 24	... 2	.. -
TOPLAM	30	30	30	30	Sayım 7	24	18	10
HASTA					P.Y: 23			

DBK:Düzeltilmiş beyaz küre sayısı, ANS:Absolu nötrofil sayısı, AİNS:Absolu immatür nötrofil sayısı, I/T:İmmatür/total nötrofil oranı, TROM.:Trombosit, CRP:C-reaktif protein, ESH:Eritrosit sedimentasyon hızı, HAPT.:Haptoglobin, P.Y.:Periferik yayma.

TABLO-XIV: YENİDOĞAN SEPSİSİNİN ERKEN TANISINDA DEĞERLENDİRİLEN LABORATUAR TESTLERİNİN İSTATİSTİK SONUÇLARI

TESTLER	ALT-ÜST DEĞER	ORTALAMA	STANDART SAPMA	STANDART HATA	P DEĞERİ
BEYAZ KÜRE (hücre/ mm ³)					
Sepsis.	.1400-31100	.14533	939	148	> 0.05
Kontrol	.3700-30500	.13856	5989	.1093	
ABSOLU NÖTROFİL (hücre/mm ³)					
Sepsis.	0-16016	3336	3430	542	< 0.001
Kontrol	.1456-24400	8074	1661	303	
ABSOLU İMMATÜR NÖTROFİL (hücre/mm ³)					
Sepsis.	280 - 24600	5756	4950	783	< 0.001
Kontrol	0 - 5480	1705	1407	257	
İMMATÜR / TOTAL NÖTROFİL ORANI (%)					
Sepsis	9 - 100	66.17	23.22	3.67	< 0.001
Kontrol	0 - 57	15.1	16.44	3.0	
TROMBOSİT SAYISI (/MM ³ x1000)					
Sepsis.	11-554	119,68	.134,44	.26,48	< 0.001
Kontrol	.220-465	337	.78,854	.29,804	
C - REAKTİF PROTEİN (mg/l)					
Sepsis.	.Neg-968	152.55	.231.74	.43.03	< 0.001
Kontrol	.Neg-48	9.5	15.0	3.06	
ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI (mm/saat)					
Sepsis.	.1 - 46	7.95	10.5	2.24	> 0.05
Kontrol	.1 - 21	3.77	4.54	1.07	
HAPTOGLOBİN (mg/dl)					
Sepsis.	0 - 172	42.98	47.8	10.98	> 0.05
Kontrol	0 - 106	23.8	39.6	12.53	

Beyaz küre sayımı (sepsiste 14533 +/- 939 /mm³, kontrol grubunda 13856 +/- 5989 /mm³), ESH (sepsiste 7.95 +/- 10.5 mm/s, kontrol grubunda 3.77 +/- 4.54 mm/s) ve haptoglobin (42.98 +/- 47.8, kontrol grubunda 23.8 +/- 39.6 mg/dl) değerlerinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunamazken (p>0.05), absolu nötrofil sayısı (sepsiste 3336 +/- 3430, kontrol grubunda 8074 +/- 1661 /mm³) ve trombosit sayısı (sepsiste 119680 +/- 134440, kontrol grubunda 337000 +/- 78854 /mm³) sepsiste anlamlı olarak düşük bulunurken (p<0.001), absolu immatür nötrofil sayısı (sepsiste 5756 +/- 4950, kontrol grubunda 1705 +/- 1407 /mm³), I/T oranı (sepsiste %66.17 +/- 23.22, kontrol grubunda %15.1 +/- 16.44), ve CRP (sepsiste 152.55 +/- 231.74, kontrol grubunda 9.5 +/- 15.0 mg/l) değerleri sepsiste anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.001).

Absolu nötrofil sayısı 1500/mm³ altındaki nötroopenik olgularda %86.6 ve nötroopenik olmayan olgularda ise %56 mortalite saptanmıştır.

Trombosit sayımı yapılan 25 sepsisli olgudan 17'sinde 100000/mm³ altında trombosit sayısı bulunmuş ve bu 17 olgunun 13'ünde trombositopeni yanında aktif kanama, protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama ve fibrinojen düşüklüğü saptanarak DIC tanısı konmuştur.

Testlerin tanı değeri açısından, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerleri tablo-15'de sunulmuştur.

5000/mm³ altındaki beyaz küre değerlerinde duyarlılık %17.5, özgüllük %96.6, pozitif tahmin doğruluğu %87.5, negatif tahmin doğruluğu %46.7 olarak bulunmuştur.

Absolu nötrofil sayısının 1500/mm³'den küçük değerlerinde duyarlılık %40, özgüllük %96.6, pozitif tahmin doğruluğu %94.1, negatif tahmin doğruluğu %54.7'dir.

Absolu immatür nötrofil sayısı iki ayrı sayımda değerlendirilmiştir. 2000/mm³ sayım altında duyarlılık %72.5, özgüllük %73.3, pozitif tahmin doğruluğu %78.3, negatif tahmin doğruluğu %66.6 olarak elde edilmiştir. 2500/mm³ altındaki seviyeler ele alındığında ise duyarlılık %70, özgüllük %80, pozitif tahmin doğruluğu %82.3 ve negatif tahmin doğruluğu %66.6 değerleri bulunmuştur.

I/T oranı da iki ayrı seviyede değerlendirilmiştir. %20'den

TABLO-XV: YENİDOĞAN SEPSİSİNİN ERKEN TANISINDA ARAŞTIRILAN LABORATUAR TESTLERİNİN DUYARLILIK, ÖZGÜLLÜK VE TAHMİN DOĞRULUK DERECELERİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

TESTLER	DUYARLILIK %	ÖZGÜLLÜK %	POZ.TAH.DOĞ. %	NEG.TAH.DOĞ. %
Beyaz küre (BK) (< 5000/mm ³) . .	17.5	96.6	87.5	46.7
Absolu nötrofil sayısı (ANS) (< 1500/mm ³) . .	40	96.6	94.1	54.7
Absolu immatür nötrofil sayısı (AİNS) (> 2000/mm ³) . .	72.5	73.3	78.3	66.6
(> 2500/mm ³) . .	70	80	82.3	66.6
I/T oranı (> %20)	95	66.6	79.1	90.9
(> %40)	90	96.6	97.2	87.8
Trombosit (T) (< 100000/mm ³) . .	68	100	100	46.6
C- reaktif protein (CRP) (> 12 mg/l) . .	68.9	75	76.9	66.6
(> 24 mg/l) . .	58.6	91.6	89.4	64.7
(> 48 mg/l) . .	51.7	100	100	63.1
Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) (> 15 mm/saat) .	29.4	94.4	83.3	50
Haptoglobin (H) (> 25 mg/l) . .	68.7	66.6	78.5	54.5

yüksek durumlarda duyarlılık %95, özgüllük %66.6, pozitif tahmin doğruluğu %79.1, negatif tahmin doğruluğu %90.9 iken; %40'ın üzerindeki düzeylerde duyarlılık %90, özgüllük %96.6, pozitif tahmin doğruluğu %97.2 ve negatif tahmin doğruluğu %87.8 değerlerine değişmektedir.

Trombosit sayısının 100000/mm³'den düşük trombositopeni durumlarında duyarlılık %68, özgüllük %100, pozitif tahmin doğruluğu %100 ve negatif tahmin doğruluğu %46.6'dır.

CRP seviyeleri 3 ayrı değerde ele alınmıştır. 12 mg/l üzerindeki seviyelerde duyarlılık %68.9, özgüllük %75, pozitif tahmin doğruluğu %76.9, negatif tahmin doğruluğu %66.6 olarak bulunurken, 24 mg/l'den yüksek değerlerde duyarlılık %58.6, özgüllük %91.6, pozitif tahmin doğruluğu %89.4, negatif tahmin doğruluğu %64.7'ye değişmekte ve 48 mg/l üzerindeki seviyelerde ise duyarlılık %51.7, özgüllük %100, pozitif tahmin doğruluğu %100 ve negatif tahmin doğruluğu %63.1 bulunmuştur.

ESH'nın 15 mm/s üzerindeki seviyelerinde duyarlılık %29.4, özgüllük %94.4, pozitif tahmin doğruluğu %83.3 ve negatif tahmin doğruluğu %50'dir.

Haptoglobinin 25 mg/dl üzerindeki seviyelerinde duyarlılık %68.7, özgüllük %66.6, pozitif tahmin doğruluğu %78.5 ve negatif tahmin doğruluğu %54.5 bulunmuştur.

Bu testlerin 2 veya 3'ünün pozitif olması durumuna ve değişik serum seviyelerine göre tanı değerlendirmesi tablo-16'da yapılmıştır.

I- 5 test birlikte ele alındığında:

1- En az 2 test pozitif olduğunda:

A- beyaz küre sayısının 5000/mm³'den, absolu nötrofil sayısının 1500/mm³'den düşük, absolu immatür nötrofil sayısının 2000/mm³'den, I/T oranının %20'den, CRP'nin 12 mg/l'den yüksek seviyelerinde (alt değerler) en az 2 testin pozitif olduğu durumlarda duyarlılık %89.6, özgüllük %70.8, pozitif tahmin doğruluğu %78.7 ve negatif tahmin doğruluğu %73.3'tür.

B- Absolu immatür sayısı 2500/mm³'den, I/T oranı %40'dan ve CRP 48 mg/l'den yüksek (üst değerler) fakat diğer parametre değerleri aynı kaldığında duyarlılık %86.2, özgüllük %95.8, pozitif tahmin doğruluğu %96.1 ve negatif tahmin doğruluğu 85.1 olarak bulunmuştur.

TABLO-XVI: NEONATAL SEPSİSİN ERKEN TANISINDA ARAŞTIRILAN, YAPILMASI KOLAY 5 VE 6 TESTİN, 2 VEYA 3'Ü POZİTİF OLDUĞUNDA DUYARLILIK, ÖZGÜLLÜK VE TAHMİN DOĞRULUKLARI

TESTLER	A DEĞERLERİNDE# %	B DEĞERLERİNDE## %
5 TEST BİRLİKTE*		
EN AZ 2 TEST POZİTİF		
DUYARLILIK	89.6	86.2
ÖZGÜLLÜK	70.8	95.8
POZ.TAH.DOĞRULUĞU	78.7	96.1
NEG.TAH.DOĞRULUĞU	73.3	85.1
EN AZ 3 TEST POZİTİF		
DUYARLILIK	72.4	65.5
ÖZGÜLLÜK	91.6100
POZ.TAH.DOĞRULUĞU	91.3100
NEG.TAH.DOĞRULUĞU	73.3	70.5
6 TEST BİRLİKTE**		
EN AZ 2 TEST POZİTİF		
DUYARLILIK	95	95
ÖZGÜLLÜK	75	93.7
POZ.TAH.DOĞRULUĞU	82.6	95
NEG.TAH.DOĞRULUĞU	92.3	93.7
EN AZ 3 TEST POZİTİF		
DUYARLILIK	80	70
ÖZGÜLLÜK	75100
POZ.TAH.DOĞRULUĞU	82.6100
NEG.TAH.DOĞRULUĞU	93.7	72.7

* Beyaz küre(BK), absolu nötrofil sayısı(ANS), absolu immatür nötrofil sayısı(AİNS), I/T oranı ve CRP

** Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) eklendi.

A değerleri: BK<5000/mm³, ANS<1500/mm³, AİNS>2000/mm³, I/T>%20, CRP>12mg/l.

B değerleri: AİNS>2500/mm³, I/T>%40, CRP>48mg/l, diğer parametler A değerlerinin aynıdır.

2- En az 3 testin pozitifliğinde:

A- Parametrelerin yukarıda belirtilen A durumundaki alt değerlerinde duyarlılık %72.4, özgüllük %91.6, pozitif tahmin doğruluğu %91.3 ve negatif tahmin doğruluğu %73.3'tür.

B- Parametrelerin yukarıda belirtilen B durumundaki üst değerlerinde duyarlılık %65.5, özgüllük %100, pozitif tahmin doğruluğu %100 ve negatif tahmin doğruluğu % 70.5'tir.

II- ESH'nın 15 mm/s'dan yüksek olduğu durumlar da eklenerek 6 test birlikte değerlendirildiğinde:

1- En az 2 test pozitif olduğunda:

A- Parametrelerin alt değerlerinde duyarlılık %95, özgüllük %75, pozitif tahmin doğruluğu %82.6 ve negatif tahmin doğruluğu %92.3'tür.

B- Parametrelerin üst değerlerinde duyarlılık %95, özgüllük %93.7, pozitif tahmin doğruluğu %95 ve negatif tahmin doğruluğu %93.7'dir.

2- En az 3 test pozitif olduğunda:

A- Alt değerlerde duyarlılık %80, özgüllük %75, pozitif tahmin doğruluğu %82.6 ve negatif tahmin doğruluğu %93.7'dir.

B- üst değerlerde duyarlılık %70, özgüllük %100, pozitif tahmin doğruluğu %100 ve negatif tahmin doğruluğu % 72.7 olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisinin klinik değerlendirme ile erken tanısı oldukça zordur. Klinik bulguların nonspesifik oluşu, klinik tablonun ağırlığı ve sepsiste erken tedavinin prognozda çok önemli olması nedeniyle duyulan korkudan dolayı birçok bebek, enaz kültür sonuçları çıkıncaya kadar gereksiz yere antibiyotik alabilmektedir. Bebek sepsis olmadığı halde sepsis tedavisi alabilmekte, esas uygulanması gereken tedavi yapılmayabilmektedir. Literatürde sepsisin erken tanımlanmasına yönelik testlerle yaklaşım yapıldığında, gereksiz antibiyotik kullanımının azaldığı, bunun yanında gerekli zamanda erken ve uygun antibiyotik kullanımına yardımcı olduğu belirtilmektedir (80,85).

Yenidoğan sepsisinde klinik bulgular nonspesifik olmakla birlikte, sepsisi düşündürmesi ve şüphelenilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda en sıklıkla görüldüğü bildirilen bulgular, letarji, ısı değişkenliği ve beslenme güçlüğüdür (1-5). Bizim çalışmamızda da, tablo-8'de görüldüğü gibi, letarji %90, apne %87.5, hiporefleksi %85, zayıf emme %72.5 ve emmeme %50 gibi beslenme güçlükleri, ateş %72.5 ve hipotermi %45 gibi çoğunlukla aynı bebekte görülen ısı düzensizlikleri literatürde belirtilene uygun şekilde ensık saptanan bulgulardır. Genel olarak, respiratuar, gastrointestinal ve santral sinir sistemi bulguları ağırlıktadır. Hastalığın prognozunu kötü yönde etkileyen kanama %52.5, bradikardi %45, hepatomegali %37.5, periferik dolaşım bozukluğu %32.5 sklerema %30, şok tablosu %22.5 ve peteşi ekimoz %17.5 oranında bulunmuştur. Bu durum da, hastaların önemli bir kısmının ağır bir klinik tabloda olduğunu göstermektedir.

Literatürde yenidoğan sepsisi erkeklerde kızlara göre yaklaşık 2 kat fazla görüldüğü bildirilmişken (4), bizim sepsisli 40 bebeğimizin 21'i erkek olup, erkek kız oranı 1.1'dir. Yine sepsisin, prematüre bebeklerde daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Bizim bebeklerimizin 17'si (%42.5) pre-

matüredir fakat çok küçük prematüre yoktur. Muhtemelen bu küçük prematüre bebekler bize ulaşmadan kaybedilmektedir. Ayrıca 11 bebek (%27.5) gebelik haftasına göre küçük ve 5 bebek (%12.5) büyük olup yine sepsis açısından risk faktörü olan bebeklerdir (tablo-5). Sepsisli bebek annelerinde 31 adet prenatal yakınma saptanmıştır (tablo-7). 40 bebekten 5'i (%12.5) diplomasız kişilerce doğurtulmuş, 10 bebek orta ve 16 bebek düşük olmak üzere toplam 26 bebek (%65) infeksiyon yönünden riskli APGAR skoruyla doğmuştu. Erken sepsiste mortalitenin %80-90'lara çıktığı belirtilmektedir (2,3). Bizim bebeklerimizin yaş ortalaması 3.68 olup, 40 bebeğin 35'i 6 günlük veya daha küçük olduğundan erken sepsis oranı %87.5'tur (tablo-6). Ayrıca 40 bebeğin 20'si (%50) 1 günlüktür. Buna karşılık erken sepsis tanısı konan 35 bebekten 24 (%68.5), toplam 40 bebekten 27 bebek kaybedilmiş olup, genel mortalite oranı %67.5'dir (tablo-6). Ölen 27 bebeğin 3'ü %11.1'i ilk gün kaybedilmiştir. Ölen 27 bebeğin %77.7'si 1 hafta içinde kaybedilirken, %22.3 bebek 1 haftadan fazla yaşatılabilmektedir.

Son yıllardaki dış yayınlarda, yenidoğanda sepsis etkeni olarak en sık GBS'lar suçlanmaktadır (2-5). Ülkemizde ise bu etkenin sık görülmediği, 1989 Ankem kongresinde, Kanra ve Çelenk tarafından vurgulanmıştır (7,13). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada, sepsisli 17 bebekten alınan kan kültürlerinin 10'unda (6'sı E.Coli) gram negatif bakteri (12) ve Akşit'in (11) çalışmasında gram negatif mikroorganizmalar özellikle Klebsiella en sık görülen etkenlerdir. Bu çalışmamızda da yine, Klebsiella %55 (Pseudomonas'la miks infeksiyon durumunda göz önüne alınırsa %67.5) oranıyla ilk sırayı alırken, Pseudomonas tek olarak %10 ve miks olarak %12.5 olmak üzere toplam %22.5'la ikinci sırada yer almaktadır. Bu nedenle uygulanması gereken öncelikli tedavi de gram negatiflere yönelik olmalıdır. Ayrıca bu organizmalara yönelik korunma önlemleri alınmalıdır. Bu konuda sağlık personelinin ve ailelerin temizlik konusunda eğitilmesi ve bu konuda kontrol yöntemlerinin uygulanması gereklidir.

Sepsis kesin tanısı, klinik infeksiyon bulguları yanında, kanda etken mikroorganizmanın izolasyonu ile konur. Alınan kan kültürleri sonucu kontaminasyon olarak gelebilir. Bizim

çalışmamızda alınan 40 kan kültüründen 6'sı kontamine olmuştur. Sepsiste mikroorganizmayı tanımlayabileceğimiz, kolay, ucuz ve çabuk sonuçlanabilecek diğer bir işlem buffy coat yaymanın değerlendirilmesidir. Buffy coat yaymada mikroorganizmayı saptama oranı %52-76 arasında değişmektedir (64-67,69). Kanda çok sayıda mikroorganizma olduğunu, dolayısıyla bebeğin immün defansının zayıflığını ve infeksiyonun şiddetini gösterdiğinden, buffy coat yaymada etkenin saptanmasının kötü prognoza işaret ettiği ve gram pozitif kok görüldüğünde penisilinaza dirençli bir antibiyotiğin seçilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (64). Reik ve Rubin (69) buffy coat pozitif sepsis vakalarında %100 mortalite bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda buffy coat pozitiflik oranı %76'dır ve buffy coat pozitif hastalarda mortalite oranı %88'dir. Bu pozitiflik oranı ile buffy coat yayma sepsiste, mikroorganizmayı tanımlamada çok değerli ve prognozu belirlemede çok önemli bir testtir. Mikroorganizmanın gram pozitif veya negatif oluşunu da gösterdiğinden tedaviyi planlama açısından çok değerlidir. Bu nedenle sepsis düşünülen her hastada mutlaka yapılarak değerlendirilmelidir. Fakat buffy coat yaymada mikroorganizma görülmemesi sepsisi ekarte ettirmez (66). Bizim çalışmamızda 21 bebekten 5'inde etken görülememesine rağmen bunlarda kan kültüründe üreme saptanmıştır. Bu sonuç da göstermektedirki, buffy coat negatif olduğunda sepsis tanısı ekarte edilemez.

Yenidoğan sepsisinde tanı kriteri yönünden araştırdığımız diğer bir test beyaz küre sayımıdır. Çalışmamızda sepsisli vakalarla kontrol grubu arasında, beyaz küre sayımında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen ($p>0.05$) (tablo-14), beyaz küre sayısının 5000/mm³' den az olduğu durumlarda duyarlılık %17.5, özgüllük %96.6, pozitif tahmin doğruluğu %87.5 ve negatif tahmin doğruluğu %46.7'dir (tablo-15). Bu bulgu literatürdeki bulgularla uyumludur (75,76). Görüldüğü gibi lökopeni, duyarlılığı düşük olduğundan sepsis taramasında değersiz bir test olmasına karşılık, lökopeni tesbit edildiğinde bebeğin sepsis olma ihtimali çok yüksektir. Fakat beyaz küre sayısı değerlendirilirken, mutlaka periferik yaymada her 100 beyaz küreye karşılık normoblast sayısı bulunmalı ve buna göre düzeltilmiş beyaz küre sayısı hesaplanmalıdır.

Sepsiste periferik yaymanın değerlendirilmesi çok önemlidir. Eritrosit yapı bozukluğu, lökositlerde vakualizasyon, monositoz ve trombositopeni saptanması hasta hakkında önemli bilgiler verir. Periferik yaymada nötrofil matürasyonuna yönelik yapılan yüzdeye göre hesaplanacak, absolu nötrofil ve immatür nötrofil sayısı ve I/T oranı sepsis tanısında, tanı kriteri olarak değer taşıyan testlerdir. Çalışmamızda, sepsisli grupta kontrol grubuna göre absolu nötrofil sayıları anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$) (tablo-14). Absolu nötrofil sayısının $1500/mm^3$ 'den az olduğu nötropeni durumlarında, duyarlılık %40, özgüllük %96.6, pozitif tahmin doğruluğu %94.1 ve negatif tahmin doğruluğu %54.7'dir (tablo-15). Bu sonuçlara göre nötropeni lökopeniden daha değerli ve bulunduğu tanı koydurucu değeri olan bir test olarak görülmektedir. Literatürde nötropenin kötü prognoz işareti olduğu belirtilmiştir (83,84). Bizim çalışmamızda mortalite oranı nötropenik hastalarda %86.6 ve nötropenik olmayan hastalarda ise % 56 olarak bulunmuş olup, nötropeni kötü prognozu göstermektedir.

Yenidoğan sepsisinde absolu immatür nötrofil sayısındaki artış önemli bir kriterdir. Bazı çalışmalarda absolu nötrofil sayısının normalde bütün bebeklerde, 60-96 saat sonra $500/mm^3$ 'den az olduğu belirtilirken (74,77), Lloyd ve Oto (81) 33 gebelik haftasından küçük bebeklerde 120 saat sonra ortalama absolu immatür nötrofil sayısını (AİNS) $440/mm^3$ ve normal sınırlarını $0-2890/mm^3$ olarak vermişlerdir. Bizim çalışmamızda sepsisli grupta absolu immatür nötrofil değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen ($p<0.001$) (tablo-14), sepsisli 1 bebek hariç 39 bebekte ve kontrol grubunda 26 bebekte AİNS $500/mm^3$ 'den fazlaydı (tablo-12,13). Tanı koydurma kriteri olarak değerlendirdiğimizde AİNS $2000/mm^3$ 'den fazla olduğunda, duyarlılık %72.5, özgüllük %73.3, pozitif tahmin doğruluğu %78.3 ve negatif tahmin doğruluğu %66.6 bulunurken, AİNS $>2500/mm^3$ durumlarında ise duyarlılık %70, özgüllük %80, pozitif tahmin doğruluğu %82.5 ve negatif tahmin doğruluğu % 66.6 olarak daha değerli görülmektedir (tablo-15). AİNS de artış olmamasının kötü prognozu göstereceği belirtilmiştir (83). Bizim çalışmamızda sadece 1 sepsisli vakada AİNS $500/mm^3$ 'den düşüktü ve bu vakada kaybedilmiştir.

İmmatür/-otal nötrofil (I/T) oranının %20'den büyük olmasının sepsisi belirlemede bir indikatör olduğu ileri sürülmüştür (75-77,79,80,82,83,85). bizim çalışmamızda sepsisli grupta I/T oranları arasında en büyük t değeri elde edilerek anlamlı bir yükseklik bulunmuştur ($p<0.001$) (tablo-14). I/T > %20 olduğu durumlarda, duyarlılık %95, özgüllük %66.6, pozitif tahmin doğruluğu %79.1 ve negatif tahmin doğruluğu %54.7'dir. Anlaşılmaktadır ki I/T oranının %20'den büyüklüğü çok değerli bir tarama testidir fakat özgüllüğü düştüğünden tanı koydurucu değeri azalmaktadır. Eğer bu oranın %40'dan yüksek olduğu durumlara pozitif dersek, duyarlılık %90, özgüllük %96.6, pozitif tahmin doğruluğu %97.2 ve negatif tahmin doğruluğu %87.8'dir (tablo-15). Görüldüğü üzere bu durumda (I/T>%40), duyarlılık yani tarama değeri yine yüksek kalırken, özgüllük ve tahmin doğruluğu yani tanı değeri çok artmaktadır. Hastaya %97.2 ihtimalle bu sepsistir denilebileceği gibi, %87.8 ihtimalle sepsis değildir denebilmekte yani çok yüksek bir tanı değeri taşımaktadır. I/T oranının %40'dan büyük olması neredeyse sepsise spesifik bir bulgu olarak görülmektedir. Literatürde I/T oranının %40'dan büyük olduğu durumlar değerlendirilmemiştir.

Sepsiste sıklıkla görülen bir diğer hematolojik bulgu trombositopenidir. Trombositopeninin nedeni olarak trombositlere karşı gelişen antikolar suçlanmıştır (86-88). Sepsiste trombositopeni bulunduğu hastada dissemine vasküler koagülopati (DIC) bulunmayabilir (86). Bizim çalışmamızda sepsisli grupta trombosit değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.001$) (tablo-14). Trombosit sayısının 100 000/mm³'den düşük olduğu durumlar için, duyarlılık %68, özgüllük %100, pozitif tahmin doğruluğu %100 ve negatif tahmin doğruluğu %46.6'dır (tablo-15). Trombosit sayımı yapılan 25 sepsisli bebeğin 17'sinde 100 000/mm³ den düşük sayı elde edilmiş ve bunların 13'ünde DIC saptanırken (klinik olarak kanama, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında uzama ve fibrinojen düzeyinde düşme), 4'ünde DIC gösterilememiştir. Kontrol grubunda hiç trombositopeni görülmemiştir. Bütün bebeklerde periferik yaymada trombosit değerlendirmesi yapılmış ve 40 sepsisli bebekten 26'sında trombositlerde azalma (büyük

büyütme alanında 5'ten az trombosit) görülmüştür. Bu nedenle neonatal sepsiste trombositopeni yönünden hasta mutlaka izlenmeli, trombositopeni ile DIC tanısı konmamalı ve hasta DIC açısından değerlendirilmelidir.

CRP son zamanlarda birçok inflamatuvar olayda üzerinde en çok çalışılan testtir (90,91). Serum CRP tayininde, lateks fiksasyon aglütinasyon (LFA) testi yapılması kolay ve çabuk sonuçlanan bir test olduğundan günlük kullanımda sıklıkla uygulanmaktadır (90). Biz de, çalışmamızda bu özelliklerinden dolayı LFA testini yarı kantitatif olarak kullandık. Neonatal sepsiste yapılan birçok çalışmada, CRP'nin tanı değeri vurgulanmıştır (76,79,93-98). Sann (98) GBS infeksiyonunda CRP'nin daha az belirleyici olduğunu söylerken, bir başka çalışmada en çok artışın E.Coli varlığında meydana geldiği belirtilmiştir (97). Dryden (99) birtek CRP ölçümünün bakteriyemi tanımlamada yeterli olmadığını, Mathers (96) ise sepsisi erken tanımlamada CRP'nin I/T oranından daha az değerli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çeşitli çalışmalarda CRP artışının sepsiste özgüllüğü yüksek bir test olduğu belirtilmiştir (tablo-3). Bizim çalışmamızda sepsisli grupta serum CRP seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (tablo-14). CRP değerlerinin 12 mg/l'den büyük olduğu durumlara pozitif dediğimizde duyarlılık %68.9, özgüllük %75, pozitif tahmin doğruluğu %76.9 ve negatif tahmin doğruluğu %66.6 olarak bulunmuştur ve literatürle uyumludur. Eğer 24 mg/l üstü değerler pozitif kabul edilirse duyarlılık 58.6'ya düşmekte, özgüllük %91.6'ya, pozitif tahmin doğruluğu %89.4'e ve negatif tahmin doğruluğu %64.7'ye yükselmektedir. Sınır seviyeyi 48 mg/l üstü değere yükselttiğimizde duyarlılık %51.7'ye düşmekte fakat özgüllük %100'e ve pozitif tahmin doğruluğu da %100'e çıkmaktadır. Negatif tahmin doğruluğu pek değişmemekte %63.1 olarak kalmaktadır (tablo-15). Görüldüğü üzere 12 mg/l üstünde, tarama ve tanı değeri literatürle uyumlu olarak pek yüksek değilken, 48 mg/l üstünde duyarlılık düşmekte fakat çok yüksek bir tanı değerine erişilmektedir. 48 mg/l seviyesinin üstünde hastaya kesine yakın olarak sepsis denilirken, bir hastada ancak %63.1 oranında doğru olarak sepsis yok denilebilmektedir. Literatürde bu yüksek seviyeler (48 mg/l üstü) tanı yönünden

değerlendirilmemiştir.

Sann (98) ve Peltola (100) CRP seviyelerindeki düşmenin iyileşmeyi gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda, 48 mg/l üzerinde CRP seviyelerine sahip 17 sepsisli (17/29) bebekte mortalite oranı 13/17 (%76.4) iken daha düşük değerlere sahip 12 (12/29) bebekte mortalite oranı 6/12 (%50) ye inmektedir. Bu durumda, düşük CRP seviyelerinin daha iyi bir pronozu gösterdiği söylenebilir. Fakat biz, hastalarımızda CRP'nin bu özelliğini araştırmadığımızdan, CRP düzeyinde hastanın klinik gidişine göre hangi değişikliklerin görüldüğünü söyleyemeyiz.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) daha eski bir tarihi değere sahiptir. ABO hemolitik hastalığı, anemi ve benzeri birçok durumda yükselmeler olduğundan ve ilk günlerde 1 mm/saat iken, 14. günde 17 mm/s gibi farklı bir değere değişkenlik gösterdiğinden sepsis tanısında artık pek kullanılmayan bir testtir (5). 15 mm/s üzerindeki değerlerde yapılan çalışmalarda duyarlılık düşük bulunurken, %90'ların üstüne çıkan özgüllük bildirilmiştir (74,103). Bizim çalışmamızda her iki grup ESH değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (tablo-14). 15 mm/s üstü değerler pozitif alındığında duyarlılık %29.4, özgüllük %94.4, pozitif tahmin doğruluğu %83.3 ve negatif tahmin doğruluğu %50 olarak bulunmuştur (tablo-15). Bu bulgular literatürle uyumludur. Bu sonuçlara göre ESH'na bakılarak sepsisli hastayı atlamak mümkündür fakat 15 mm/s üzerine çıktığında tanı koydurucu değeri yüksek bir testtir.

Yenidoğan sepsisinde, erken tanı açısından yapılan ve 25 mg/dl üzerindeki serum haptoglobin seviyelerinin pozitif kabul edildiği çalışmalarda, düşük bir duyarlılık ve %95'e varan yüksek bir özgüllük bildirilmiştir (74,103). Çalışmamızda her iki grup haptoglobin değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (tablo-14). 25 mg/dl üstü seviyeyi pozitif kabul ettiğimizde duyarlılık %68.7, özgüllük %66.6, pozitif tahmin doğruluğu %78.5 ve negatif tahmin doğruluğu %54.5 olarak bulunmuştur (tablo-15). Sonuç olarak haptoglobin sepsis tanısında çok değerli görülmemektedir.

Bu 8 testten kolay ve her yerde yapılabilecek olan

trombosit sayımı, serum haptoglobin ölçümü hariç, 6'sını (beyaz küre, absolu nötrofil ve immatür nötrofil sayısı, I/T oranı, ESH ve CRP) veya ESH hariç 5'ini birlikte değerlendirdiğimizde, en az 2 veya 3 test birlikte pozitif olduğunda tanı değerleri tablo 16'da gösterilmektedir. $BK < 5000/mm^3$, $ANS < 1500/mm^3$, $AİNS > 2500/mm^3$, $I/T > 40$, $CRP > 48$ mg/l ve $ESH > 15$ mm/s olduğu durumları pozitif kabul ederek 6 testi değerlendirdiğimizde, en az 2 testin pozitifliğinde duyarlılık %95, özgüllük %93.7, pozitif tahmin doğruluğu %95 ve negatif tahmin doğruluğu %93.7 olarak bulunmaktadır. Bu, hem tarama ve hemde tanı koyduruculuğu yönünden en tutarlı ve en değerli durum olarak görülmektedir. Özgüllüğün ve pozitif tahmin doğruluğunun %100'e çıktığı en az 3 testin pozitif olduğu durumlarda duyarlılık düşmekte, tarama değeri azalmakta ve dolayısıyla sepsisi atlama ihtimali artmaktadır. Fakat yine de mutlaka testler birlikte değerlendirilmeli, en az 3 testin pozitif olduğu durumda buna göre konan tanının çok yüksek oranda doğru olduğu düşünülmelidir.

Sonuç olarak testlerin çoğu periferik yaymaya yönelik olduğundan, her hastada mutlaka periferik kandan yayma yapılmalı, hücreler ve trombositler dikkatle değerlendirilmeli, görülen normoblast sayısına göre beyaz küre sayısı düzeltilerek absolu değerler hesaplanmalıdır. En değerli test olarak görülen I/T oranı mutlaka değerlendirilmelidir. Testlerin bir arada değerlendirilmesinin tanı yönünden daha değerli olduğu bilinmelidir. Testler dikkatli bir incelemeden sonra sepsisi desteklemiyorsa, bu durumun sepsisi ekarte ettirmeyeceği ve kesin sepsis tanısının ancak kanda mikroorganizmanın gösterilmesiyle konulabileceği bilinmeli yine de hasta diğer hastalıklar yönünden değerlendirilmelidir. Eğer testler sepsisi destekliyorsa tanının büyük oranda sepsis olduğu düşünülerek kan kültürü alınmalı, yapılmamışsa mutlaka buffy coat yayma yapılarak vakit geçirilmeden sepsis tedavisi uygulanmalıdır.

SONUÇLAR

Sepsisli 40 ve kontrol grubu olarak 30 bebekte değerlendirilen buffy coat yayma, beyaz küre, absolu nötrofil ve immatür nötrofil sayımları, immatür/total nötrofil oranı, trombosit sayımı, serum CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve serum haptoglobin ölçümleri sonucunda :

1- Buffy coat yaymada mikroorganizma %76 oranında görülmüştür. 21 sepsisli bebeğin 5'inde mikroorganizma görülememiş ancak bunların kan kültürlerinde üreme saptanmıştır. Buffy coat yayma pozitif hastalarda mortalite oranı %88'dir.

2- Beyaz küre sayımında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Lökopeni (5000/mm³'den düşük beyaz küre sayısı) sepsisli 40 hastanın 7'sinde tesbit edilmiştir. Duyarlılık %17.5, özgüllük %96.6, pozitif tahmin doğruluğu (PTD) %87.5 ve negatif tahmin doğruluğu (NTD) %46.7 olarak bulunmuştur.

3- Sepsiste absolu nötrofil sayısı kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktür (p<0.001). Absolu nötrofil sayısı 1500/mm³'den az olduğunda (nötropeni) duyarlılık %40, özgüllük %96.6, PTD %94.1 ve NTD %54.7'dir.

4- Absolu immatür nötrofil sayısı sepsiste anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.001). Absolu immatür nötrofil sayımı:

A- 2000/mm³'den yüksek olduğunda duyarlılık %72.5, özgüllük %73.3, PTD %78.3 ve NTD %66.6 iken

B- 2500/mm³ üzerindeki değerlerde ise duyarlılık %70, özgüllük %80, PTD %82.3 ve NTD %66.6 olmaktadır.

5- I/T oranı sepsiste kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir (p<0.001). I/T oranı:

A- %20'den yüksek olduğunda duyarlılık %95, özgüllük %66.6, PTD %79.1 ve NTD %90.9 iken

B- %40'dan yüksek değerlerde duyarlılık %90, özgüllük %96.6, PTD %97.2 ve NTD 87.8 olarak bulunmuştur.

6- Sepsiste trombosit sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0.001). Trombositopeni

100000/mm³'den düşük) için sepsiste duyarlılık %68, özgüllük %100, PTD %100 ve NTD %46.6'dır.

7- Sepsiste serum CRP değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.001). Serum CRP seviyeleri:

A- 12 mg/l'den yüksek olduğu durumlarda duyarlılık %68.9, özgüllük %75, PTD %76.9 ve NTD %66.6

B- 24 mg/l üzerindeki düzeylerde duyarlılık %58.6, özgüllük %91.6, PTD %89.4, NTD %64.7 iken

C- 48 mg/l düzeyleri üzerinde duyarlılık %51.7, özgüllük %100, PTD %100 ve NTD %63.1 olmaktadır.

8- ESH'nın 15 mm/s üzerindeki değerlerinde duyarlılık %29.4, özgüllük %94.4, PTD %83.3 ve NTD %50'dir. Her iki grup arasında ESH değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05).

9- Serum haptoglobin seviyeleri 25 mg/dl'den yüksek olduğunda duyarlılık %68.7, özgüllük %66.6, PTD %78.5 ve NTD %54.5'tur. Her iki grup arasında haptoglobin seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05).

10- Testler birlikte değerlendirildiğinde:

I- 5 test birlikte

I-1. En az 2 test pozitif

A- Beyaz küre 5000/mm³'den, absolu nötrofil 1500/mm³'den düşük, absolu immatür nötrofil sayısı 2000/mm³'den, I/T oranı %20'den, CRP 12 mg/l'den yüksek olduğunda (alt değerlerde) duyarlılık %89.6, özgüllük %70.8, PTD %78.7 ve NTD %73.3'tür.

B- Absolu immatür nötrofil sayısı 2500/mm³'den, I/T oranı %40'dan CRP 48 mg/l'den yüksek (üst değerler) ve diğer parametreler aynı kaldığında duyarlılık %86.2, özgüllük %95.8, PTD %96.1 ve NTD 85.1'dir.

I-2. En az 3 test pozitif

A- Alt değerlerde duyarlılık %72.4, özgüllük %91.6, PTD %91.3 ve NTD %73.3'tür.

B- Üst değerlerde duyarlılık %65.5, özgüllük %100, PTD %100 ve NTD %70.5'dir.

II- 6 test birlikte (ESH'nın 15 mm/s dan yüksek olduğu durumlar eklendiğinde)

II-1. En az 2 test pozitif

A- Alt değerlerde duyarlılık %95, özgülük %75, PTD %82.6 ve NTD %92.3'tür.

B- Üst değerlerde duyarlılık %95, özgülük %93.7, PTD %95 ve NTD %93.7'dir.

II-2. En az 3 test pozitif

A- Alt değerlerde duyarlılık %80, özgülük %75, PTD %82.6 ve NTD %93.7'dir.

B- Üst değerlerde duyarlılık %70, özgülük %100, PTD %100 ve NTD %72.7 olarak bulunmuştur.

ÖZET

Yenidoğan sepsisinin erken tanımlanmasına yönelik, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan servisinde, sepsisli 40 ve kontrol grubu 30 bebekte, buffy coat yayma, beyaz küre, absolu nötrofil ve immatür nötrofil ve trombosit sayısı, immatür/total nötrofil oranı (I/T), serum C- reaktif protein (CRP) ve haptoglobin düzeyleri ile eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) çalışılmıştır. Sepsis tanısı, klinik infeksiyon bulguları yanında kan kültürü ve buffy cot yaymada mikroorganizmanın tesbiti ile kesin olarak konulmuştur.

Sepsisli 40 bebeğin 34'dünde kan kültüründe bakteri saptanmış olup, en sık görülen bakteriler Klebsiella ve ikinci sırada Pseudomonas olmak üzere gram negatiflerdir.

Buffy coat yaymada %76 oranında bakteri tesbit edilerek değerli bir test olarak bulunmuştur. Heriki grupda beyaz küre, ESH ve haptoglobin değerleri arasında anlamlı fark bulunamazken ($p>0.05$), absolu nötrofil ve trombosit sayısı sepsiste anlamlı olarak düşük ve absolu immatür nötrofil sayısı, I/T oranı, serum CRP seviyeleri sepsiste anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Testler arasında tarama ve tanı koyma açısından en değerli test I/T oranıdır. Özellikle %40'dan büyük I/T oranı, hemen hemen sepsise spesifik denilebilecek kadar değerli bir tanı aracı olarak görülmektedir. CRP özellikle yüksek seviyelerde (48 mg/l'den büyük) özgüllüğü çok yüksek bir testtir fakat tarama testi olarak pek değerli değildir. Sepsiste trombositopeni çok sık olarak görülmektedir. Trombositopenisi olan bir hastada mutlaka sepsis araştırılmalıdır. Beyaz küre, absolu nötrofil ve immatür nötrofil sayımı ve ESH duyarlılıkları çok düşük fakat özgüllükleri yüksek bulunan testlerdir. Haptoglobin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olmayan bir test olarak bulunmuştur. Bu testlerin birlikte değerlendirilmesi ve en az 2 testin pozitif olması çok yüksek oranda tanı koydurmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Baker C.J.: Neonatal sepsis: an overview. In: Morell A., Nydegger U.E. (eds): Clinical use of intravenous immünoglobulins. London: Academic Press, 1986; pp 137-143
- 2- Mc Cracken G.H., Freij B.J.: Bacterial and viral infections of newborns. In: Avery G.B. (ed): Neonatology pathophysiology and management of the newborn. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott Com. 1987; pp 922-927
- 3- Siegel J.D., Mc Cracken G.H.: Sepsis neonatorum. N Engl J Med. 304: 642, 1981
- 4- Krugman S., Katz S.L., Gershon A.A.: Sepsis in the newborns. Infectious disease of children. CV. 8th ed. St Louis: CV. Mosby Com. 1985; pp 202-214
- 5- Mc Cracken G.H., Freij B.J.: Infectious disease of the fetus and newborn. In: Feigin R.D., Cherry J.D. (eds): Textbook of pediatric infectious disease. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Com. 1987; pp 940-948
- 6- Akşit M.A.: Neonatolojiye giriş. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1989
- 7- Çoban A.Ç.: Yenidoğan sepsisinde antibiyotik tedavisi. 4. Ulusal Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi. 1989
- 8- Oral S.N.: Kırsal alanda yenidoğan bakımı. 5. ve 6. pediatri günleri raporları, İstanbul: Kent Basımevi, 1985, s 52-63
- 9- Çevik N., Oran O., Sarıalioğlu F., Yurdakök M., Büyükgebiz A., Kutluk T.: Türkiyede çocuk sağlığı ve Türk çocuk hekimleri. Türkiye Milli Pediatri Derneği Ankara, Rekmay, 1988
- 10- Freedman R.M., Ingram D.L., Gross I., et al: A half century of neonatal sepsis at Yale, 1928-1978. Am J Dis Child. 135: 140, 1981
- 11- Akşit M.A., Akşit F.: Yenidoğan infeksiyonlarında *Listeria monocytogenes* araştırılması. Mikrobiol Bült. 16: 125, 1982
- 12- Oygür N., Yeğin O., Ertuğ H., Bircan İ., Güven A.G.: Yenidoğan sepsisinin tanısında C-reaktif protein, beyaz küre ve nötrofil indekslerinin önemi. Çocuk hastalıkları dergisi. 3, (1): 122, 1986
- 13- Kanra G.: Merkez sinir sistemi infeksiyonlarında antibiyotik tedavisi. 4. Ulusal antibiyotik ve kemoterapi Kongresi. 1989
- 14- Douglas E.J., Kanarek K.S., Lim D.V.: Grup B streptococcal colonisation patterns in mothers and their infants. J Clin Microbiol. 20: 438, 1984
- 15- Davis J.P., Moggio M.V., Klein D., et al: Vertical transmission of GBS. JAMA. 242: 42, 1979
- 16- Anthony B.F., Okada D.M., Hobel C.J.: Epidemiology of the GBS: Maternal and nosocomial sources for infant acquisitions. J Pediatr. 95: 431, 1979
- 17- Sarff L.D., Mc Cracken GH.: Epidemiology of *E. Coli* K1 in healthy and diseased newborns. Lancet. 1: 1099, 1975
- 18- Akşit F.: Yineleyen düşük, erken ve ölü doğum olgularında *Listeria monocytogenes* izolasyonu. İmmünofluoresans yöntemle serotiplendirmesi, Doçentlik tezi. Eskişehir Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Kürsüsü. 1981
- 19- Petrilli E.S., D'ablaing G., Ledger W.J.: *Listeria monocytogenes* chorioamnionitis. Obstet and Gynecol. 55(3)

suppl: 5S-8S, 1980

20- Starr SE. Antimicrobial therapy of bacterial sepsis in the newborn infant. *J Pediatr.* 106: 1043, 1985

21- Reboli A.C., Jhon J.F., Levkoff A.H.: Epidemic Methicillin- Gentamycin- resistant *Staphilacoccus aureus* in a neonatal intensive care unit. *AJDC.* 143: 34, 1989

22- Munson D.P., Thompson T.R., Jhonson D.E., et al: Coagulase negative *Staphilacoccal* septicemia: Experience in a newborn intensive care unit. *J Pediatr.* 101: 602, 1982

23- Bergovist G, Eriksson M, Zetterstrom R. Neonatal septicemia and perinatal risk factors. *Acta Paediatr Scand.* 68: 337, 1979

24- Bennet R., Eriksson M., Zetterstrom R.: Neonatal septicemia: coparison of onset and risk factors during three consecutive 5 year periods. *Acta Paediatr Scand.* 76: 361, 1987

25- Bennet R, Eriksson M, Zetterstrom R. Bacterial etiology of neonatal septicemia in relation to prior antibiotic treatment. *Acta Paediatr Scand.* 76: 673, 1987

26- Macfarlane D.E.; Neonatal grup B streptococcal septicemia in a developing country. *Acta Paediatr Scand.* 76: 470, 1987

27- Robbins J.B., Mc Cracken G.H., Gotschlich E.C., et al: *E. Coli* K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med.* 290: 1216, 1974

28- Baker C.J., Kasper D.L.: Correlation of marenal antibody deficiency with susceptibility to neonatal GBS infection. *N Engl J med.* 294: 753, 1976

29- Bellanti J.A., Boner A., Valletta E.: Immunology of the fetus and newborn. In: Avery G.B. (ed). *Neonatology.* 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott Com. 1987, pp 850-61

30- Regelman W.E., Mills E.L., Quine P.G.: Immunology of the newborn. In: Feigin R.D., Cherry J.D. (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Com. 1987, pp 940-48

31- Hayward A.R.: Immunology. In: Boyd R., Battaglia F.C.(eds): *Perinatal medicine.* 1st ed. London: Butterworths. 1983. pp 286-98

32- Cairo M.S.: Neonatal neutrophil host defense. *AJDC.* 143: 40, 1989

33- Wilson C.B.: Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr.* 108: 1, 1986

34- Christensen R.D., Rothstein G.: Pre-and postnatal development granulocytic stem cell in the rat. *Pediatr Res.* 18: 599, 1984

35- Christensen R.D., Harper T.E., Rothstein G.: Granulocyte-macrophage progenitor cells in term and preterm neonates. *J Pediatr.* 109: 1047, 1986

36- Christensen R.D., Rothstein G., ANstall H.B., Bybee B.: Granulocyte transfusions in neonates with bacterial infection, neutropenia and depletion of mature marrow neutrophils. *Pediatrics.* 70: 1, 1982

37- Shigoka A.O., Santos J.I., Hill H.R.: Functional analysis of neutrophil granulocytes from healthy, infected and stressed neonates. *J Pediatr.* 95: 454, 1979

38- Miller M.E.: Chemotactic function in the human neonate: humoral and cellular aspects. *Pediatr Res.* 5: 487, 1971

39- Klein R.B., Ficher T.J., Gard S.E., et al: Decreased mononuclear and polymorphonuclear chemotaxis in human newborns, infants and youg children. *Pediatrics.* 60: 467, 1977

- 40- Wright W.C., ANK B.J., Herbert J.H.: Decreased bactericidal activity of leucocytes of stressed newborn infants. *Pediatrics*. 56: 579, 1975
- 41- Miller M.E.: Phagocyte function in the neonates: selected aspects. *Pediatrics*. 64(suppl): 709, 1979
- 42- Miller M.E.: Phagocytosis in the newborn infant: Humoral and cellular factors *J Pediatr*. 74: 255, 1969
- 43- Ambrusso D.R., Altenburger K.M., Johnston R.B.: Defective oxidative metabolism in newborn neutrophils. *Pediatrics*. 64(suppl): 722, 1979
- 44- Shigeoka A.O., Charette R.P., Wyman M.L., Hill H.R.: Defective oxidative metabolic responses of neutrophils from stressed neonates. *J Pediatr*. 98: 392, 1981
- 45- Bruce M.C., Baley J.E., Medvik K.A., Berger M.: Impaired surface membrane expression of C3bi but not C3bi on neonatal neutrophils. *Pediatr Res*. 21: 306, 1987
- 46- Behrman R.E., Vaughan V.C.: *Textbook of pediatrics*. Nelson W.E.(ed): WB Saunders Com. Philadelphia 1987. pp 455-61
- 47- Sidiropulos D., Herrmann U., Morell A., et al: Transplacental passage of intravenous immunoglobulin in the 1st trimester of pregnancy. *J Pediatr*. 109: 505, 1986
- 48- Ficher G.W., Weisman L.B., Hemming V.G., et al: Intravenous immunoglobulin in neonatal group B Streptococcal disease. *Am J med*. 30: 117, 1984
- 49- Sandıklı C., Akşit M.A., Kılıç Z., Akgün N., Koçak A.K.:Yenidoğan sepsisinde serum immünglobulin ve haptoglobin değerleri. X. Ulusal İmmünoloji Kongresi bildiri özet kitabı. 1988; s.46
- 50- Hill H.R., Shigeoka A.O., Pincus S., Christensen RD.: Intravenous IgG in combination with other modalities in the treatment of neonatal infection. *Pediatr Infect Dis*. 5 (3/suppl): 180, 1986
- 51- Saba T.M., Blumenstock F.A., Shah D.M., et al: Reversal of fibronectin and opsonic deficiency in patients. *Ann Surg*. 199:87, 1984
- 52- Yoder M.C., Douglas S.D., Gerdes J., et al: Plasma fibronectin in healthy newborn infants: respiratory distress syndrome and perinatal asphyxia. *J Pediatr*. 102: 777, 1983
- 53- Voora S., Srinivasan G., Lilien L.D., et al: Fever in full-term newborns in the first four days of life. *Pediatrics*. 69: 40, 1982
- 54- El-Radhi A.S., Jawad M.H., Mansor N., et al: Infection in neonatal hypothermia. *Arch.Dis.Child*. 58: 143, 1983
- 55- Dagan R., Gorodisher R.: Infections in hypothermic infants younger than 3 months old. *AJDC*. 138: 483, 1984
- 56- Daum R.S., Smith A.L.: Bacterial sepsis in the newborn. *Clinical Obstet Gynecol*. 22: 385, 1979
- 57- Peevy K.J., Wiseman H.J.: Gall bladder distension in septic neonates. *Arch Dis Child*. 57: 75, 1982
- 58- Bortolussi R., Ferrieri P.: Bacterial infections. In: Boyd R., Battaglia F.C.(eds). *Perinatal medicine*. 1st ed. London: Butterworths, 1983, pp 286-98
- 59- Ablow R.C., Driscoll S.G., Effman E.L., et al: A comparison of early onset GB Streptococcal neonatal infection and the respiratory distress syndrome of the newborn. *N Engl J Med*. 294: 65, 1976
- 60- Menke J.S., Giacoia G., Jockin H.: Group B Beta Hemolytic Streptococcal sepsis and the idiopathic RDS. *J Pediatr*. 94:

467, 1979

61- Neal P.R., Kleiman M.B., Reynolds J.K., et al: Volume of blood submitted for culture from neonates. J Clinical Microbiol. 24: 353, 1986

62- Dietzman D.E., Fischer G.W., Schoenknecht F.D.: Neonatal E. Coli septicemia - bacterial counts in blood. J Pediatr. 85: 128, 1974

63- Pichichero M.E., Todd J.K.: Detection of neonatal bacteremia. J Pediatr. 94:958, 1979

64- Faden H.S.: Early diagnosis of neonatal bacteremia by buffy coat examination. J pediatr. 88: 1032, 1976

65- Ristuccia P.A., Hoefner R.A., Beltran M.D., Cunha B.A.: Detection of bacteremia by buffy coat smears. Scand J Infect Dis. 19: 215, 1987

66- Kleiman M.B., Reynolds J.K., Schreiner R.L., et al: Rapid diagnosis of neonatal bacteremia with acridine orange stained buffy coat smears. J Pediatr. 105:419, 1984

67- Henrickson K.J., Powell K.R., Ryan D.H.: Evaluation of acridine orange stained buffy coat smears for identification of bacteremia in children. J Pediatr. 112: 65, 1988

68- Cattermole H.E.J., Rivers R.P.A.: Neonatal candida septicemia: diagnosis on buffy smear. Arch Dis Child. 62: 302, 1987

69- Reik H., Rubin S.J.B.: Evaluation of the buffy coat smear for rapid detection of bacteremia. JAMA 245: 357, 1981

70- Baker C.J., Webb B.J., Jackson C.V., Edwards M.S.: Countercurrent immunoelectrophoresis in the evaluation of infants with Group B Streptococcal disease. Pediatrics. 65: 1110, 1980

71- Friedman C.A., Wender D.F., Rawson J.E.: Rapid diagnosis of Group B Streptococcal infection utilizing a commercially available latex agglutination assay. Pediatrics. 73: 27, 1984

72- Scheifele D.W., Melton P., Whitcho V.: Evaluation of the limulus test for endotoxemia in neonates with suspected sepsis. J Pediatr. 98: 899, 1981

73- Eiden J., Yolken R.: C- reactive protein and limulus amebocyte lysate assay in diagnosis of bacterial meningitis. J Pediatr. 108: 423, 1986

74- Manroe B.L., Weinberg A.G., Rosenfeld C.R., Browne R.: The neonatal blood count in health and disease. 1. reference values for neutrophilic cells. J Pediatr. 95: 89, 1979

75- Liu C.H., Lehan C., Speer M.E., et al: Degenerative changes in neutrophils: An indicator of bacterial infection. Pediatrics. 74: 823, 1984

76- Philip A.G.S., Hewitt J.R.: Early diagnosis of neonatal sepsis. Pediatrics. 65: 1036, 1980

77- Manroe B., Browne R., Weinberg A.G., Rosenfeld C.R.: Normal leucocyte (WBC) values in neonate. Pediatr Res. 10: 428, 1976

78- Manroe B.L., Rosenfeld C.R., Weinberg A.G., Browne R.: The differential leucocyte count in the assessment and outcome of early-onset neonatal group B streptococcal disease. J Pediatr. 91: 632, 1977

79- Kite P., Millar M.R., Gorham P., Congdon P.: Comparison of five tests used in diagnosis of neonatal bacteremia. Arch. Dis. Child. 63: 639, 1983

80- Benuck I., David R.J.: Sensitivity of published neutrophil indexes in identifying newborn infants with sepsis. J Pediatr.

103: 961, 1983

81- Lloyd B.W., Oto A.: Normal values for mature and immature neutrophils in very preterm babies. *Arch.Dis.Child.* 57: 233, 1982

82- Engle W.D., Rosenfeld C.R.: Neutropenia in high risk neonates. *J Pediatr.* 105: 982, 1984

83- Christensen R.D., Bradley P.P., Rothstein G.: The leucocyte left shift in clinical and experimental neonatal sepsis. *J Pediatr.* 98: 101, 1981

84- Squire E., Favara B., Todd J.: Diagnosis of neonatal bacterial infection: Hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. *Pediatrics.* 64:60, 1979

85- Philip A.G.S.: Decreased use of antibiotics using a neonatal sepsis screening technique. *J Pediatr.* 98: 795, 1981

86- Corrigan J.J.: Thrombocytopenia: A laboratory sign of septicemia in infants and children. *J Pediatr.* 85:219, 1974

87- Leie J.V.D., Van Dalen C.M.V.D., Borne A.E.G.V.D.: Platelet autoantibodies in septicemia. *British J Haematol.* 58: 755, 1984

88- Kelton J.G., Neame P.B., Gauldie J., Hirsh J.: Elevated platelet associated IgG in the thrombocytopenia of septicemia. *N Engl J Med.* 300: 760, 1979

89- Brazy J.E., Grimm J.K., Little V.A.: Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the thirty-sixth week of pregnancy. *J Pediatr.* 100: 265, 1982

90- Nudelman R., Kagan B.M.: C-reactive protein in pediatrics. *Adv.Pediatr.* 30: 517, 1983

91- Pepys M.B.: C-reactive protein fifty years on. *Lancet.* 21: 653, 1981

92- Philip A.G.S.: The protective effect of acute phase reactants in neonatal sepsis. *Acta Paediatr Scand.* 68: 481, 1979

93- Aibender E., Cabatu E.E., Guzman D.M., Sweet A.: Serum C-reactive protein and problems of newborn infants. *J Pediatr.* 101: 438, 1982

94- Sabel K.G., Wadsworth C.: C-reactive protein (CRP) in early diagnosis of neonatal septicemia. *Acta Paediatr Scand.* 68: 825, 1979

95- Adhikari M., Coovadia H.M., Coovadia Y.M., et al: Predictive value of C-reactive protein in neonatal septicemia. *Annals Trop Pediatr.* 6: 37, 1986

96- Mathers N.J., Pohlandt F.: Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr.* 146: 147, 1987

97- Philip A.G.S.: Acute phase proteins in neonatal infection. *J Pediatr.* 105: 940, 1984

98- Sann L., Bienvenu F., Bienvenu J., et al: Evolution of serum prealbumin, C-reactive protein and orosomucoid in neonates with bacterial infection. *J Pediatr.* 105: 977, 1984

99- Dryden M.S.: C-reactive protein concentration in suspected bacteremia. *J Clin Pathol (letter).* 39: 1363, 1986

100- Peltola H.O.: C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. *Lancet.* 1: 980, 1982

101- Adler S., Denton R.L.: The erythrocyte sedimentation rate in the newborn period. *J Pediatr.* 86: 942, 1975

102- Evans H.E., Glass L., Mercado C.: The erythrocyte sedimentation rate in newborn infants. *J Pediatr.* 76: 448, 1970

103- Philip A.G.S.: Neonatal sepsis resulting from possible amniotic fluid infection. *Clin Pediatr.* 21: 210, 1982

104- Matthews T.G., O'Herlihy C.: Significance of raised

- immunoglobulin M levels in cord blood of small for gestational age infants. Arch.Dis. Child. 53: 895, 1978
- 105- Speer C.P., Rethwilm M., Gahr M.: Elastase alfa-1-proteinase inhibitor: An early indicator of septicemia and bacterial meningitis in children. J Pediatr. 111: 667, 1987
- 106- Sonnenwirth A.C., Jarett L.: Gradwhol's clinical laboratory methods and diagnosis. Volume 2. C:V: Mosby Com. St. Louise. 1980
- 107- Hann I.M., Rankin A., Lake B.D., Pritekard J.: Colour atlas of paediatric haematology. 1st ed. Oxford Univerity Press. Oxford. 1983.