

# Neonatal sepsise tanısal yaklaşım

İstemi Han Çelik<sup>1,\*</sup>, Ömer Erdeve<sup>2</sup>

Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi <sup>1</sup>Neonatoloji Uzmanı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti \*İletişim: istemihancelik@gmail.com

**SUMMARY:** Çelik İH, Erdeve Ö. (Department of Pediatrics, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Diagnosis of neonatal sepsis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 200-207.

Neonatal sepsis, characterized by systemic signs of infection in the first month of life, remains an important clinical syndrome. Despite advances in neonatology, it has high rates of mortality and morbidity, especially in developing countries. Early diagnosis and adequate antibiotic treatment are required. Several interleukins, tumor necrosis factor, procalcitonin, C-reactive protein, immunoglobulins, and other markers have been used in the diagnosis of sepsis. Culture is the gold standard laboratory technique for the diagnosis of neonatal sepsis. New diagnostic modalities have been developed in addition to traditional techniques. In this review, we sought to evaluate both the traditional and new modalities for the diagnosis of neonatal sepsis.

*Key words:* neonatal sepsis, diagnostic laboratory modalities.

**ÖZET:** Tıp uygulamalarındaki gelişmelere rağmen gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere neonatal sepsis yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Tanının erken konarak uygun antibiyotik ve destek tedavisinin başlanması hayat kurtarıcıdır. Sepsis tanısı klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Mikroorganizmanın vücut sıvılarından izolasyonu en spesifik yöntemdir ve altın standart olarak kabul edilmektedir. İnterlökinler, tümör nekroz faktör, C-reaktif protein, prokalsitonin ve immünoglobülinler gibi çeşitli laboratuvar incelemeleri tanıya yardımcı olmaktadır. Birçok laboratuvar testi yaygın olarak kullanılmakla birlikte her geçen gün yeni tanısal yöntemler klinik uygulamaya girmektedir. Bu derlemede neonatal sepsis tanısı koymak için klinikte kullanımda olan yöntemlerin yanı sıra yeni kullanıma girmiş ya da halen çalışılmakta olan yöntemlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

*Anahtar kelimeler:* neonatal sepsis, tanısal laboratuvar yöntemleri.

Neonatal sepsis yaşamın ilk ayı içerisinde sistemik enfeksiyon işaret ve semptomlarının olduğu klinik bir sendromdur.<sup>1</sup> Neonatoloji alanında yaşanan gelişmelere rağmen gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Tanının hızlı bir şekilde konarak uygun antibiyotik ve destek tedavisinin başlanması hayat kurtarıcıdır.<sup>2-4</sup>

Neonatal sepsis insidansı gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere oranla daha düşük olarak bildirilmektedir. İnsidans gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 1-10 iken gelişmekte olan ülkelere bu oran 1000 canlı doğumda 49-170'e kadar yükselebilmektedir.<sup>2,3,5-7</sup>

Bulguların ortaya çıkış zamanına göre yaşamın

ilk haftasında ortaya çıkarsa erken, yedinci günden sonra ortaya çıkarsa geç neonatal sepsis olarak tanımlanır.<sup>4,5,8,9</sup> Başlangıç zamanı ne olursa olsun erken tanı, uygun antibiyotik tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltmanın en etkili yoludur.<sup>10,11</sup>

Neonatal sepsis etkenleri ülkeler arasında farklılık göstermektedir.<sup>12</sup> Erken neonatal sepsisinde etken daha çok maternal kaynaklı iken geç yenidoğan sepsisi maternal, hastane veya toplum kaynaklı olabilir.<sup>1,13,14</sup> Prenatal faktörler, yenidoğan yoğun bakım ünitesi florası, bebekte bulunan ek sağlık sorunları sepsis düşünülen hastalar değerlendirilirken göz önünde tutulmalıdır.<sup>15,16</sup>

Sepsis tanısı klinik ve laboratuvar bulgularının

birlikte değerlendirilmesi ile konulur. Mikroorganizmanın vücut sıvılarından izolasyonu en özgün yöntemdir ve altın standarttır.<sup>1,17,18</sup> Kültür üremesi olmayan, ancak klinik bulguları ve yardımcı laboratuvar incelemeleri sepsis ile uyumlu olan bebekler “klinik sepsis”; kültür üremesi varsa “kanıtlanmış sepsis” olarak kabul edilmektedir.<sup>1,19</sup>

Neonatal sepsis tanısı klinik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konur. Kan kültürü altın standart olarak kabul edilirken kültür sonuçlarının 24-48 saatten önce alınmaması, yanlış negatif ve pozitif sonuçların alınabilmesi nedeniyle erken tanı için kullanılan interlökinler (İL), tümör nekroz faktör (TNF), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve immünoglobülinler gibi çeşitli laboratuvar incelemeleri tanıda yardımcı olur.<sup>17,20</sup> Enfeksiyöz hastalıkların yanı sıra enfeksiyöz olmayan hastalıklarda sepsis tanısında kullanılan CRP gibi belirteçlerin düzeylerinin artmasına neden olabilir.<sup>21</sup>

Klinik ve laboratuvar bulguları ile neonatal sepsis tanısı konulan hastalara en kısa sürede ampirik antibiyotik tedavisi ve destek tedavisi başlanmalı ve tedavi hastanın klinik gidişi, kan kültürü sonuçlarına göre düzenlenmelidir. Sepsise bağlı mortalite oranları azalmakla beraber hâlâ %10-20 arasındadır.<sup>5,22,23</sup>

Bu derlemede neonatal sepsis tanısı koymak için kullanılan klinik ve laboratuvar incelemelerinin değerlendirmesi amaçlanmıştır.

### Klinik bulgular

Neonatal sepsis klinik bulguları oldukça değişken olup semptom ve bulgular özgün olmayabilir. Klinik bulgular tek bir organ sistemine ait olabilirken çoğunlukla multisistem tutulumuna ait bulgular görülmektedir. En sık görülen klinik tablo aktivitenin azalması, genel durumun bozulması ve emmenin azalması iken; letarji, vücut ısısı değişiklikleri, abdominal distansiyon ise en sık tespit edilen bulgulardır.<sup>5,17,24</sup>

Ayırıcı tanı için kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, hematolojik, metabolik ve solunum sistemi hastalıkları dikkate alınmalıdır.<sup>5,17</sup> Tutulan sistemlere göre klinik bulgular Tablo I’de görülmektedir.<sup>1,5,17,25</sup> Erken sepsiste genellikle multisistem tutulum olurken geç sepsiste multisistem tutulumun yanı sıra pnömoni, artrit, osteomyelit gibi yerel tutulum görülebilir. Hastalığın erken döneminde tek

sisteme ait bulgular varken ilerleyen dönemde multisistem tutulumuna ait klinik bulgular görülebilir.<sup>1,5</sup>

### Tanısal testler

Kan kültürü neonatal sepsis tanısı için altın standart olmasına rağmen sonuçlar 48-72 saat içerisinde alınabilmekte ve tedavi için kültür sonuçları beklenirse tedavi gecikmektedir. Yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçların alınabileceği unutulmamalıdır.<sup>17</sup> Çalışmalar sepsis tanısını birkaç saat içerisinde koyduracak yöntemler üzerinde yoğunlaşmıştır; ancak hâlâ duyarlılığı (sensitivite) ve özgünlüğü (spesifitesi) yüksek testler bulunamamıştır. Birden fazla testin birlikte kullanılmasıyla tanıya daha kısa sürede ulaşılabilmektedir. Töllner skorlaması gibi çeşitli klinik skorlamalar sepsis tanısında kullanılmaktadır.<sup>26,27</sup>

### Özgün testler

**Kan kültürü:** Sepsis tanısında altın standarttır. Tedavi başlamadan önce mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Duyarlılığı %50-80 arasındadır.<sup>17,23</sup> Birden fazla kültür örneği alınması kontaminasyon riskini azaltır. Annenin intrapartum antibiyotik alması, yetersiz kan örneği, geçici bakteriyemi yanlış negatif sonuca neden olabilir. Tek başına kateterden kültür alınmamalı, eşzamanlı periferik kan örneği alınmalıdır. Üremelerin %50-98’i ilk 48 saatte gerçekleşmektedir.<sup>6,17,23,28</sup> Negatif kan kültürü sonucunun sepsis tanısını ayırt ettirmeyeceği unutulmamalıdır.<sup>17,29-32</sup>

### Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve kültürü:

Genel olarak sepsisi olan yenidoğanlarda menenjit %20-25 oranında eşlik etmektedir. Tüm sepsisli bebeklere, özellikle erken neonatal sepsisi olan bebeklere lomber ponksiyon yapılması tartışmalı olsa da pozitif kan kültürü, sepsis ve menenjit kliniği olan bebeklere mutlaka yapılmalıdır.<sup>5,17,33</sup>

Yenidoğanlarda normal BOS protein düzeyleri 20-170 mg/dl, glukoz 24-119 mg/dl, lökosit sayısı 25 hücre/mm<sup>3</sup>tür. Menenjit tanısı BOS kültüründe pozitiflik, Gram boyamada bakterinin saptanması, BOS glukoz düzeyinin düşük (genellikle 40 mg/dl altında) olması ile konur.<sup>6,33,34</sup>

**İdrar kültürü:** Erken sepsise idrar kültürü pozitifliğinin eşlik etmesi anatomik yatkınlık yok ise düşük iken geç sepsisi olan olgularda mutlaka idrar kültürü alınmalıdır.

Kontaminasyon riskini en aza indirmek için idrar kültürü suprapubik aspirasyon veya kateter ile alınmalıdır.<sup>5,17</sup>

**Trakeal aspirasyon kültürü:** Ventilatör ilişkili pnömoni düşünülen hastalarda veya sekresyon miktarı ve özelliğinde değişiklik olduğunda alınmalıdır. Kan kültürü ile benzer mikroorganizma saptanabilirken kan kültürü negatif olan hastalarda pozitif trakeal aspirat kültür sonuçları alınabilir. Ancak kolonizasyonla enfeksiyonun ayırt edilmesi gerekir.<sup>35</sup>

**Diğer kültürler:** Hastanın klinik bulguları ve fizik muayenesine göre deri, akıntı, apse, eklem aralığı, dışkı veya mide aspiratından örnek alınabilir.

**Bakteriye özgü antijen taranması:** GBS, E. coli, S. pneumoniae, Neisseria meningitidis, H. influenzae için bakteri hücre duvarı veya kapsüller karbonhidrat antijenlerini gösteren immünoelektroforez ve lateks aglutinasyon testleri geliştirilmiştir. Bu testler kültür kadar güvenilir değildir ve yanlış pozitif sonuçlar verebilir.<sup>36-38</sup> Diğer laboratuvar incelemeleri kadar sık kullanılmamaktadırlar.

### Özgün olmayan testler

Bu testlerin hiçbiri %100 duyarlılığa sahip değildir. Bu testler sepsis tanısı koymanın yanı sıra tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedavinin kesilmesi kararının verilmesi için yardımcıdır.<sup>6,17,18</sup>

#### 1. Tam kan sayımı

**Lökosit sayısı ve lökosit oranları:** Sık olarak kullanılmaktadır. Neonatal sepsiste lökositöz yanında lökopeni de görülebilir. Annedeki

hipertansiyon, preeklampsi, perinatal asfiksi, intraventriküler kanama, pnömotoraks, konvülsiyon, mekonyum aspirasyonu, hatta uzamış ağlama lökosit sayısında değişikliğe neden olabilir.<sup>39</sup>

Periferik yayma incelemesi ile absölüt nötrofil sayısı (ANS), immatür/total nötrofil oranı belirlenmektedir, ancak periferik yaymanın yapıma tekniği, incelemeyi yapan kişinin bilgi ve deneyimi sonuçları etkilemektedir. Periferik yayma incelemesinde lökositlerde görülen toksik granülasyon, vakuolizasyon ve Döhle cisimcikleri sepsisi düşündürmektedir.<sup>6,17,18,40</sup>

Toplam lökosit sayısı üst sınırı yenidoğanlarda 30000-40000/mm<sup>3</sup> olarak bildirilse de sepsis tanısı alan yenidoğanların üçte birinde lökosit sayısı normaldir.<sup>17,41,42</sup> Ortalama toplam nötrofil sayısı ise doğumda 1750/mm<sup>3</sup> iken, 12. saatte 7200/mm<sup>3</sup>, 72. saatte ise tekrar 1750/mm<sup>3</sup>'tür. Bu nedenle ilk 48 saatte nötropeni, daha sonra ise nötrofil sepsis tanısında daha önemlidir. Enfeksiyona ikincil olarak kemik iliğinden immatür nötrofil yapımı artmaktadır. İmmatür/total nötrofil oranı 0.2'nin üzerine çıkması sepsisi düşündürmektedir.<sup>17,43</sup>

**Nötrofil hacim, kondüktivite, skatter incelemesi:** Yeni nesil tam kan sayımı ölçüm cihazları ile nötrofil hacim, kondüktivite (hücrenin iç yapısı), skatter (sitoplazmik granülarite ve nükleer yapı) incelemeleri yapılabilmekte ve periferik yayma incelemesine eşdeğer sonuçlar daha doğru ve çok daha fazla hücre incelenerek değerlendiren kişinin bilgi ve deneyiminden bağımsız olarak sonuçlar elde edilebilmektedir. Yenidoğan sepsisi tanı ve

**Tablo I.** Neonatal sepsis klinik bulguları.

Isı değişiklikleri	Ateş, hipotermi Zamanında doğanlarda ateş, prematürelde hipotermi daha sık
Kardiyopulmoner bulgular	Taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, dolaşım bozukluğu, kapiller dolum zamanında uzama, aritmi, takipne, çekilme, inleme, burun kanadı solunumu, apne, oksijen ihtiyacında artma, respiratuvar distres sendromu
Gastrointestinal sistem	Emmede zayıflık, rezidü, batın distansiyonu, kusma, ishal, ileus, dışkıda gizli kan, hepatosplenomegali
Santral sinir sistemi	Huzursuzluk, tiz sesli ağlama, huzursuzluk, letarji, hipotoni, hipertoni, fontanel bombeliği, tremor, nöbet
Deri	Siyanoz, solukluk, cutis marmoratus, morarma, sklerem, peteşi, purpura, sarılık, selülit, impetigo, papül (Listeria), ektima gangrenozum (P. aeruginosa), dermatit
Metabolik	Asidoz, hipoglisemi, hiperglisemi

tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde etkin bulunmuştur.<sup>44,45</sup> Tam kan sayımı için alınan kan örneğinden ölçüm yapıldığı için ek kan alınmasına gerek yoktur ve yüksek tanısal özellikleri ile yenidoğanlarda kullanımı etkindir. “Moleküler Aktivitenin Efektif Modellenmesi Yöntemi” ile bu parametrelerin İL-6 ve CRP ile çeşitli kombinasyonunları içeren modeller oluşturulmuş ve tanısal etkinliğin arttığı bulunmuştur.<sup>46</sup>

**Delta nötrofil indeksi:** Yeni nesil tam kan sayımı ölçüm cihazları ile nötrofil farklılaşması ve nükleer lobülarite değişiklikleri saptanarak delta nötrofil indeksi ölçülebilir.<sup>47</sup> Yenidoğan sepsisi tanı ve prognozunun belirlenmesinde etkin bulunmuştur.<sup>48</sup> Bu çalışmada delta nötrofil indeksi yenidoğan sepsisi nedeniyle hayatını kaybeden hastalarda yaşayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

**Trombosit sayısı:** Neonatal sepsisinin özgün ve geç olarak görülen bulgusu trombositopenidir. Trombosit sayısının ilk 10 gün 100000/mm<sup>3</sup>, daha sonra 150000 mm<sup>3</sup> altında olması sepsis ile ilişkilidir.<sup>49</sup> TORCH, sifiliz, HIV ve parvovirüs B19 enfeksiyonuna bağlı olarak gelişebildiği gibi bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlara göre daha sık görülmektedir.<sup>50,51</sup> Ancak mekonyum aspirasyonu, kan değişimi, mekanik ventilasyon, perinatal asfiksi, göbek katereri uygulaması, nekrotizan enterokolit, maternal hipertansiyon ve trombositopeni sepsis olmadan trombositopeniye neden olabildiği için sepsis tanısı koyarken bu klinik durumlar dikkate alınmalıdır.<sup>38,43</sup>

## 2. Akut faz reaktanları

Enfeksiyon veya doku zedelenmesine yanıt olarak salınan sitokinlerin karaciğeri indüklemesi ile salınan endojen peptid ve sitokinlerdir.<sup>6,16,21</sup> Serum düzeylerinin yükselmesi için süre gereklidir.<sup>2</sup> İL-1 beta, İL-6 ve TNF alfa karaciğerdan akut faz reaktanlarının salınımını indüklemektedir.<sup>52</sup>

TNF, CRP, PCT, immünoglobulinler, yüzey belirteçleri, fibrinojen, seruloplazmin, fibronektin, serum amiloid A (SAA), antitrombin gibi birçok akut faz reaktanı ile çalışmalar yapılmıştır.<sup>3,5,6,18,20,40</sup> En hızlı salınan AFR'ı CRP, PCT ve SAA'dır.<sup>6,40</sup> Enfeksiyöz olmayan nedenlerin de akut faz reaktanlarını yükselteceği akıldan çıkmamalıdır.<sup>53</sup>

**C-reaktif protein:** Neonatal sepsis tanısında en

çok çalışılan ve kullanılan akut faz reaktanıdır.<sup>6</sup> 187 amino asit içeren birbirine benzer beş alt birimden oluşur.<sup>54</sup> CRP salınımını esas olarak İL-6 uyarır. Enfeksiyon sonrası 6-8 saat içerisinde salgılanan CRP 24-48 saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşarak enfeksiyonun düzelmesi ile düşmeye başlar.<sup>17,55</sup> Yarılanma ömrü 4-7 saattir. Seri ölçümler ile artmış CRP değerleri saptanarak sepsis tanısı konabilir ve negatif prediktif değeri (NPD) yüksek olduğu için tedavi kesim kararı verilmesine de yardımcıdır.<sup>6</sup> Yenidoğanlarda normal sınırı 1-5 mg/dl önerilmektedir.<sup>56-59</sup>

CRP'nin duyarlılığı %75-93, özgünlüğü ise %62-95 arasında bildirilmiştir.<sup>17,20,30,43,58-64</sup> Bu çalışmalarda tek bir ölçüm yerine seri ölçümlerin daha yararlı olduğu bildirilmiştir. Düşmeye başlayan CRP değerleri enfeksiyon tedavisinin etkin olduğunu göstermektedir ve tedavi kesim kararı verirken güvenilir bir ölçüttür.

Perinatal asfiksi, RDS, mekonyum aspirasyonu, ameliyat sonrasında, enflamatuar hastalıklarda sepsis olmadan CRP yükselmiş bulunabilir.<sup>53,65</sup>

**Prokalsitonin:** Kalsitoninin öncü molekülü olan 116 amino asitlik bir proteindir. Yarı ömrü çok kısadır. Neonatal sepsis tanısında yararlı bulunmuştur.<sup>4,17,18</sup> Enfeksiyon etkeni ile karşılaştıktan dört saat sonra artmaya başlar, 6-8. saatlerde zirve yapar ve en az 24 saat yüksek kalır.<sup>40</sup> Doğumdan sonra fizyolojik olarak, perinatal asfiksi sonrası, intrakranial kanama sonrası yükselir.<sup>18,40</sup>

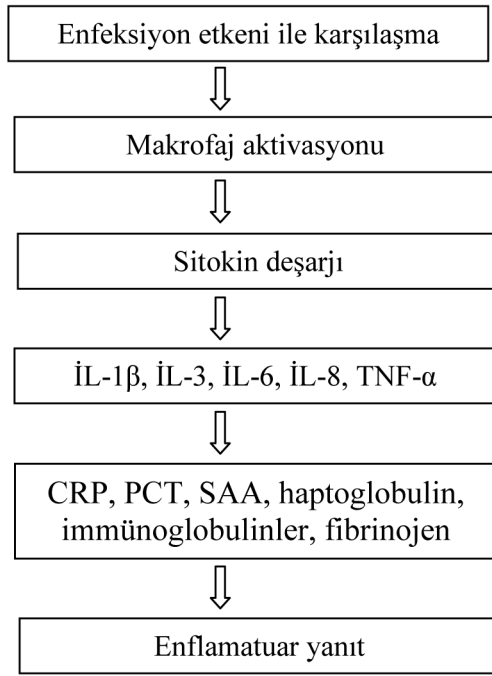
**Proadrenomedüllin:** Metabolik ve vasküler düzenleyici rolü olan adrenomedüllinin öncü molekülüdür. Antimikrobiyal özellikleri ile sepsiste organ zedelenmesini önleyici etkisi vardır. Enfeksiyona yanıt olarak düzeyi artar. Neonatal sepsis tanısında yüksek duyarlılık, özgünlük, pozitif ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>66</sup>

**Serum amiloid A:** İL-1 ve TNF alfa tarafından enfeksiyona yanıt olarak karaciğerdan yapımı uyarılır, bakteriyel ve viral enfeksiyonların yanı sıra enflamatuar hastalıklarda da yükselir.<sup>67,68</sup>

## 3. Sitokinler

Enfeksiyon etkenine yanıt olarak gelişen enflamatuar yanıtı düzenleyen glikoprotein ve lipidlerdir. Artmış sitokin düzeyi enflamatuar sürece karşı oluşan primer konakçı yanıtıdır (Şekil 1). Makrofaj, lenfosit ve endotelial





Şekil 1. Enfeksiyon etkeni ile karşılaşma sonrasında enflamatuvar yanıtın sitokinler aracılığı ile gelişimi.

hücrelerden salınırlar. Yarılanma ömürleri kısadır. İL-1, İL-6, İL-8, TNF alfa, solubl İL-2 reseptör, E-selektin gibi birçok sitokin enfeksiyona yanıt olarak artar.<sup>1,3,4,18</sup> Bunlar arasında özellikle İL-6 sepsis tanısında kullanılmaktadır.<sup>2,4</sup>

**İnterlökin-6:** Doku zedelenmesi ve enflamasyona yanıt olarak monosit, endotel hücreleri ve fibroblastlardan salınır. Proenflamatuvar etkisi ile karaciğerden CRP, fibrinojen ve SAA salınımında, T hücre proliferasyonunda ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasında etkili olur. B lenfosit matürasyonunu sağlar.<sup>69-71</sup> Bakteri ürünleri ile karşılaştıktan sonra hızla yükselir ve CRP'den önce artar.<sup>18,71</sup> Genellikle 24 saat içerisinde normal düzeylere iner.<sup>6,18</sup> Bu nedenle duyarlılığını artırmak için daha geç yükselen CRP gibi bir belirteçle birlikte kullanılması önerilmiştir.<sup>18</sup> Sepsis tanı kriteri olarak 10-500 pg/ml eşik değerleri çeşitli çalışmalarda önerilmiştir.<sup>1,62</sup> Bir çok çalışmada sepsis vakalarının %64-100'ünde yükseldiği bildirilmiştir.<sup>72-74</sup>

**Tümör nekrozan faktör alfa:** Diğer adı kaşektindir. Makrofaj, doğal öldürücü (NK) hücrelerinden salınarak İL-2 aracılığı ile T hücre çoğalmasını sağlar.<sup>75,76</sup>

**İnterlökin-8:** Monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinden enfeksiyona yanıt olarak salınır. Serum düzeyi gebelik süresi ve postnatal yaştan bağımsızdır. CRP ile birlikte kullanılabilir, duyarlılığı %80, özgünlüğü ise %100'e yakındır.<sup>77</sup>

#### 4. Hücre yüzey antijenleri

Akım sitometrik analiz yöntemi ile enfeksiyona yanıt olarak aktive olan lökositlerin yüzeylerinde ekspresyonu artan CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenleri tespit edilebilir.<sup>40,78</sup> Enfeksiyona yanıt olarak dakikalar içinde artış gözlenir. Ancak duyarlılıklarının düşük olması, normal sınırlarının tam olarak belirlenememiş olması ve ileri teknoloji ihtiyacı nedeni ile rutin olarak kullanılamamaktadır.

#### 5. Bakteri genomu belirlenmesi

Polimeraz zincir yöntemi ile bakteriyel 16S ribozomal ribonükleik asit gen tayini ile etken belirlenebilmektedir.<sup>1,18,40</sup> Saatler içerisinde sonuç elde edilebilmektedir. Kültür yönteminden daha iyi duyarlılığa sahip değildir ve ek inceleme olarak kullanılması önerilmektedir.<sup>79</sup> İleri teknoloji gereksinimi kullanımını kısıtlamaktadır.

#### 6. Granülosit koloni stimüle edici faktör

Kemik iliğinde salınır ve nötrofil çoğalması ve farklılaşmasını sağlar. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonların erken tanısında yararlı olduğu gösterilmiştir.<sup>80</sup>

#### 7. Yeni yöntemler

**Hücre zedelenmesini gösteren moleküller** Hücre zedelenmesi sonucu ortaya çıkan ve özellikle hücre içi proteinleri içeren çeşitli moleküllerin tanısal amaçlı kullanılabilmesi bildirilmektedir.<sup>81</sup> Enflamatuvar yanıtı düzenleyen ve hücre içi iletimde son ürünlerin oluşumunda görevli reseptörler sepsis tanısında kullanılabilir.<sup>82</sup>

**Proteomikler:** Kütle spektrometrisi, izoelektrik odaklanma gibi yüksek teknoloji ürünü yöntemler kullanılarak enflamasyon sonucu ortaya çıkan proteinleri prenatal veya postnatal dönemde tespit edebilir.<sup>83</sup> Bu teknoloji sepsis dışında nekrotizan enterokolit gibi hastalıklarda da kullanılabilir.<sup>84</sup> Nötrofil defensin 1-2, S100A12, S100A8, proapolipoprotein C2 ve des-arjinin bu belirteçler arasındadır.

#### Tanı

Klinik bulguların özgün olmaması ve birçok

hastalık ile karışabilmesi nedeniyle özgün ve özgün olmayan tanısal testler hastanın klinik bulguları ile değerlendirilerek neonatal sepsis tanısı konulmalıdır. Tanısal testlerin zamanla pozitifleşeceği unutulmamalı ve gerekirse seri ölçümler yapılmalıdır. Bu testler tanı dışında tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedavi kesim kararı verilmesinde de kullanılmaktadır. Birden fazla tanısal test kullanılıyorsa, bu testlerin kombinasyonunun daha hızlı ve kesin neonatal sepsis tanısı koydurabileceği unutulmamalıdır. Çalışmalarda İL-6, CRP, nötrofil hacim, kondüktivite, skatter parametreleri, proadrenomedüllin gibi tanısal testlerin birlikte kullanımının daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir.<sup>44,46,59,66</sup> Sonuç olarak, son yıllarda klinik bulgular ve kültür yöntemleri dışında birçok yeni tanısal yöntem geliştirilse de CRP, PCT, İL-6 en sık olarak kullanılan testlerdir. Neonatal sepsis tanısında kullanılacak mükemmel bir belirteç olmaması nedeniyle belirteçlerin kombine kullanımının yanı sıra nötrofil hacim, kondüktivite, skatter parametreleri, proadrenomedüllin, CD64 gibi yüzey belirteçleri neonatal sepsis tanısında daha sık kullanılmaya aday yöntemler olabilirken proteomikler üzerinde çalışılması gereken yöntemler arasındadır.

#### KAYNAKLAR

1. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(Suppl): S45-49.
2. Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 217-224.
3. Saez-Llorens X, McCracken G. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin R, Cherry J, Demmler G (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: Saunders, 2004: 929-966.
4. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004; 50: 279-287.
5. Edwards M, Baker J. Sepsis in the newborn. In: Geshon A, Hotez P, Katz S (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. Philadelphia: Mosby, 2004: 545-561.
6. Polin R, Paravicini E, Regan J, et al. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusvh H, Ballard R, Gleason C (eds). *Avery's Disease of the Newborn*. Philadelphia: Elsevier Inc, 2005: 551-577.
7. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(Suppl): S3-9.
8. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2005; 32: 601-615.
9. 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(Suppl): S10-18.
10. Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale: 1928 to 1978. *Am J Dis Child* 1981; 135: 140-144.
11. Edwards M. Postnatal bacterial infections. In: Martin J, Fanaroff A, Walsh M (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006: 791-830.
12. Mehr SS, Sadowsky JL, Doyle LW, Carr J. Sepsis in neonatal intensive care in the late 1990s. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 246-251.
13. Yalaz M, Cetin H, Akisu M, Aydemir S, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Pediatr* 2006; 48: 13-18.
14. Gordon A, Isaacs D. Late-onset infection and the role of antibiotic prescribing policies. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 231-236.
15. Sharma S, Kumar A. Antimicrobial management of sepsis and septic shock. *Clin Chest Med* 2008; 29: 677-687.
16. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000; 105: 21-26.
17. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 939-959.
18. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 125-131.
19. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140.
20. Khassawneh M, Hayajneh WA, Kofahi H, Khader Y, Amarin Z, Daoud A. Diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6 and immunoglobulin M. *Scand J Immunol* 2007; 65: 171-175.
21. Kao PC, Shiesh SC, Wu TJ. Serum C-reactive protein as a marker for wellness assessment. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 163-169.
22. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 819-825.
23. Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F208-212.
24. Yurdakök M. Neonatal sepsis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45: 85-99.

25. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Clinical manifestation of transplacental intrauterine infections. In: Behrman R, Kliegman R (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders, 2004: 630-640.
26. St Geme JW Jr, Murray DL, Carter J, et al. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. *J Pediatr* 1984; 104: 608-613.
27. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn: clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr* 1982; 138: 331-337.
28. St Geme JW 3rd, Bell LM, Baumgart S, D'Angio CT, Harris MC. Distinguishing sepsis from blood culture contamination in young infants with blood cultures growing coagulase-negative staphylococci. *Pediatrics* 1990; 86: 157-162.
29. Kaushik SL, Parmar VR, Grover N, Grover PS, Kaushik R. Neonatal sepsis in hospital born babies. *J Commun Dis* 1998; 30: 147-152.
30. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991; 18: 361-381.
31. Polin RA. The "ins and outs" of neonatal sepsis. *J Pediatr* 2003; 143: 3-4.
32. Wiswell TE, Hachey WE. Multiple site blood cultures in the initial evaluation for neonatal sepsis during the first week of life. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 365-369.
33. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics* 1995; 95: 803-806.
34. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006; 117: 1094-1100.
35. Celik IH, Oguz SS, Demirel G, Erdeve O, Dilmen U. Outcome of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* treated with aerosolized colistin in neonates: a retrospective chart review. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 311-316.
36. Rabalais GP, Bronfin DR, Daum RS. Evaluation of a commercially available latex agglutination test for rapid diagnosis of group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 177-181.
37. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000; 342: 15-20.
38. Ovalı F. Bakteriyel enfeksiyonlar. İçinde: Dağoğlu T, Ovalı F (ed). *Neonatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 765-810.
39. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO (eds). *Remington's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*. Philadelphia: WB Saunders, 1983: 679-735.
40. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 223-227.
41. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980; 65: 1036-1041.
42. Rozycki HJ, Stahl GE, Baumgart S. Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 440-442.
43. Ovalı F. Yenidoğan enfeksiyonları. İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2006: 109-154.
44. Celik IH, Demirel G, Aksoy HT, et al. Automated determination of neutrophil VCS parameters in diagnosis and treatment efficacy of neonatal sepsis. *Pediatr Res* 2012; 71: 121-125.
45. Celik IH, Demirel G, Erdeve O, Dilmen U. Value of different markers in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e639.
46. Celik IH, Demirel G, Sukhachev D, Erdeve O, Dilmen U. Neutrophil volume, conductivity and scatter parameters with effective modeling of molecular activity statistical program gives better results in neonatal sepsis. *Int J Lab Hematol* 2012, doi: 10.1111/ijlh.12002 [Epub ahead of print].
47. Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci* 2008; 38: 241-246.
48. Lee SM, Eun HS, Namgung R, Park MS, Park KI, Lee C. Usefulness of the delta neutrophil index for assessing neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2012; 102: e13-16.
49. Spector SA, Ticknor W, Grossman M. Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infections. *Clin Pediatr (Phila)* 1981; 20: 385-392.
50. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicemia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 138-144.
51. Papoff P. Use of hematologic data to evaluate infections in neonates. In: Christensen R (ed). *Hematologic Problems of the Neonate*. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 389-404.
52. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 1997; 181: 257-266.
53. Celik IH, Yilmaz Y, Erdeve O, et al. The acute-phase response in differentiating sepsis from inflammation in neonates who require abdominal surgery. *Acta Chir Belg* 2012; 112: 292-296.
54. Nijsten MW, de Groot ER, ten Duis HJ, Klasen HJ, Hack CE, Aarden LA. Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet* 1987; 2: 921.
55. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993; 92: 431-435.
56. Gerdes JS, Polin RA. Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 443-446.
57. Russell GA, Smyth A, Cooke RW. Receiver operating characteristic curves for comparison of serial neutrophil band forms and C reactive protein in neonates at risk of infection. *Arch Dis Child* 1992; 67: 808-812.

58. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998; 102: E41.
59. Celik IH, Demirel FG, Uras N, et al. What are the cut-off levels for IL-6 and CRP in neonatal sepsis? *J Clin Lab Anal* 2010; 24: 407-412.
60. Schouten-Van Meeteren NY, Rietveld A, Moolenaar AJ, Van Bel F. Influence of perinatal conditions on C-reactive protein production. *J Pediatr* 1992; 120: 621-624.
61. Krediet T, Gerards L, Fleer A, van Stekelenburg G. The predictive value of CRP and I/T-ratio in neonatal infection. *J Perinat Med* 1992; 20: 479-485.
62. Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 879-887.
63. Mathai E, Christopher U, Mathai M, Jana AK, Rose D, Bergstrom S. Is C-reactive protein level useful in differentiating infected from uninfected neonates among those at risk of infection? *Indian Pediatr* 2004; 41: 895-900.
64. Erdeve O, Celik IH, Uras N, Demirel FG, Oguz SS, Dilmen U. CRP as a predictive of neonatal sepsis and its role in differentiating the aetiologies. *Acta Paediatr* 2011; 100: 160-161.
65. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: F221-227.
66. Oncel MY, Dilmen U, Erdeve O, et al. Proadrenomedullin as a prognostic marker in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 2012; 72: 507-512.
67. Husby G, Natvig JB. A serum component related to nonimmunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils. *J Clin Invest* 1974; 53: 1054-1061.
68. Husebekk A, Skogen B, Husby G, Marhaug G. Transformation of amyloid precursor SAA to protein AA and incorporation in amyloid fibrils in vivo. *Scand J Immunol* 1985; 21: 283-287.
69. Damas P, Canivet JL, de Groot D, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997; 25: 405-412.
70. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; 93: 54-58.
71. Silveira RC, Procianny RS. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 647-650.
72. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989; 74: 1704-1710.
73. Kuster H, Weiss M, Willeitner AE, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 1998; 352: 1271-1277.
74. Nudelman R, Kagan BM. C-reactive protein in pediatrics. *Adv Pediatr* 1983; 30: 517-547.
75. Beutler BA, Milsark IW, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor: production, distribution, and metabolic fate in vivo. *J Immunol* 1985; 135: 3972-3977.
76. Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. *Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. J Infect Dis* 1990; 161: 982-987.
77. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999; 104: 447-453.
78. Dilli D, Oguz ŞS, Dilmen U, Köker MY, Kızılgün M. Predictive values of neutrophil CD64 expression compared with interleukin-6 and C-reactive protein in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal* 2010; 24: 363-370.
79. Pammi M, Flores A, Leeflang M, Versalovic J. Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2011; 128: e973-985.
80. Kennon C, Overturf G, Bessman S, Sierra E, Smith KJ, Brann B. Granulocyte colony-stimulating factor as a marker for bacterial infection in neonates. *J Pediatr* 1996; 128: 765-769.
81. Buhimschi IA, Zhao G, Pettker CM, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) system in women with intraamniotic infection and inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 181.e1-13.
82. Buhimschi CS, Baumbusch MA, Dulay AT, et al. Characterization of RAGE, HMGB1, and S100beta in inflammation-induced preterm birth and fetal tissue injury. *Am J Pathol* 2009; 175: 958-975.
83. Buhimschi CS, Buhimschi IA, Abdel-Razeq S, et al. Proteomic biomarkers of intra-amniotic inflammation: relationship with funisitis and early-onset sepsis in the premature neonate. *Pediatr Res* 2007; 61: 318-324.
84. Ng PC, Ang IL, Chiu RW, et al. Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Clin Invest* 2010; 120: 2989-3000.