

Yenidoğanlarda kültür pozitif sepsise eşlik eden multi-organ yetmezliği

Aslıhan Abbasoğlu^{1,*}, Birgin Törer², Ayşe Ecevit², A. Ulaş Tuğcu¹, Hande Gülcan³, Aylin Tarcan³, Zafer Ecevit³

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Neonatoloji Uzmanı, ³Pediyatri Profesörü
*İletişim: doktoraslihan@gmail.com

SUMMARY: Abbasoğlu A, Törer B, Ecevit A, Tuğcu AU, Gülcan H, Tarcan A, Ecevit Z. Multisystem organ failure associated with culture-positive sepsis in neonates. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 169-174.

Multiple organ failure (MOF) is characterized by deterioration of more than one function from among respiratory, hepatic, renal, hematologic, and cardiac functions after sepsis, trauma, hypoxia, or other causes. This study included 88 newborn infants who had a history of delivery between 24-41 gestational weeks and were diagnosed with culture-positive sepsis at Başkent University Ankara and Adana hospitals from 2007 to 2011. Organ dysfunction, frequency of MOF, and the relation between MOF and causative microorganisms and mortality were investigated. Patients were divided into four groups according to the microorganism isolated in blood cultures. Twenty percent of newborns developed MOF after sepsis with a gram-positive bacterium except coagulase-negative staphylococcus. MOF frequencies were 36.8%, 100% and 20.8% for sepsis with gram-negative bacteria, fungus and coagulase-negative staphylococcus, respectively. Among these infection groups, statistically significant differences were observed between death rates, MOF development, cardiac, liver and hematologic failures, and disseminated intravascular coagulation. Mortality rates were not statistically significantly different between patients with and without MOF. Although sepsis and associated MOF is an important cause of morbidity and mortality during the neonatal period, in this study, MOF was observed most frequently in fungal sepsis, but this was not associated with a high mortality rate.

Key words: newborn, sepsis, multiple organ failure, mortality.

ÖZET: Multi-organ yetmezliği (MOY) solunum, hepatik, renal, hematolojik ve kardiyak fonksiyonlarından birden fazlasının sepsis, travma, hipoksi ya da diğer nedenlerle bozulması ile karakterizedir. Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Ankara ve Adana Hastaneleri Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde 2007-2011 yılları arasında 24-41. gebelik haftasında doğan ve kan kültürü pozitifliği ile sepsis tanısı doğrulanmış 88 bebek değerlendirildi. Organ disfonksiyonu, MOY sıklığı ve MOY' nin üreyen mikroorganizma ve mortalite oranı ile ilişkisi araştırıldı. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaya göre hastalar dört gruba ayrıldı. Koagülaz negatif stafilokok (KONS) dışı gram pozitif bakteriler ile oluşan sepsiste %20, gram negatif bakteriler ile oluşan sepsiste %36.8, funguslara bağlı sepsiste %100, koagülaz negatif stafilokoklarla oluşan sepsiste %20.8 oranında MOY saptandı. MOY gelişen hastalarda etken mikroorganizma ile kardiyak yetmezlik, karaciğer yetmezliği, hematolojik yetmezlik ve dissemine intravasküler koagülasyon ve mortalite oranları arasında istatistiksel olarak fark bulundu. MOY gelişen ve gelişmeyen hastaların mortalite oranları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Her ne kadar yenidoğan döneminde, sepsis ve eşlik eden MOY önemli bir morbidite ve mortalite nedeni ise de, bu çalışmada sepsis ile birlikte ortaya çıkan multi-organ yetmezliğinin en fazla fungal enfeksiyonlarda geliştiği ancak mortaliteyi artırmadığı belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, sepsis, multi-organ yetmezliği, mortalite.

Multi-organ yetmezliği (MOY) solunum, hepatik, renal, hematolojik ve kardiyak fonksiyonların sepsis, travma, hipoksi ya da diğer nedenlerle bozulması ile karakterize bir klinik tablodur.¹ Çocuk yaş grubunda Wilkinson ve arkadaşları² tarafından 1986 yılında tanımlanmıştır. Yenidoğanlarda ise 1989 yılında Faix ve arkadaşlarının³ zamanında doğan bir bebekte erişkin benzeri respiratuar distres sendromu tanımlanması ile gündeme gelmiştir. Smith ve arkadaşları⁴ 1991 yılında cerrahi müdahale yapılan ve MOY ile izlenen 21 yenidoğanı retrospektif olarak inceleyerek organ yetmezliği tablolarının sıklık ve ağırlığını değerlendirmiştir. 2007 yılında Tarcan ve arkadaşları⁵ perinatal asfiksi nedeni ile izlenen yenidoğanlarda perinatal asfiksini karaciğer yetmezliği ve diğer organ sistem yetmezlikleri ile ilişkisini bildirmiştir. Yenidoğan döneminde MOY sıklığı ve özellikleri daha büyük çocuklar ve erişkinlere göre farklılık göstermektedir.^{4,6,7}

Yenidoğan dönemi ve çocukluk yaş grubunda, MOY etiyolojisinde sepsis ve perinatal asfiksi, hipoksi ön plandayken, erişkin yaş grubunda iskemi, immün reaksiyonlar, kan transfüzyonu, ilaç reaksiyonları ile adrenal kriz, tiroid fırtınası gibi endokrin faktörler, enfeksiyon ve enflamasyon kadar sık rol oynamaktadır.⁸ Yenidoğan döneminde sepsise bağlı MOY sıklığı ve özellikleri ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kültür pozitif sepsis nedeniyle izlenen ve MOY gelişen yenidoğanlarda, multi-organ yetmezliğinin sepsise neden olan mikroorganizma ve mortalite

ile ilişkisi incelenmiştir.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Ankara ve Adana Hastaneleri yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde 2007-2011 yılları arasında, 24-41. gebelik haftalarında doğan, sepsis tanısı ile izlenen ve kan kültüründe üreme olan 88 bebek değerlendirildi. Klinik olarak sepsis tanısı ile izlenen hastaların gebelik yaşı, cinsiyeti ve doğum ağırlığı ile sepsis tanısı konulduğu andaki yaş ve vücut ağırlığı kayıt edilerek, antibiyotik tedavisine başlanılmadan önce kan kültürleri, tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikler için kan alındı. Kan kültürü için alınan 1 ml venöz kan, pediatrik BACTEC kültür vasatlarına ekilerek BACTEC 9050 (Becton Dickinson, USA) otomatize hemokültür cihazında en az yedi gün bekletildi. Kültürlerde üreyen mikroorganizmaların tanımlanma ve antibiyotik duyarlılıkları ABD Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute, USA; CLSI) kriterlerine göre yapıldı.⁹

Kan kültüründe üreme olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalara göre koagülaz negatif stafilokok (KONS) dışı gram pozitif bakterilere (*S.aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*) bağlı sepsisi olanlar Grup I; Koagülaz negatif stafilokoklara bağlı sepsisi olanlar Grup II; Gram negatif bakterilere (*Klebsiella pneumoniae*, enterobakteriler, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*) bağlı sepsisi olanlar

Tablo I. Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensus organ yetmezlik kriterleri.¹⁰

Kardiyovasküler yetmezlik	>24 saat süre ile inotropik destek tedavisi
Pulmoner yetmezlik	Kanıtlanmış oksijen ihtiyacı veya oksijen saturasyonunu %50'nin üzerinde tutmak için %40'dan fazla F_{iO_2} ihtiyacı veya elektif olmayan invazif veya invazif olmayan mekanik ventilasyon ihtiyacı
Renal yetmezlik	Serum kreatinin >1.5 mg/dl veya oligüri (24 saatte < 1 ml/kg/saat) veya anüri (en az 4 saat idrar çıkışının olmaması)
Hepatik yetmezlik	Total bilirubin >4 mg/dl veya ALT'nin yaşa uygun üst sınırdan iki kat fazla olması
Hematolojik yetmezlik	Trombosit sayısı <80.000/mm ³ veya INR >2
Nörolojik yetmezlik	Konvülsiyon geçirme Sepsis klinik bulguları ensefalopatiden ayrılamadığı için ensefalopati kriter olarak kabul edilmedi

Grup III; Fungal ajanlara (*Candida Albicans* ve diğerleri) bağlı sepsisi olanlar Grup IV olarak dört grupta toplandı.

Hastaların kültür pozitif sepsis saptandıktan sonra MOY tablosuna ilerlediği süreçteki klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi. MOY tanısı 2005 yılında Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensus Konferansı'nda belirlenen kriterlere göre konuldu (Tablo I).¹⁰ Belirlenen organ yetmezlik kriterlerinden herhangi birinin varlığında o sistemde organ yetmezliği olduğu; kardiyovasküler, pulmoner, renal, hepatik, hematolojik ve nörolojik sistemlerden iki veya daha fazlasında organ disfonksiyonu olması MOY olarak kabul edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA) programı kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. P değeri 0.05'in altında anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 88 bebek alındı, bu bebeklerin 47'si kız (%53.4), 41'i (%46.6) erkekti. Doğum ağırlıkları 1704 ± 901 (600-3900) gr, gebelik yaşları 31.4 ± 4.5 (24-41) hafta idi. Bu bebeklerin sepsis saptandığı zaman yaşları 17.1 ± 18.7 gün, vücut ağırlıkları 1779 ± 948 gr

idi. Hastaların 12'si zamanında (%13.6), 76'sı (%86.4) prematüre doğmuştu. Hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar Tablo II'de, kan kültüründe üreyen mikroorganizma gruplarına göre organ yetmezlik bulguları Tablo III'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 88 yenidoğanın 26'sında (%29.5) MOY gelişti. Bu hastaların 23'ü (%88.5) prematüre, üçü (%11.5) zamanında doğan bebektir. Etkin olan mikroorganizmalara göre; KONS dışı gram pozitif bakteriler ile oluşan sepsiste %20.0 gram negatif bakterilere bağlı sepsiste %36.8 oranında, fungal sepsiste %100, koagülaz negatif stafilokokkal sepsiste %20.8 oranında MOY gelişti.

Enfeksiyon grupları arasında kardiyak yetmezlik, karaciğer yetmezliği, hematolojik yetmezlik, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ile MOY ve ölüm oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo III).

Bu çalışmada 88 yenidoğandan gram negatif mikroorganizmalara bağlı sepsis gelişen beş ve KONS dışı gram pozitif bakterilerle sepsis olan iki yenidoğan olmak üzere toplam yedi (%7.9) hasta eksitus oldu. Bu yedi hastanın üçü (%42.8) MOY gelişen hastalar idi. MOY gelişen hastalarda mortalite oranı 3/26 (%11.5) idi. Bu üç hastanın birinde kan kültüründe vankomisin

Tablo II. Hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar.

Mikroorganizma	N	%
I. KONS dışı gram pozitif bakteriler	10	11.4
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	5.7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	3.4
Vankomisin dirençli enterokok	1	1.1
Vankomisin duyarlı enterokok	1	1.1
II. Koagülaz negatif stafilokoklar	53	60.2
Koagülaz negatif stafilokok	53	60.2
III. Gram negatif bakteriler	19	21.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	11.4
<i>Enterobacter spp.</i>	3	3.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1.1
<i>Escherichia coli</i>	3	3.4
<i>Serratia marcescens</i>	1	1.1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1.1
IV. Fungal etkenler	6	6.8
<i>Candida albicans</i>	6	6.8

dirençli enterokok, ikisinde KONS üretildi. MOY gelişmeyen 62 bebekten eksitus olan dört (% 6.4) bebeğin birinin kan kültüründe Staphylococcus aureus, birinde Pseudomonas aeruginosa, ikisinde ise Escherichia coli üretildi. MOY gelişen ve gelişmeyen hastaların mortalite oranları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.42$).

Tartışma

Multi-organ yetmezliği respiratuar, hepatik, renal, hematolojik ve kardiyak fonksiyonların sepsis veya başka nedenlerle bozulması ile karakterize klinik bir tablodur. Bu çalışmada 24-41. gebelik haftasında doğan ve sepsis tanısı alan 88 yenidoğan bebeğin 26'sında (%29.5) MOY gelişti. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde geç başlangıçlı sepsisin en sık nedeni olan KONS enfeksiyonları, yüksek morbidite ve düşük mortalite ile gitmektedir.¹¹ Çalışmamızda izlenen hastaların kan kültüründe saptanan en sık mikroorganizma grubu (%60.2) koagülaz negatif stafilkoklardı. Yenidoğan döneminde görülen KONS enfeksiyonlarında solunum sıkıntısı ve trombositopeni bulguları ön plandadır. Maayan-Metzger'in¹² çalışmasında preterm bebeklerde KONS enfeksiyonlarında %69 oranında solunum yetmezliği, %25 oranında trombositopeni görülmüştür. Dimitriou ve arkadaşları¹³ ise yenidoğanlarda KONS enfeksiyonlarının klinik özelliklerini değerlendirdikleri çalışmada %48.3 oranında solunum sıkıntısı, %65.5 oranında dolaşım bozukluğu, %93.1 oranında trombositopeni

saptamıştır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde görülen KONS enfeksiyonlarının klinik özelliklerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada %55 oranında solunum yetmezliği, %84 oranında trombositopeni görülmüştür.¹⁴ Bu mikroorganizma nedeniyle görülen enfeksiyonlarda mortalite azdır. Avustralya'daki yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yapılan prospektif çalışmada geç başlangıçlı sepsislerin %57.1'inde KONS saptanırken, KONS'a bağlı mortalite %0.3 oranında bulunmuştur.¹⁵ Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde KONS enfeksiyonlarında en sık pulmoner yetmezlik (%62.3) saptanırken, kardiyak yetmezlik (%5.7) ve trombositopeni (%3.8) az saptandı. Diğer mikroorganizma grupları ile karşılaştırıldığında; KONS'a bağlı sepsislerde MOY gelişimi daha düşük (%20.8) oranda bulundu ve mortalite görülmedi.

Gelişmekte olan ülkelerde, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde erken neonatal sepsiste en fazla izole edilen patojenler gram negatif bakteriler olup, morbidite ve mortalite oranları yüksektir.¹⁶ Çalışmamızda gram negatif bakteriler sepsis etkeni olarak %21.6 oranında saptandı. Gram negatif bakterilerle gelişen yenidoğan sepsisinin klinik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada solunum sıkıntısı %74.7, ventilatör ihtiyacı %58.2, hipotansiyon %22.9, trombositopeni %48.1 oranında saptanmıştır.¹⁷ Al-Shamahy ve arkadaşlarının¹⁸ neonatal sepsis çalışmasında vakaların %97.8'inde gram negatif bakteri saptanmış, bu çalışmada yenidoğanlarda en sık

Tablo III. Mikroorganizma gruplarına göre organ yetmezliği bulguları.

	Grup I (10)	Grup II (53)	Grup III (19)	Grup IV (6)	P değeri*
Pulmoner yetmezlik (%)	4(40)	33(62.3)	11(57.9)	6(100)	0.12
Renal yetmezlik (%)	2(20)	4(7.5)	1(5.3)	0(0)	0.44
>1 ml/kg/saat idrar çıkımı	1(10)	0(0)	1(10)	0(0)	0.18
En az 12 saat anüri	2(20)	2(3.8)	0(0)	0(0)	0.08
Kardiyak yetmezlik (%)	2(20)	3(5.7)	1(5.3)	3(50)	0.00
Karaciğer yetmezliği (%)	3(30)	9(17.0)	6(31.6)	5(83.3)	0.00
Hematolojik yetmezlik (%)	1(10)	3(5.7)	6(31.6)	3(50)	0.00
Trombositopeni (<50.000/mm ³)	1(10)	2(3.8)	5(26.3)	3(50)	0.00
DİK	1(10)	3(5.7)	6(31.6)	1(16.7)	0.03
Konvülsiyon	2(20)	3(5.7)	1(5.3)	1(16.7)	0.37
MOY (%)	2(20)	11(20.8)	7(36.9)	6(100)	0.00
Eksitus (%)	2(20)	0(0)	5(26.3)	0(0)	0.00

*Ki-kare testi ile, $p<0.05$ anlamlı.

solunum yetmezliği (%72.2), sarılık (%62.2) ve siyanoz (%51.1) geliştiği belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da gram negatif bakterilere bağlı gelişen sepsise en sık eşlik eden bulgunun pulmoner yetmezlik olduğu (%57.9) saptandı. Gram negatif bakterileri, çalışmamızdaki diğer mikroorganizma grupları ile karşılaştırdığımızda DİK gelişimi %31.6 oranıyla daha yüksek bulunurken, kardiyak yetmezlik ancak %5.3 oranında görüldü.

Ülkemizde yenidoğan döneminde sepsise bağlı ölüm oranı en yüksek gram negatif enfeksiyonlarda görülmektedir.¹⁹ Khassawneh ve arkadaşlarının¹⁷ çalışmasında gram negatif bakterilerin etken olduğu neonatal sepsislerde en sık olarak %54.5 oranında Klebsiella pneumonia saptanırken; bu yenidoğanlarda mortalite oranı %13.7 bulunmuştur. Joshi ve arkadaşları²⁰ ise neonatal sepsis nedeniyle izledikleri vakaların %67.2'sinde gram negatif sepsis ve bunun %32.2'sinde mortalite saptamıştır. Çalışmamızda literatür verileri ile benzer şekilde en yüksek mortalite oranı gram negatif sepsislerde görüldü. Gram negatif sepsislerin %36.8'inde MOY gelişirken, bunların %26.3'ünde mortalite saptandı. Gram negatif bakterilere bağlı MOY gelişen hastaların mortalite oranları, çalışmadaki diğer mikroorganizma grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.63).

Kandida türleri prematüre bebeklerde görülen hastane enfeksiyonlarının en sık üçüncü nedeni olup, invazif kandida enfeksiyonu 1500 gr altındaki bebeklerde %2.6 ile %16.7 oranında görülürken, 1000 gr'ın altı bebeklerde bu sıklık %5.5 ile %20 oranında saptanmış ve bu grupta mortalite %30 olarak bulunmuştur.²¹ Invazif kandida enfeksiyonu yenidoğanlarda kandidemi, renal ve üriner enfeksiyonlar, meningoensefalit, göz tutulumu, endokardit şeklinde ve çoğu kez organ tutulumuna eşlik eden organ disfonksiyonu ile birlikte olmaktadır.²² Çalışmamızda kandidemisi olan yenidoğanlarda MOY gelişimini incelediğimizde hastaların hepsinde literatür ile uyumlu olarak multiple organ yetmezliği geliştiği görülmesine karşın literatürden farklı olarak eksitus olan hasta olmamıştır.

Yenidoğan sepsisinde trombositopeni sık görülen bulgulardan biridir. Özellikle 1000 gr'ın altında olan yenidoğanlarda sepsisle birlikte trombositopeni görülmektedir.²³ Benjamin ve

arkadaşlarının²⁴ çalışmasında fungal sepsiste KONS'a bağlı görülen sepsise göre daha yüksek oranda trombositopeni olduğunu göstermişlerdir. Scheifele ve arkadaşları²⁵ ise gram negatif enfeksiyonlar ile trombositopeni arasında bağlantı olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde 2003 yılında gram pozitif, gram negatif ve fungal enfeksiyonlarda trombosit yanıtının karşılaştırıldığı bir çalışmada gram negatif ve fungal enfeksiyonlarda trombositopeni sıklığı belirgin yüksek bulunmuştur.²³ Çalışmamızda en sık fungal enfeksiyonlarda (%50) ve gram negatif enfeksiyonlarda (%26.3) trombositopeni saptandı. Çalışmamızda belirlenen mikroorganizma grupları arasında trombositopeni gelişme oranları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.00).

Yenidoğanlar ve çocukluk yaş grubunda MOY gelişiminin incelendiği bir çalışmada enfeksiyon ayrımı yapılmadan, enfeksiyon yanında travma, konjenital hastalıklar, kimyasal hasar, ilaç kullanımı, kanser, diyabet, alerjik ve immünolojik hastalıklar nedeniyle gelişen MOY değerlendirilmiş, çocukluk yaş grubundan yüksek olarak yenidoğanlarda MOY insidansı %14.6 ve mortalite %75.4 oranında bulunmuştur.²⁶

Yenidoğan döneminde enfeksiyon dışında perinatal asfiksi, aort koarktasyonu gibi kardiyojenik tablolar sonucu gelişen MOY tablosunda mortalite oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir.^{5,27} Yoğun bakım ünitesinde uzun süre izlenen, invazif kateter kullanılan ve invazif mekanik ventilasyon uygulanan prematüre bebeklerde sepsis riski ile beraber MOY gelişim riski de artmaktadır.²⁸ Erişkinlerde ise MOY gelişiminde enfeksiyon yanında akut akciğer zedelenmesi, akut tübüler nekroz, izole trombositopeni veya DİK, hiperdinamik hipotansiyon, metabolik ensefalopati ve adrenal yetmezlik gibi çeşitli klinik sendrom ve bozukluklar sayılabilir. Bunlar içinde sepsise bağlı MOY gelişen olgularda mortalite oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir.²⁹ Sepsise bağlı gelişen MOY yenidoğan döneminde oldukça sık ve kötü prognozlu izlenmesine rağmen mortalite ile ilişkisine bakılmamıştır. Bizim çalışmamızda gram negatif mikroorganizma grubunda mortalite en yüksek oranda bulunmuştur. Tüm gruplarda MOY ile mortalite arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. En fazla MOY gelişen sepsisli hastalar ise fungal enfeksiyon grubunda bulunmuştur. Sonuç

olarak bu çalışma verileri yenidoğan döneminde sepsis ve multi-organ yetmezliğinin önemli bir morbidite nedeni olduğu, ancak sepsise bağlı MOY gelişiminin mortaliteyi arttırmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Sonntag J, Wagner MH, Waldschmidt J, Wit J, Obladen M. Multisystem organ failure and capillary leak syndrome in severe necrotizing enterocolitis of very low birth weight infants. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 481-484.
2. Wilkinson J, Pollack M, Rutting U, et al. Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 1986; 14: 271-274.
3. Faix RG, Viscardi RM, DiPietro MA, et al. Adult respiratory distress syndrome in full-term newborns. *Pediatrics* 1989; 83: 971-975.
4. Smith SD, Tagge ED, Hannakan C, et al. Characterization of neonatal multisystem organ failure in the surgical newborn. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 494-499.
5. Tarcan A, Tiker F, Güvenir H, Gürakan B. Hepatic involvement in perinatal asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 407-410.
6. Avanođlu A, Ergun O, Bakırtas F, Erdener A. Characteristics of multisystem organ failure in neonates. *Eur J Pediatr Surg* 1997; 7: 263-266.
7. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, et al. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996; 109: 1033-1037.
8. Mizock BA. The multiple organ dysfunction syndrome. *Dis Mon* 2009; 55: 476-526.
9. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement 2012, M100-S22 Vol 32 No. 3, CLSI, USA.
10. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric Sepsis Conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
11. Venkatesh MP, Placencia F, Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonate and child: an update. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 17: 120-127.
12. Maayan-Metzger A, Linder N, Marom D, et al. Clinical and laboratory impact of coagulase-negative staphylococci bacteremia in preterm infants. *Acta Paediatr* 2000; 89: 690-693.
13. Dimitriou G, Fouzas S, Giormezis N, et al. Clinical and microbiological profile of persistent coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in neonates. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1684-1690.
14. Khashu M, Osiovich H, Henry D, Al Khotani A, Solimano A, Speert DP. Persistent bacteremia and severe thrombocytopenia caused by coagulase-negative Staphylococcus in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2006; 117: 340-348.
15. Isaacs D; Australasian Study Group for Neonatal Infections. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F89-93.
16. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 10-18.
17. Khassawneh M, Khader Y, Abuqtaish N. Clinical features of neonatal sepsis caused by resistant gram-negative bacteria. *Pediatr Int* 2009; 51: 332-336.
18. Al-Shamahy HA, Sabrah AA, Al-Robasi AB, Naser SM. Types of bacteria associated with neonatal sepsis in Al-Thawra University Hospital, Sana'a, Yemen, and their antimicrobial profile. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2012; 12: 48-54.
19. Turkish Neonatal Society Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 50-57.
20. Joshi SG, Ghole VS, Niphadkar KB. Neonatal gram-negative bacteremia. *Indian J Pediatr* 2000; 67: 27-32.
21. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanoroff AA, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117: 84-92.
22. Brian Smith P, Steinbach WJ, Benjamin DK Jr. Invasive Candida infections in the neonate. *Drug Resist Updat* 2005; 8: 147-162.
23. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003; 111: 1411-1415.
24. Benjamin DK Jr, Ross K, McKinney RE Jr, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of Candida albicans and Candida parapsilosis fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000; 106: 712-718.
25. Scheifele DW, Olsen EM, Pendray MR. Endotoxemia and thrombocytopenia during neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 227-229.
26. Bestati N, Leteurte S, Duhamel A, et al. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study. *Crit Care* 2010; 14: 1-9.
27. Tokel K, Varan B, Saygili A, Tarcan A, Gurakan B, Mercan S. Multiorgan failure due to coarctation of the aorta: management and outcome of five neonates. *Pediatr Emerg Care* 2002; 18: 8-10.
28. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 220-224.
29. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994; 271: 226-233.