



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE YENİDOĞAN
SEPSİSİ TANISI ALAN HASTALAR İLE ENFEKSİYON
KAYNAKLI OLMAYAN SOLUNUM SIKINTISI İLE İZLENEN
HASTALARIN PROKALSİTONİN VE DİĞER ENFEKSİYON
BELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI İNCELEMESİ**

Dr. Erdinç TÜRKER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2024



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE YENİDOĞAN
SEPSİSİ TANISI ALAN HASTALAR İLE ENFEKSİYON
KAYNAKLI OLMAYAN SOLUNUM SIKINTISI İLE İZLENEN
HASTALARIN PROKALSİTONİN VE DİĞER ENFEKSİYON
BELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI İNCELEMESİ

Dr. Erdinç TÜRKER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şule YİĞİT

ANKARA
2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve tez hazırlık sürecimde bilgisini, tecrübesini ve anlayışını esirgemeyen, göstermiş olduğu iyi niyeti ile her zaman destekçim olan kıymetli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Şule YİĞİT'e,

Neonatoloji Bilim Dalı'nda çalışma fırsatını yakaladığım dönemde desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. H. Tolga Çelik ve Dr. Öğretim Üyesi Gözdem Kaykı'ya,

Yetişmemde emeği olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Asistanlık hayatım boyunca hep yanımda olan kıymetli arkadaşlarıma,

En zor zamanlarımda yanımda olan, varlığıyla mutlu olduğum destekçim Dr. Helin KINACI'ya,

Anne-baba ve aile olmayı yaşamımın her anında hissettiren ve bugünlere ulaşmamı sağlayan annem Sibel TÜRKER, babam Aydın TÜRKER ve biricik kardeşim Eda TÜRKER'e,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Erdiñ TÜRKER

ÖZET

Türker E., Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Yenidoğan Sepsisi Tanısı Alan Hastalar İle Enfeksiyon Kaynaklı Olmayan Solunum Sıkıntısı İle İzlenen Hastaların Prokalsitonin ve Diğer Enfeksiyon Belirteçlerinin Karşılaştırmalı İncelemesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024. Solunum sıkıntısı, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan bir durum olup erken neonatal sepsiste de sık görülür; bu nedenle solunum sıkıntısı bulunan hastaların enfeksiyon açısından araştırılması gerekebilir. Sepsis için rutin kullanılan tetkiklerden prokalsitoninin literatürde enfeksiyon dışı solunum sıkıntısında da yükselebileceği belirtilmektedir. Bu çalışmada, solunum sıkıntısı ile izlenen hastalardan alınan prokalsitonin ve diğer tetkiklerin enfeksiyonu olan ve olmayan hastalardaki sonuçlarının karşılaştırması; enfeksiyon ayrımı için kullanılacak tetkik ve cut off değerlerin bulunması amaçlanmıştır. 1 Ocak 2017 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan ve doğumu takip eden ilk beş günde prokalsitonin ve diğer akut faz belirteçlerinin alındığı 436 hastanın retrospektif olarak incelenmesiyle bu çalışma yapılmıştır. Hastaların gebelik haftası ortalaması $35,6 \pm 3,4$ haftadır; 232'si (%53,2) prematüre ve 204'ü (%46,8) term bebektir. Gebelik haftasına göre hastalar incelendiğinde sadece kontrol grubundaki term hastalarda prematürelere göre daha yüksek prokalsitonin değerleri olduğu görülmüş; diğer gruplarda term ve prematürelere arasında belirgin farklılık gösterilmemiştir. YGT ve kontrol grubundaki term hastalarda CRP düzeyleri, prematürelere göre daha yüksek saptanmıştır. RDS ve pnömoni hastalarında CRP düzeyleri arasında gebelik haftasına göre anlamlı farklılık gösterilmemiştir. 436 hastanın 74'ünde (%17) sepsis mevcuttur ve bunların neredeyse tamamı erken neonatal sepsistir. Klinik sepsis olarak değerlendirilen hastalarda en sık görülen bulgu, %69,3 oranıyla solunum sıkıntısıdır; bu hastaların %24,8'i sepsis tanısı almıştır. Hastalar, solunum sıkıntısı ve enfeksiyon bulunup bulunmamasına göre; enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayanlar (a grubu/kontrol), enfeksiyon dışı solunum sıkıntısı bulunanlar (b grubu/YGT-RDS), solunum sıkıntısı bulunmayıp enfeksiyonu olanlar (c grubu/İYE-menenjit-omfalit), enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunanlar (d grubu/pnömoni) olarak dört grupta sınıflandırılmıştır. Solunum sıkıntısı ve enfeksiyon varlığına göre CRP için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamış; prokalsitonin için kontrol grubuna göre solunum sıkıntısı olan hastaların sonuçları daha yüksek saptanmıştır. Solunum sıkıntısı bulunanlarda enfeksiyonu olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında prokalsitonin ve lökosit sayısı için enfeksiyonu olanlarda daha yüksek olacak şekilde tetkik sonuçlarında anlamlı farklılık saptanmıştır; prokalsitonin 4,8 ng/ml cut off değeri için enfeksiyon ayrımında duyarlılık ve spesifite oranı %58,7 olarak saptanmıştır. Bu tez çalışmasıyla solunum sıkıntısı bulunan hastalarda prokalsitonin düzeylerinin enfeksiyon dışında da yüksek saptanabileceği, solunum sıkıntısı bulunan hastalarda enfeksiyon tanısı için bu tetkiklerle tek başına enfeksiyon ayrımı yapılamayacağı, YGT hastalarıyla pnömoni hastalarının tetkiklerinin benzer sonuçlandığı ve bu tetkiklerle iki tanının ayırt edilemeyeceği sonuçları elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Neonatal sepsis, solunum sıkıntısı, prokalsitonin, yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, solunum sıkıntısında enfeksiyon ayrımı.

ABSTRACT

Türker E., Comparative Study of Procalcitonin and Other Infection Markers in Patients Diagnosed with Neonatal Sepsis and Patients with Non-infectious Respiratory Distress Followed in the Neonatal Intensive Care Unit, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, 2024. Respiratory distress is a common condition encountered in the neonatal period and is also commonly seen in early neonatal sepsis; therefore, patients with respiratory distress may need to be investigated for infection. It has been indicated in the literature that procalcitonin, routinely used for sepsis, may also rise in non-infectious respiratory distress. This study aims to compare the results of procalcitonin and other tests obtained from patients with respiratory distress in patients with and without infection and to determine the tests and cut-off values that can be used for infection differentiation. This study was conducted by retrospectively examining 436 patients admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Hacettepe University Ihsan Doğramacı Children's Hospital between January 1, 2017, and December 31, 2023, who had procalcitonin and other acute phase markers obtained within the first five days following birth. The average gestational age of the patients was $35,6\pm 3,4$ weeks; 232 (53.2%) were premature and 204 (46.8%) were term infants. When patients were examined according to gestational age, it was observed that only term patients in the control group had higher values for procalcitonin compared to premature infants, and there was no significant difference between terms and prematures in other groups. CRP levels in term patients were higher compared to prematures in the YGT and control groups. There was no significant difference in CRP levels between RDS and pneumonia patients according to gestational age. Sepsis was present in 74 (17%) of the 436 patients, and almost all of these were early neonatal sepsis. The most common finding in patients considered as clinical sepsis was respiratory distress, with a rate of 69.3%; 24.8% of these patients were diagnosed with sepsis. Patients were classified into four groups according to the presence of respiratory distress and infection: those without infection and respiratory distress (group a/control), those with non-infectious respiratory distress (group b/YGT-RDS), those without respiratory distress but with infection (group c/urinary tract infection-meningitis-omphalitis), and those with both infection and respiratory distress (group d/pneumonia). There was no significant difference between groups in terms of CRP according to the presence of respiratory distress and infection; however, for procalcitonin, the results of patients with respiratory distress were higher compared to the control group. When patients with respiratory distress with and without infection were compared, significant differences were found in procalcitonin and leukocyte count in the test results, with higher levels in those with infection; for a procalcitonin cut-off value of 4.8 ng/ml, the sensitivity and specificity for infection differentiation were determined as 58.7%. With this thesis study, it was concluded that procalcitonin levels may also be high in patients with respiratory distress without infection, alone these tests cannot be used to differentiate infection in patients with respiratory distress, the tests of YGT patients and pneumonia patients resulted in similar results, and these tests cannot distinguish between the two diagnoses.

Keywords: Neonatal sepsis, respiratory distress, procalcitonin, transient tachypnea of the newborn, pneumonia, infection differentiation in respiratory distress.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Yenidoğan Sepsisi	4
2.1.1. Yenidoğan Sepsisi Risk Faktörleri	4
2.1.1.1. Koryoamniyonit	5
2.1.1.2. Erken Membran Ruptürü	6
2.1.1.3. Grup B Streptokok Kolonizasyonu	7
2.1.2. Başladığı Zamana Göre Yenidoğan Sepsisinin Sınıflandırılması	8
2.1.2.1. Erken Neonatal Sepsis	8
2.1.2.2. Geç Neonatal Sepsis	12
2.1.3. Yenidoğanda Sepsis Araştırmasında Kullanılan Laboratuvar Tetkikleri	13
2.1.3.1. Mikrobiyolojik Tetkikler: Kan Kültürü ve Diğer Kültürler	13
2.1.3.2. Tam Kan Sayımı ve Periferik Yayımda İmmatür/Total Nötrofil Oranı	16
2.1.3.3. C-Reaktif Protein	18
2.1.3.4. Prokalsitonin	19
2.1.4. Yenidoğan Sepsisi Tanısında Karşılaşılan Zorluklar	21
2.2. Yenidoğanda Solunum Sıkıntısı Görülen Durumlar	24
2.2.1. Yenidoğanın Geçici Takipnesi	24
2.2.2. Respiratuvar Distres Sendromu	26
2.2.3. Pnömoni	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Çalışma Planı	29
3.2. Çalışma Grubu	29
3.3. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin Gözden Geçirilmesi	29
3.4. İstatistiksel Analiz	32
3.5. Etik Kurul Onayı	34
4. BULGULAR	35
4.1. Anne ve Bebek İlişkili Prenatal Özellikler	35
4.2. Anne ve Bebek İlişkili Natal Özellikler	36
4.3. Hastaların Tetkik Edilme Nedenleri	37
4.4. Hastaların Tetkik Sonuçları	40
4.5. Tanılara Göre Tetkik Sonuçlarının Değerlendirmesi	41
4.6. Tetkiklerin Uygulanma Zamanına Göre Sonuçlar	44
4.7. Gebelik Haftasına Göre Tanılar, Sepsis Varlığı ve Tetkik Sonuçları	49
4.8. Tetkik Sonuçları, Doğum Haftası ve Doğum Ağırlığı için Spearman Rho Korelasyon Analizleri	51
4.9. Solunum Sıkıntısı Bulunan Yenidoğanlarda Enfeksiyon Tanısında Kullanılabilecek Yeni Cut Off Değerlerinin Tespiti	53
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	68
7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER	77
EK 1. Veri Toplama Formu	77
EK 2. Etik Kurul	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA	: Appropriate for gestational age
APGAR	: Appearance/Pulse/Grimace/Activity/Respiration
AQP 4	: Aquaporin 4
AQP 5	: Aquaporin 5
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BPD	: Bronkopulmoner displazi
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CPAP	: Continuous positive airway pressure
CRP	: C-reaktif protein
EMR	: Erken membran rüptürü
ENaC	: Epitelyal sodyum kanalları
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
IFN-γ	: İnterferon gama
Ig G	: İmmünoglobulin G
IL-6	: İnterlökin-6
IL-1β	: İnterlökin-1 β
I/T oranı	: İmmatür/total nötrofil oranı
İMV	: İnvaziv mekanik ventilasyon
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
LGA	: Large for gestational age
LP	: Lomber ponksiyon
MPV	: Mean platelet volume
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NİMV	: Non-invaziv mekanik ventilasyon
PBV	: Pozitif basınçlı ventilasyon
PCT	: Prokalsitonin
PDA	: Patent duktus arteriosus
RDS	: Respiratuvar distres sendromu

RDW	: Red cell distribution width
ROC	: Receiver operating characteristic curve
SGA	: Small for gestational age
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences for Windows
WBC	: White blood count (Lökosit sayısı)
YGT	: Yenidoğanın geçici takipnesi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. Hastaların Tetkik Edilme Nedenleri	38
4.2. Solunum Sıkıntısı Olan Hastalarda Enfeksiyon Varlığına Göre Tetkiklerin Roc-curve Grafiği	53

TABLULAR

Tablo	Sayfa
4.1. Anne ve Bebek İlişkili Prenatal Özellikler	36
4.2. Anne ve Bebek İlişkili Natal Özellikler	37
4.3. Gebelik Dönemindeki Enfeksiyon Şüphesi Nedeniyle Tetkik Edilen Hastalar	38
4.4. Klinik Sepsis Bulguları	39
4.5. Enfeksiyon Varlığı Açısından Araştırılan Hastaların Kültür Sonuçları	40
4.6. Solunum Sıkıntısı ve Enfeksiyon Varlığına Göre Belirlenen Grupların Tetkik Sonuçları Arasındaki İlişkiler	42
4.7. Solunum Sıkıntısı ve Enfeksiyon Varlığına Göre Belirlenen Gruplarda Tetkik Edilme Zamanına Göre Tetkik Sonuçlarının Karşılaştırılması	45
4.8. Solunum Sıkıntısı ve Enfeksiyon Varlığına Göre Belirlenen Gruplarda İlk 24 Saat İçerisinde Tetkik Edilenlerin Tetkik Sonuçlarıyla Aralarındaki Farklılıklar	46
4.9. Solunum Sıkıntısı ve Enfeksiyon Varlığına Göre Belirlenen Gruplarda 24. Saat ve Sonrasında Tetkik Edilenlerin Tetkik Sonuçlarıyla Aralarındaki Farklılıklar	48
4.10. Yenidoğanın Geçici Takipnesi Olan Hastaların Gebelik Haftasına Göre Tetkik Sonuçlarının Karşılaştırılması	50
4.11. RDS, Pnömoni ve Kontrol Grubu Hastalarının Gebelik Haftasına Göre Tetkik Sonuçlarının Karşılaştırılması	50
4.12. Tetkik Sonuçları, Doğum Haftası ve Doğum Ağırlığı için Spearman Rho Korelasyon Analizi	51
4.13. Solunum Sıkıntısı Olan Hastalarda Enfeksiyon Varlığına Göre Tetkiklerin Roc-curve Analizi ve Yeni Cut Off Belirlenmesi	54
4.14. Solunum Sıkıntısı Olan Hastalarda Enfeksiyon Varlığına Göre Roc-Curve ile Yeni Belirlenmiş Cut Off Değerlerinin Etkinliği	54

4.15. Solunum Sıkıntısı Olan Hastalarda Enfeksiyon Olup Olmamasıyla Tetkiklerin Hastane Referans Lab Değerleri ve Yeni Belirlenen Cut Off Değerlerine Göre Dağılımı	55
4.16. Enfeksiyonu Bulunmayan Term ve Geç Preterm Hastalarında Solunum Sıkıntısı Bulunmayan Hastalarla Yenidoğanın Geçici Takipnesi Olan Hastaların Karşılaştırılması	56
4.17. Enfeksiyonu Bulunmayan Preterm ve Geç Preterm Hastalarında Solunum Sıkıntısı Bulunmayan Hastalarla Respiratuvar Distres Sendromu Olan Hastaların Karşılaştırılması	57
4.18. Yenidoğanın Geçici Takipnesi ve Pnömoni Tetkik Sonuçlarının Karşılaştırılması	58

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Yenidoğan döneminde görülen solunum sıkıntısı, sık yoğun bakım yatışı gerektiren önemli sebeplerden bir tanesidir. Solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yatışlarını inceleyen çalışmalara bakıldığında İsviçre’de yapılan bir çalışmada solunum sıkıntısı ilişkili yatışların yenidoğan grubu içerisindeki oranının %6 olduğu, Hindistan’da yapılan başka bir çalışmada bu oranın benzer bir şekilde %6,7 olduğu belirtilmiştir (1, 2). Bu kadar sık görülen bir problem olmasıyla birlikte altta yatan sebebinin bulunarak tedavisinin uygulanması, oluşabilecek mortalite ve morbiditeler açısından ayrıca önem arz etmektedir. Genel olarak solunum sıkıntısı oluşturabilecek sebepler; üst hava yolu anomalileri, trakea anomalileri, akciğer hastalıkları, kardiyovasküler sistem anomalileri, nöromusküler sistem hastalıkları, sepsis, metabolik hastalıklar, anemi, polistemi ve ciddi elektrolit bozuklukları olarak sayılabilir (3). Akciğer hastalıkları; yenidoğanın geçici takipnesi, respiratuvar distres sendromu, mekonyum aspirasyon sendromu, pnömoni, pulmoner kanama, pulmoner hava kaçakları (pnömotoraks, pnömomediastinum, pulmoner interstisyel amfizem, pnömoperikardiyum, pnömoperitoneum, cilt altı amfizemi), plevral efüzyon, bronkopulmoner displazi, diyafram hernisi olarak tanımlanabilir; ayrıca konjenital kistik adenomatoid malformasyon, bronkojenik kist, bronkopulmoner sekestrasyon, pulmoner hipoplazi, konjenital lobar amfizem, pulmoner alveolar proteinozis, konjenital pulmoner lenfanjektazi ve sürfaktan protein eksikliği gibi genetik alt yapıyla edinilen akciğer hastalıkları da mevcuttur (3, 4). Solunum sıkıntısı oluşturabilen hastalıklardan akciğer ilişkili hastalıkların, özellikle yenidoğanın geçici takipnesinin literatüre bakıldığında oldukça sık görüldüğü söylenebilir; özellikle yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı görülen bebeklerin %40’ından fazlasında yenidoğanın geçici takipnesi görülebilir, term doğan bebeklerde bin canlı doğumda 3,6-5,7, preterm doğan bebeklerde bin canlı doğumda 10 oranında görülebileceği belirtilmiş olup özellikle sezaryen doğumlarla birlikte oranların yükselebildiği bilinmektedir (1, 2, 4).

Solunum sıkıntısı ile yatırılan yenidoğanın klinik izlemi, solunum sıkıntısı süresi ve solunum destek ihtiyaç durumuna göre solunum sıkıntısına ilişkin belirli ayırıcı tanıları yapılabilir ancak kesin tanı koyulması, yenidoğan döneminde görülen klinik bulguların birçok hastalıkta da bulunabilmesi nedeniyle her zaman mümkün olmayabilir. Özellikle ilk

başlarda yenidoğanın geçici takipnesi olarak ele alınan hastalarda solunum sıkıntısı süresinde uzama ve klinik gidişatta beklenen iyileşme bulgularının oluşmaması durumunda erken neonatal sepsis açısından hastaların değerlendirilmesi gerekir; buna göre sepsise yönelik tetkikler uygulanarak yüksek sepsis şüphesi varlığında antibiyotik tedavileri başlanabilir.

Erken neonatal sepsis; doğumu takip eden ilk üç gün içerisinde görülen sepsis için kullanılan bir tanımlamadır, yaklaşık olarak bin canlı doğumdan dört ila yirmi iki yenidoğanı etkilediği düşünülür; genel olarak solunum sıkıntısı ile doğan ve takip edilen tüm yenidoğanların ayırıcı tanısında bulunur ve kesin dışlanamaması nedeniyle gereksiz antibiyotik kullanımına sebep olabilecek bir durumdur (5). Özellikle sepsis tanısında altın standart tetkik, kan kültürü olarak bilinir ancak tetkik duyarlılığının düşük olması nedeniyle sepsis taramasında negatif saptanabilir; yapılan iki büyük randomize kontrollü çalışmada kültür negatif klinik sepsis oranları; INIS çalışmasında %56, ELFIN çalışmasında %46 olarak azımsanamayacak düzeylerde görülmektedir (6-8). Solunum sıkıntısı ile yenidoğan yoğun bakım servislerine yatan, kültür negatif klinik sepsis olarak değerlendirilen hastaların sayısının az olmadığı göz önünde bulundurulduğunda kan kültürü pozitifliği dışında sepsis ayırıcı tanısı için ek testlere ihtiyaç duyulmaktadır; bununla birlikte kültür sonuçlanıncaya kadar geçen sürenin en az 24-48 saat olduğu göz önünde bulundurulduğunda sepsisin erken tanı ve tedavi gereksinimi olan bir durum olması nedeniyle kültür dışında erken sonuçlanabilen tetkiklere de ayrıca gereksinim duyulmaktadır. Bu amaçla günümüzde prokalsitonin, C-reaktif protein (CRP), tam kan sayımında lökosit sayısı ve periferik yaymada immatür/total nötrofil oranı gibi ek tetkikler sepsis araştırmasında kullanılmaktadır.

Akut faz reaktanları grubunda yer alan belirteçlerden birisi olan prokalsitonin; özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda doğumu takip eden dönemde sepsis tanısında kullanılan önemli bir belirteçtir; CRP, lökosit sayısı ve periferik yayma immatür/total nötrofil oranı ile birlikte ele alındığında sepsis tanısında faydalı olabileceği düşünülmektedir (9). Buna rağmen prokalsitoninin sepsis dışında anne ve bebek ilişkili birçok durumda da yükselebilmesi nedeniyle sepsis tanısı için her zaman anlamlı olmayabileceği belirtilmektedir; özellikle solunum sıkıntısı olanlar, cerrahi sonrası dönemler, intrakraniyal

kanamalar, asfiksi, pnömotoraks, resüsitasyon uygulanan hastalar gibi pek çok durumda prokalsitonin değerlerinde sepsis olmasa bile artış olabileceği belirtilmiştir (10).

Solunum sıkıntısı görülen hastalarda prokalsitonin düzeylerinin artabileceği, yapılan çalışmalarda belirtilmiş olup solunum sıkıntısı olan ve yenidoğan sepsisi araştırması kapsamında prokalsitonin alınan hastalarda prokalsitonin değerlerinde görülen yüksekliklerin sepsis ilişkili mi veya solunum sıkıntısı ilişkili mi yükseldikleri net olarak bilinmemektedir (10, 11). Tez çalışmamız; özellikle bu konu üzerinde yoğunlaşarak 2017 ile 2023 yılları arasında yenidoğan yoğun bakım servisimizde prokalsitonin alınmış tüm hastaları geriye dönük olarak incelemiş, solunum sıkıntısı olan ve olmayanlar olarak ayırmış, tanılarına ve enfeksiyon durumlarına göre inceleyerek neonatal sepsis olarak değerlendirilen pnömoni hastaları ile sepsis dışı solunum sıkıntısı olarak değerlendirilen yenidoğanın geçici takipnesi, respiratuvar distres sendromu hastalarının prokalsitonin düzeylerini karşılaştırmış; prokalsitonin yükseklikleri varsa ne düzeyde olduklarını ve iki grup arasında anlamlı farklılık olarak değerlendirilebilecek cut off değerlerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Bu karşılaştırma esnasında tanı grupları enfeksiyon ve solunum sıkıntısı olup olmamasına göre; birinci grup enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan kontrol grubu hastalarından, ikinci grup enfeksiyon bulunmaksızın solunum sıkıntısı bulunan yenidoğanın geçici takipnesi ve respiratuvar distres sendromu hastalarından, üçüncü grup solunum sıkıntısı bulunmadan enfeksiyonu bulunan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), menenjit ve omfalit hastalarından, dördüncü son grup enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunan pnömoni hastalarından oluşmaktadır. Bu gruplardan solunum sıkıntısı bulunan hastalarda enfeksiyonu bulunanlar ve bulunmayanların tetkik sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunması durumunda farklılığı ortaya koyan cut off değerinin tespiti ve sonrasında hastanemizde rutin kullanılmakta olan referans değerine göre enfeksiyonu olan ve olmayan hasta sayıları kıyaslanarak yeni cut off değerinin etkinliği değerlendirilecektir.

Bu çalışma, prokalsitonin odaklı bir çalışma olmakla birlikte CRP, lökosit sayısı ve immatür/total nötrofil oranlarını da bu amaçla inceleyecektir. Çalışma esnasında prenatal faktörler, postnatal yaş, doğum özellikleri, akut faz tetkiklerinin alınma zamanları, klinik semptomlar, alınmış kültür sonuçları, uygulanan solunum destekleri, antibiyotik tedavileri ve sürfaktan tedavileri de incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Sepsisi

Yenidoğan sepsisi; yaşamının ilk 28 günü içerisinde olan bebeklerde görülen vücutta bakteriyemi, bakteriyel menenjit gibi sistemik enfeksiyonun bulunduğu bir durumdur. Genel olarak yenidoğan yaş grubunda önemli morbidite ve mortalite nedenidir; Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada kültür pozitif erken neonatal sepsis oranının bin canlı doğumda yaklaşık 0,77 ile 1 arasında olduğu gösterilmiştir (12). Kanada'da 2003-2008 yılları arasında yapılmış bir kohortta da bin bebek içinde yaklaşık altı hastanın kültür pozitif sepsis olarak değerlendirildiği görülmüştür; dünya çapında bunlara benzer yapılan çalışmalarda da genel olarak bin canlı doğumda 4 ila 22 yenidoğanda sepsis görülebileceği belirtilmektedir (5, 13).

2.1.1. Yenidoğan Sepsisi Risk Faktörleri

Yenidoğan sepsisi gelişimi için bazı risk faktörleri bulunmaktadır; bebek ilişkili olanlar prematürite, düşük doğum ağırlığı, hastane yatışları ve beraberinde uygulanan bazı invaziv işlemler (endotrakeal entübasyon, intravenöz girişimler vb.); anne ilişkili olanlar annenin bulaşıcı hastalıkları, riskli obstetrik öykü, erken membran rüptürü, maternal koryoamniyonit ve grup B streptokok kolonizasyonu bulunması olarak yenidoğan sepsisi için riskli durumlar arasında sayılabilir (5).

Prematürite ve düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde bağışıklık sisteminin daha immatür olduğu bilinmektedir, anneden geçen IgG antikorlarının geçişi için yeterli süre olmaması nedeniyle enfeksiyonlara yatkın hale gelmektedirler (5).

2.1.1.1. Koryoamniyonit

Koryoamniyonit, amniyon veya koryonun inflamasyonu olarak tanımlanır; kesin olarak enfeksiyon ilişkili olmak zorunda değildir, steril intraamniyotik inflamasyon yapabilen çevresel kirleticiler, sigara dumanı ve bazı toksik maddelerle de kendini gösterebilir. Annede ateş veya lökositoz, uterus bölgesinde hassasiyet, annede veya fetüste taşikardi, kötü kokulu amniyon sıvısı gibi bulgular olması ön planda klinik koryoamniyonit düşündürür (14). Bu bulgular ile her zaman intrauterin inflamasyon ve histopatolojik koryoamniyonit tanısı konulamayabilir; preterm bebeklerde yapılan bir çalışmada klinik olarak koryoamniyonit denilen hastaların %24'ünde amniyon sıvısı ilişkili enfeksiyon ve inflamasyon görülmemiş, %66'sında amniyon sıvısı kültürleri negatif saptanmıştır (15). Histopatolojik olarak koryoamniyonitte koryon-amniyon membranlarının nötrofillerle infiltrasyonu görülür, normalde koryoamniyotik membranlarda nötrofiller bulunmayacağı için nötrofil infiltrasyonu, koryoamniyoniti işaret eder (14).

Koryoamniyonitte morbidite oluşturan esas olay inflamasyondur ancak antibiyotiklerin esas inflamasyonu önlemedeki yeri sınırlıdır. Özellikle prematürelde daha çok olmak üzere erken başlangıçlı sepsis, pnömoni, menenjit, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve perinatal ölüm dahil birçok komplikasyona sebep olabilir (15).

Koryoamniyonit ile birlikte erken neonatal sepsis gelişimi için maternal genital ve üriner sistemde yüksek virülans patojenlerinin kolonizasyonu, önemli düzeyde sepsis riskini arttırmaktadır; klinik koryoamniyoniti olan bebeklerde erken neonatal sepsis riskinin 2-10 kat kadar arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (16). Koryoamniyonit ile sepsis ilişkisini inceleyen bir meta-analizde histolojik koryoamniyonit veya klinik koryoamniyonit olanlarda her iki grupta erken neonatal sepsis vakalarının arttığı, erken doğan bebeklerde ayrıca geç başlangıçlı neonatal sepsis vakalarında da artış olduğu gösterilmiştir (17).

2.1.1.2. Erken Membran Ruptürü

Erken membran ruptürü (EMR); doğum eylemi gerçekleşmeksizin amniyon zarının erken dönemde yırtılması olarak tanımlanır. EMR diyebilmek için amniyon zarının yırtılmasını takip eden süreçte en az 18-24 saat veya daha uzun sürede doğumun gerçekleşmemesi gerekmektedir; bu sürenin 24 saati aşması durumunda uzamış EMR, 37. gebelik haftasından önce gerçekleşmesi durumunda preterm EMR tanımlaması kullanılır (18).

Term dönemde görülen erken membran ruptürü, genellikle uterus kasılmalarının sonucunda membranların fizyolojik olarak zayıflaması ile açıklanır (19). Term dönemde görülen EMR'lerde gebeliklerin yaklaşık %8'inin komplike hale gelebildiği görülmektedir; özellikle doğum olmaksızın membran ruptürünün üzerinden geçen sürenin uzaması, intrauterin enfeksiyon veya doğum sonrası enfeksiyon sıklığını arttırmaktadır; EMR sonrasında doğum sürelerini inceleyen büyük bir randomize çalışmada gebelerin %95'inin membran ruptürü sonrasında 28 saat içerisinde doğum yaptığı da belirtilmiştir (19).

Preterm dönemde görülen erken membran ruptürü, term gebelikte olduğu gibi tek başına fizyolojik mekanizmalarla açıklanamamaktadır; özellikle genç anne yaşı, intraamniyotik enfeksiyon, kısa serviks uzunluğu, önceki gebelikte erken EMR ve doğum öyküsü olması, düşük sosyoekonomik durum, sigara-madde kullanımı gibi çeşitli mekanizmalarla oluşabildiği düşünülmektedir (20).

Term dönemde görülen EMR'lerde komplike olguların nispeten daha düşük görülmesi nedeniyle membran ruptürü üzerinde geçecek süreyi uzatmamak adına genellikle 37 hafta ve üzeri EMR olgularında doğum gerçekleşmiyorsa doğum indüksiyonu sağlanabilir, indüksiyon sonrası 12-18 saat beklenilip normal doğumun gerçekleşmediği durumlarda sezaryen ile doğum sağlanabilir (20).

Preterm EMR olgularında yaklaşık %15-25 oranında klinik intraamniyotik enfeksiyon bulguları, %15-20 oranında doğum sonrası enfeksiyonlar görülebilir; bu nedenle klinik koryoamniyonit bulguları, belirgin plasenta dekolmanı ve fetüsün güven vermeyen genel durumu olması halinde spontan doğum beklemeksizin acilen doğum gerçekleştirilmelidir (20, 21).

Prematüre gebelikler içerisinde özellikle gebelik haftası 34 hafta altı olan EMR'lerde kontrendikasyon bulunmaması durumunda gebeliğin uzatılması, antibiyotik tedavileri uygulanması ve antenatal steroid verilmesi önerilir (20). Gebeliği 34-37 hafta arası olan EMR'lerde, yapılan randomize çalışmalarda doğum indüksiyonu uygulananlar ile gebeliğin uzatıldığı hastalar arasında neonatal sepsis gelişimi açısından aralarında belirgin farklılık görülmemiş, koryoamniyonit gelişimi için doğum indüksiyonunun önemli ölçüde riski azalttığı gösterilmiştir (22, 23). Bu durum için literatür, net bir öneri sunmamakla birlikte gebeliğin uzatılması durumunda en fazla 37. gebelik haftasına kadar gebeliğin devam ettirilmesini ve anne-bebek ilişkili enfeksiyonları azaltabileceği için beraberinde mutlaka antibiyotik tedavisi verilmesini önermektedir (22, 23).

2.1.1.3. Grup B Streptokok Kolonizasyonu

Erken neonatal sepsis gelişiminde önemli bir risk faktörüdür, Amerika Birleşik Devletleri'nde erken neonatal sepsis vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturabileceği söylenir (23). İnsanda genitoüriner sistemi ve gastrointestinal sistemi kolonize eden β -hemolitik kapsüllü Gram pozitif mikroorganizmadır, annelerde kolonize olması durumunda doğum esnasında bulaşı ile sepsis oluşabilir; yine bu mikroorganizma, gebelik döneminde koryoamniyonite sebep olabilirken fetüs için ölü doğuma, preterm doğuma ve erken membran rüptürüne sebep olabilir (24). Grup B streptokok bulaşı sonrasında bebekte erken dönemde menenjit, pnömoni, izole bakteriyemi gibi enfeksiyonlar görülebilir; enfeksiyon odağının tanınması ve antibiyotik tedavisi, hastalığın seyri için kritiktir (24).

Özellikle Amerika'da grup B streptokok ilişkili sepsis vakalarının sık olması nedeniyle gebelik döneminde grup B streptokok taraması ile annede kolonizasyon araştırılır; alınan vajinal-rektal kültürler bu konuda altın standart tetkiklerdir (24). Kültürlerde bakteri saptandığında kolonize olan bakteri yükünü azaltmak için intrapartum antibiyotik profilaksisi verilir; grup B streptokok taraması pozitif saptanan vakalarda gebelik haftası 36 hafta ve üzerinde olan gebelerde veya gebelik haftası 36 hafta altında olmakla birlikte beş hafta içerisinde doğumun gerçekleşeceği ön görülüyorsa gebelere profilaktik antibiyotik tedavisi verilmesi önerilir (24).

2.1.2. Başladığı Zamana Göre Yenidoğan Sepsisinin Sınıflandırılması

Yenidoğan sepsisi, başladığı zamana göre erken neonatal sepsis, geç neonatal sepsis ve çok geç başlangıçlı sepsis olarak üç başlıkta ele alınmaktadır. Çok geç başlangıçlı sepsis, yaşamın 30. gününden taburcu olana kadar geçen sürede sepsis görülen vakalar için kullanılan bir tanımlamadır (25).

2.1.2.1. Erken Neonatal Sepsis

Erken neonatal sepsis; kimi kaynaklarda hastaneye yatırılan bebeklerde ilk 72 saat içerisinde gözlenen veya taburcu edilen bebeklerde ilk bir hafta içerisinde görülen enfeksiyonlar olarak belirtilse de özellikle ilk 72 saat içerisinde gözlenen enfeksiyonlar için kullanılan bir tanımlamadır (5). Doğumu takip eden süreçte gelişmesi nedeniyle ön planda anne ilişkili vertikal yolla enfeksiyonun bulaşabileceği belirtilir; bebeğin doğum eylemi sırasında genital organlardan geçişi sırasında, enfekte amniyon sıvısıyla teması veya mikroorganizmanın intrauterin dönemde transplasental hematojen bulaşıyla erken neonatal sepsis durumu açıklanabilmektedir (26).

Erken neonatal sepsis epidemiyolojisine bakıldığında Amerika Birleşik Devletleri'nde 1988'den 2006'ya kadar, ilk üç ayı içerisinde taranan bebekler arasında bin canlı doğumda 30,8 gibi yüksek sepsis oranı olduğu belirtilmiş ve intrapartum antibiyotik profilaksisi uygulamasına başlanmış; şu an için güncel verilere bakıldığında Amerika'da bin canlı doğumda 0,8-1,1 oranında, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2005-2014 verilerine göre bin canlı doğumda 0,77-0,79 oranında sepsis bulunduğu belirtilmektedir; genel olarak diğer çalışmalarda da erken neonatal sepsis sıklığının yenidoğan grubu içerisinde %0,1 oranıyla görüldüğü belirtilmektedir (26-29). Bununla birlikte erken doğum ve düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde erken neonatal sepsis gelişme riskinin termlere göre daha yüksek olduğunu gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur (28).

Dünya genelinde yenidoğanda sepsise bağlı ölüm oranlarına bakıldığında tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte ölüm oranlarının %40'lardan %5-10 düzeylerine düştüğü söylenebilir; ülkemizde de 2016-2019 yıllarını kapsayan bir çalışmada sepsise bağlı ölümün %7 ile %39 oranları arasında değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir (25).

Erken neonatal sepsis için sebep olan mikroorganizmalar incelendiğinde bakteriyel etkenlerden grup B streptokokları, Escherichia coli, koagülaz negatif stafilokoklar en sık görülen enfeksiyon etkenleri arasında sayılabilir. Sık görülen bu etkenlerin erken doğum ile görülme sıklıklarının literatürde değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir; term bebeklerde en sık olarak %40 oranıyla grup B streptokok, %20 oranıyla Escherichia coli etkenleri görülürken preterm bebeklerde %45-50 oranı ile Escherichia coli daha öne geçmiş olup grup B streptokoklar %20 oranında görülmektedir, özellikle bu farklılığın Amerika'da prematüre dönemde intrapartum antibiyotik profilaksisi kullanımı nedeniyle grup B streptokok etkeninin azalmasıyla oluşabildiği düşünülmektedir (25, 28).

Erken neonatal sepsis tanısı için spesifik klinik bulgular bulunmamaktadır, çok hafif bulgularla kendini gösterebildiği gibi septik şok benzeri ağır klinik ile de kendini gösterebilir. Yenidoğanda görülen klinik bulguların birçok hastalıkta benzer şekilde görülebilmesi nedeniyle sepsisin diğer hastalıklardan ayırt edilmesi güçtür, birçok hastalıkla ayırıcı tanıya girdiği görülür; bu sebeple sepsis düşündüren klinik bulgular görüldüğünde sepsis olasılığının ön planda düşünülerek tetkik edilip değerlendirilmesi gerekmektedir. Genellikle birçok organı ya da sistemi birlikte etkileyebilen bir durumdur; pnömoni, menenjit gibi lokalize enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Ayırıcı tanısında respiratuvar distres sendromu (RDS), patent duktus arteriosus (PDA) ve diğer konjenital kalp hastalıkları, nekrotizan enterokolit (NEK), hipoglisemi ve doğumsal metabolik hastalıklar; başlıca değerlendirilmesi gereken tanılar olarak düşünülebilir (25).

Sepsis tanısını ön planda düşündüren klinik bulgular; takipne, apne, inleme gibi solunum sistemi bulguları; taşikardi, bradikardi, kapiller dolum zamanında uzama, hipotansiyon gibi kardiyovasküler sistem bulguları; nöbet, hipoaktivite, yenidoğan reflekslerinin zayıf alınması, uykuya eğilim, huzursuzluk, emmeme gibi merkezi sinir sistemi bulguları; karın distansiyonu, beslenme intoleransı, kusma, ishal, hepatomegali gibi gastrointestinal sistem bulguları olarak sayılabilir (30). Bunun yanı sıra hipotermi gibi vücut sıcaklığının dengesizliği, peteşi-purpura, kutis marmoratus cilt görünümü ve açıklanamayan sarılığın kökeninde de erken neonatal sepsis bulunabileceği belirtilmektedir (25). Özellikle erken neonatal sepsis riskini arttıracı annede grup B streptokok taşıyıcılığı, erken membran rüptürü, koryoamniyonit gibi durumların eşlik etmesi halinde bu klinik bulgularla erken neonatal sepsis araştırmasının mutlaka yapılması gerekir (30).

Erken neonatal sepsisin klinik bulgularında olduğu gibi laboratuvar testleriyle kesin tanısı koyulamamaktadır ve sepsis tanısı da dışlanamamaktadır; altın standart tetkik olarak kan kültürü ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kültüründe mikroorganizmanın gösterilmesi ile tanı netleştirilebilir ancak kontaminasyon ilişkili yalancı pozitiflikler veya yalancı kültür negatiflikleri olması, tanıda zorlayıcı olabilir (28).

Sepsis tanısı için mikrobiyolojik tetkiklerin yanı sıra enfeksiyonu işaret edebilecek biyokimyasal tetkikler de sepsis araştırmasında kullanılmaktadır; tam kan sayımında lökopeni ($5 \times 10^3/\mu\text{l}$ 'nin altında lökosit sayısı), lökositoz ($25 \times 10^3/\mu\text{l}$ 'nin üzerinde lökosit sayısı), periferik yaymada immatür/total nötrofil oranının 0,2'nin üzerinde olması sepsisi işaret edebilir; CRP, prokalsitonin, interlökin-6 gibi tetkikler de inflamasyon ilişkili tetkiklerdir ve sepsis tanısında birlikte ele alındıklarında yol gösterici olabilirler. Sepsis tanısı için tüm bu tetkikler yapılsa da günümüz şartlarında mükemmel özelliğe sahip bir tetkik bulunmamaktadır, bununla birlikte sepsis tanısının erken dönemde düşünülmesi ve gereklilik halinde antibiyotik başlanması, hasta için de hayati önem oluşturmaktadır; bu sebeple çoğunlukla biyokimyasal tetkiklerle birlikte kan kültürü ve şüphe halinde BOS kültürü alınarak ampirik olarak kültür sonuçları çıkana kadar antibiyotik tedavisi verilmektedir; erken neonatal sepsis özelinde idrar yolu enfeksiyonu, ayırıcı tanıları arasında ön planda düşünülmediği için rutin idrar kültürü alma eğilimi bulunmamaktadır (25, 28).

Erken başlangıçlı sepsis için başlangıçta ampisilin veya penisilin G ile bir aminoglikozit grubu antibiyotik kombinasyonu tedavide kullanılır; ilk başlangıç tedavisinde sefalosporinlere göre aminoglikozitler tercih edilir çünkü sefalosporinlerin mikroorganizmalara direnç gelişiminin hızlı olması, *Listeria monocytogenes* ve enterokoklara tam anlamıyla etkili olmaması nedeniyle ampirik tedavide sefalosporinlere ön planda yer verilmez, ancak menenjit olasılığı bulunan durumlarda sefotaksim BOS geçişinin iyi olması nedeniyle ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilebilir (25).

Sepsis ön tanısı ile tetkik edilen ve kültürleri alınan hastalarda erken dönemde tanının kesin dışlanamaması ve mortalite olasılığı olabilen bir hastalık olması sebebiyle antibiyotik tedavisi ampirik olarak başlanmaktadır; antibiyotik başlandıktan sonraki süreçte bebeğin klinik izleminin ve laboratuvar değerlerinin iyi olması, kültür sonuçlarında ilk 48 saatte üreme olmaması durumlarında hastada sepsis ön planda dışlanmış olur ve antibiyotik tedavisinin erken dönemde kesilebileceği belirtilir (25). Klinik sepsis bulguları olan ve genel durumu iyi olmayan bebeklerde kültür negatif olsa dahi hastada kültürün negatif olması sepsisi dışlayamaz; bu durumda hasta, kültür negatif klinik sepsis olarak değerlendirilir ve hastaya en az 7-10 gün boyunca antibiyotik tedavisi verilir; bununla birlikte hastada kültür üremeleri olması durumunda sepsis mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış olur, kültür pozitif kanıtlanmış sepsis olarak hasta değerlendirilir ve hastaya en az 7-10 gün boyunca antibiyotik tedavisi verilir; kan kültürü pozitifliği olan olgularda bakteriyemi olması ve mikroorganizmaların beyin omurilik sıvısına (BOS) geçişinin de mümkün olabilmesi nedeniyle ilk antibiyotik tedavisi öncesinde lomber ponksiyon (LP) yapılmamışsa BOS kültürünün de mutlaka alınması ve hastanın menenjit olduğu gösterilirse etken spesifik olarak tedavi süresinin 14-21 güne uzatılması önerilmektedir (25).

Klinik sepsis bulgusu olmayan bebeklerin değerlendirmesinde annelerin klinik koryoamniyonit olarak tanımlanması durumunda bebeklerin de sepsis olasılığına yönelik tetkik edilmesi ve antibiyotik tedavisi başlanması gerekmektedir; bununla birlikte annede ateş ve şüpheli koryoamniyonit durumu, erken membran rüptürü gibi sepsis riski oluşturabilecek durumların eşlik etmesi halinde sepsis araştırması yapılmalıdır, hasta preterm ise antibiyotik de başlanmalıdır ancak term ise tetkik sonuçlarına göre ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaksızın klinik takip yapılarak hasta izlenebilir (25).

2.1.2.2. Geç Neonatal Sepsis

Geç neonatal sepsis; yenidoğanın doğumu takip eden uüncü günü ile yirmi sekizinci gününü kapsayan aralıkta, toplum kaynaklı veya hastane kaynaklı edinilen enfeksiyonlar neticesinde oluşan bir hastalıktır (25). Prematüre veya düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde hem erken gebelik haftasının getirdiği bağışıklık zayıflığı hem de uzayan hastane yatışı nedeniyle genellikle daha sık karşılaşılan bir durumdur; term yenidoğanlarda geç neonatal sepsis görölme oranı %1,6 olarak bildirilirken çok erken doğan veya çok düşük doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda bu oran %12 ile %50 oranları arasında yüksek değerlere çıkabilmektedir (31). Özellikle hastane kaynaklı edinilen geç neonatal sepsis, hastanın morbiditesi ve mortalitesi için çok önemlidir; uzun süreli mekanik ventilatör ihtiyacı, santral-venöz kateterizasyonlar ve parenteral beslenme durumu, bakteri kontaminasyonu olan cihazlar ve bakım verenlerin teması geç neonatal sepsis gelişimi için hastane ilişkili risk faktörleri arasında sayılabilir (31).

Geç neonatal sepsis; birçok organ ve sistem tutulumuyla gidebileceği gibi genellikle enfeksiyonlara ikincil gelişen bakteriyemi sonucunda kendini gösterir; bu enfeksiyonlar pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kateter enfeksiyonları, menenjit ve nekrotizan enterokolit ilişkili barsak enfeksiyonları olarak sayılabilirler (31). Sepsis bulguları, erken neonatal sepsiste olduğu gibi spesifik değildir, bulgular birçok hastalıkta benzer olarak bulunabilir. Sepsis araştırmasında tetkik edilen biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkiklerin geç neonatal sepsis özelinde de uygulanması gerekmektedir; özellikle erken neonatal sepsis taramasında idrar yolu enfeksiyonu açısından üriner sistem anomalisi bulunmuyorsa idrar kültürü alınması rutin önerilmezken geç neonatal sepsis taramasında mutlaka rutinde idrar kültürünün de alınması gerekmektedir (25).

Geç neonatal sepsis için genellikle görülen enfeksiyon etkenleri; Gram pozitif etkenlerde Staphylococcus aureus, koagölaz negatif stafilokoklar ve bazı enterokok türleri; Gram negatif etkenlerde Escherichia coli ve Klebsiella türleridir (30). Bunların arasında özellikle koagölaz negatif stafilokokların en sık görüldüğu belirtilir (30). Gram negatif etkenlerle oluşan sepsisin daha mortal ve uzun hastane yatışı ile seyrettiği bilinmektedir, bununla birlikte mantarlardan kandida türleri de %3-10 oranında geç neonatal sepsise neden olabilmektedir (25).

Geç neonatal sepsiste başlanacak ampirik antibiyotik tedavisi; hastanın genel durumu, hastane kaynaklı enfeksiyon durumu, ilgili yoğun bakım servisinin florasına göre düşünülen enfeksiyon etkenine ve hastanın tanısına yönelik planlanmalıdır (25). Genel olarak ilk etapta ampisilin ve gentamisin ile ampirik tedaviye başlanabilir, hastane kaynaklı enfeksiyon düşünülüyorsa ilgili yoğun bakımın florasına göre antibiyotik tedavisi genişletilebilir, mantar enfeksiyonu açısından antifungal tedaviler eklenebilir; tedavi süresi ilk etapta 10-14 gün olarak belirlenmekle birlikte kliniğe göre tedavi süresi uzatılabilir (25).

2.1.3. Yenidoğanda Sepsis Araştırmasında Kullanılan Laboratuvar Tetkikleri

2.1.3.1. Mikrobiyolojik Tetkikler: Kan Kültürü ve Diğer Kültürler

Yenidoğan sepsisi tanısında altın standart tetkik, kan kültüründe etkenin gösterilmesidir ancak kültür pozitifliği, sepsis tanısı için şart değildir (25). Sepsis ile kültür pozitifliği oranlarını inceleyen çalışmalarda aslında sepsis tanısında kültür pozitifliğinin çoğu hastada bulunmayabileceği belirtilmektedir; Endonezya’da yapılan bir çalışmada iki yıl içerisinde tanı konulan sepsisler içerisinde erken başlangıçlı sepsis ile geç başlangıçlı sepsis oranları benzer olmakla birlikte kültür negatif klinik sepsis oranı tüm sepsisler içerisinde %44 olarak görülmüş, ölüm oranları açısından kültür pozitif hastalar ile kültür negatif hastalar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (32). Başka çalışmalarda da sepsis tanısında kan kültürü pozitifliği oranı %50-80 aralığında değişkenlik göstermektedir (33). Bu durumda sepsis tanısında klinik bulgular varlığında kültürde üreme olması, altın standart tanı yöntemi olmakla birlikte kültür negatifliği de sepsis tanısını dışlayamamaktadır; ek laboratuvar tetkiklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Özellikle sepsis araştırmasında diğer önemli bir konu da yalancı kültür negatifliğidir ve tanının atlanmasına sebep olabilir; genel olarak yenidoğan dolaşımında erişkinlere göre daha yüksek bakteri konsantrasyonu bulunabildiği için yenidoğandan kan kültürü alınırken çok az kan örneği, yani 0,5 ml kadar kanın alınması yeterli kabul ediliyordu ancak bakteriyeminin tespitinde bu miktarın yetersiz kalabildiği de bazı çalışmalarda gösterildiğinden kan alınırken en az 1 ml’lik kan alınması gerektiği vurgulanmaktadır, yetersiz kan örneği alımları sonucunda yalancı kültür negatiflikleri de görülebilmektedir (12).

Kültür pozitifliği, sepsis tanısında altın standart kriterdir ancak her kültür pozitifliğinin sepsis ilişkili olmayabileceği ve kontaminasyon nedeniyle kültür pozitifliği görülebileceği de unutulmamalıdır (25). Kontaminasyonlar, çoğu zaman gereksiz ve uzun süreli antibiyotik tedavilerini de beraberinde getirebildikleri için dikkat edilmesi gereken önemli hususlardandır; mikrobiyolojik olarak yenidoğan dışında genel popülasyon bazında yapılan birçok çalışmada kültür pozitifliklerinde kontaminasyon oranlarının yaklaşık %3-30 aralığında olduğu belirtilmiştir; kontaminasyon nedenleri incelendiğinde uygun olmayan kültür alım tekniği, cildin yeterli olmayan temizliği ve uzun süreli bulunan kateterlerden alınan kültürler bu anlamda sorumlu tutulabilirler (34).

Kan kültürü alınırken rutin olarak aerob kültür alınmaktadır, yapılan çalışmalarda klinik anlamı olan üremelerde anaerobik izolatların kültür üremelerindeki oranı %0,2 olarak gösterilmiş olması nedeniyle sepsis taramasında rutin olarak anaerob kan kültürü alınması önerilmez (9).

Kültürler, özellikle mikroorganizmanın üremesiyle sonuç vermesi nedeniyle zaman isteyen tetkiklerdir, durumu kritik erken değerlendirme gereken hastalarda taramanın yapıldığı erken dönemde hızlı sonuç veremez; yapılan çalışmalarda çoğu kültürde pozitiflik olması durumunda ilk 24 saatte etkenin gösterilebildiği, çok büyük çoğunluğunun ilk 48 saat içerisinde pozitifleştiği gösterilmiştir; bu sebeple genel durumu kritik olan hastalarda hızlı antibiyotik başlama kararı için ek laboratuvar tetkiklerinin gereksinimi kaçınılmaz olmaktadır (35).

Erken neonatal sepsis kapsamında alınması gerekli olan tetkik kan kültürüdür ve hemen hemen her hastadan alınır, ancak tek başına kan kültürünün de yeterli olmayabileceği ve ek kültürlerin alınması gerektiği durumlar mevcuttur. Özellikle klinik sepsis bulgusu olan genel durumu kötü olan yenidoğanlarda kan kültürü beraberinde tüm enfeksiyon odağı olabilecek bölgelerin taranması kaçınılmaz olur; kan kültürü yanında BOS kültürü, varsa kateter kültürü ve geç başlangıçlı sepsis ise idrar kültürünün alınması gerekecektir (25).

BOS kültürü ilişkili literatür incelendiğinde özellikle bazı çalışmalarda kan kültürü pozitifliği saptanan yenidoğanların yüzde otuzunda BOS kültürünün de pozitif saptandığı görülmüştür (5). Erken başlangıçlı neonatal sepsis grubunda özellikle klinik bulguyla birlikte riskli grupta yer alan yenidoğan için genellikle sepsis taramasında LP yapılarak BOS kültürünün de alınması önerilmektedir; diğer bir taraftan CDC verilerine göre erken neonatal sepsis vakalarının %4'üne menenjit tanısı konulmuş, bunların da yarısında BOS kültürü pozitifliği saptanmıştır; özellikle antibiyotik tedavisi almış bebekte BOS kültürü ve hücre değerlendirmesinde zorluklar olabildiği de bilinmektedir (36). Kan kültürü negatif olup bakteriyemi bulunmayan hastalarda doğrulanmış menenjit insidansı, çeşitli çalışmalarda yüz bin canlı doğumda bir-iki vaka olarak saptanmıştır, bu sebeple gebelik haftası 35 hafta üzerinde risk bulunmayan yenidoğanlarda sepsis taramasında LP uygulaması için kimi kaynaklarda rutin yapılması gerektiği söylene de kimi kaynaklarda vaka bazında uygulanmayabileceği belirtilir; ancak LP yapılması düşünülüyorsa hayati tehdit edici durum olmadığı sürece LP'nin mutlaka antibiyotik tedavisi öncesinde yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (25, 36).

İdrar kültürü; rutin olarak erken neonatal sepsis taramasında önerilmez, daha çok geç başlangıçlı neonatal sepsis olgularında sepsis taramasında yeri vardır (25). İdrar yolu enfeksiyonunun görülme sıklığı; yenidoğanlarda %1-2 aralığındadır; özellikle santrifüj edilmiş idrarda lökosit sayısının her alanda beşten fazla sayıda olması durumunda idrar kültürü alınması düşünülebilir; kültür alınacaksa suprapubik aspirasyon veya üretra kateterizasyonu ile kültürün alınması önerilmektedir; idrar torbası ile kültür alınması önerilmemektedir (25).

Kateter ilişkili enfeksiyon; tanımı gereği kateter takıldıktan sonraki 48 saat veya kateter çıkarıldıktan sonraki 24 saat içerisinde başka odağın saptanamadığı sepsis durumlarında düşünülen bir tanıdır; kateter takılması sonrası 48 saat geçmesi gereksinimi nedeniyle daha çok geç başlangıçlı neonatal sepsis başlığı altında bulunmaktadır (25).

2.1.3.2. Tam Kan Sayımı ve Periferik Yayımada İmmatür/Total Nötrofil Oranı

Sepsis taramasında eskiden beri geleneksel olarak kullanılan tetkiklerin başında tam kan sayımı gelmektedir. Tam kan sayımında bakılan lökosit, nötrofil ve trombosit sayısı, sepsis tanısında başlıca kullanılan laboratuvar değerleridir (9).

Lökosit sayısı; yaşamın ilk günlerinde yaklaşık olarak $6 \times 10^3/\mu\text{l}$ - $30 \times 10^3/\mu\text{l}$ aralığında bulunur, günler ilerledikçe $5 \times 10^3/\mu\text{l}$ - $20 \times 10^3/\mu\text{l}$ aralığına düşer (9). Nötrofil sayısı ile de bağlantılı olan lökosit sayısı, doğumun dördüncü saatinde artışa geçer ve altı-sekiz saat aralığında zirve değerlerine ulaşır; bu sebeple yapılmış çalışmalarda özellikle sepsis araştırmasında doğumun dördüncü saati ve sonrasında alınan tam kan sayımının daha anlamlı olabileceği belirtilir (6).

Lökosit sayısının sepsis tanısındaki negatif ve pozitif prediktif değeri zayıftır, seri ölçümlerle daha güvenli yorum yapılabilir ancak annede görülen ateş ve hipertansiyon, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu sendromu, doğum şekli, hemolitik olaylar, pnömotoraks, konvülsiyon, intrakranial kanama gibi birçok durumun lökosit ve nötrofil sayısını etkiledikleri gösterilmiştir (37, 38). Lökosit sayısının gebelik haftası ile de paralel olarak düşük olması ve tam kan sayımının alındığı zamana göre lökosit sayısında belirgin değişkenlik olması, sepsis tanısı için tam kan sayımının zayıf yönleri arasında sayılabilir.

Sepsis tanısına yönelik yapılan çalışmalarda lökopeni yani $5 \times 10^3/\mu\text{l}$ 'nin altındaki lökosit sayısı için sepsis tanısında sensitivitesi %29, spesifitesi %91 olarak belirtilmiştir, ek çalışmalarla doğumun dördüncü saati sonrasında tetkik edilen hastalarda lökopeninin lökositopeniye ($20 \times 10^3/\mu\text{l}$ ve üzeri lökosit sayısı) göre daha anlamlı olduğu belirtilmekle birlikte tanı için yine de ek tetkiklere ihtiyaç duyulmuştur (9, 38).

Mutlak nötrofil sayısı, lökosit alt grubu içerisinde incelenen bir değerdir; lökosit sayısı gibi anne ve bebek ilişkili sepsis haricindeki diğer faktörlerden etkilenebilir; hastalar sepsis açısından değerlendirilirken sağlıklı prematüre bebeklerde nötrofil sayısının term bebeklere göre daha düşük olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (9). Lökosit sayısındaki sonuçlara benzer şekilde nötropeni ($1 \times 10^3/\mu\text{l}$ 'nin altındaki nötrofil sayısı), nötrofiliye ($10 \times 10^3/\mu\text{l}$ 'nin üzerindeki nötrofil sayısı) göre yenidoğan sepsisi tanısında daha değerlidir ve daha yüksek özgüllüğe sahiptir (38).

Sepsis tanısında tam kan sayımı kullanılarak uygulanan diğer bir tetkik, kanın lam üzerinde yayılıp özel boyalarla boyanması sonrasında mikroskopta nötrofillerin çekirdek yapısına göre immatür ve matür olduğunun değerlendirilip belirli mikroskop alanları içerisinde immatür olarak sayılan nötrofillerin immatür ve matür olarak o alan içerisinde sayılan nötrofillere bölünmesiyle elde edilen immatür/total nötrofil sayısı (I/T) oranıdır. Belirlenen bu oran, tam kan sayımında değerlendirilen diğer hematolojik belirteçlere kıyasla sepsis tanısındaki en değerli incelemedir (25). Nötrofil ilişkili olması nedeniyle gebelik haftası ve tetkikin alındığı zamana göre bu oranda da farklılıklar görülür (25). Doğumun ilk günü içerisinde tetkik edilen sağlıklı yenidoğanlarda immatür/total nötrofil oranı 0,16 olup beş gün içerisinde 0,12'ye düşer; oranın 0,20 üzerinde olması, neonatal sepsis lehine değerlendirilir (9). Gebelik haftasına göre sepsis tanısında immatür/total nötrofil oranlarının farklılığını göstermeyi hedefleyen bir çalışmada prematüre bebeklerde sepsis tanısı için immatür/total nötrofil oranı 0,22'nin üzerinde, term bebeklerde 0,27'nin üzerinde olanlarda bu oranların neonatal sepsis tanısı için destekleyici olabileceği öne sürülmektedir (39). Belirtilmiş olan diğer hematolojik belirteçlerde olduğu gibi perinatal asfiksi, doğum stresi, annede hipertansiyon gibi bazı faktörler immatür/total nötrofil oranını etkileyebilir ancak sepsis tanısı için kültür negatifliği ile birlikte iki kez bakılan immatür/total nötrofil oranının normal aralıklarda görülmesi, yapılan bir çalışmada sepsis tanısını dışlamada %100 negatif prediktif değer oranı ile anlamlı kabul edilmiştir (40).

Tam kan sayımında değerlendirilen diğer bir belirteç trombosit sayısıdır, özellikle sepsis özelinde belirli bir değer aralığı olmamakla birlikte sepsisin geç döneminde trombositopeni ile yenidoğan sepsisi birlikteliğinin görülebildiği belirtilir, yapılan çalışmalarda bakteriyel enfeksiyonlarda bebeklerin yarısında trombosit sayısı 100.000/mm³ altında görülmüş ve sepsis ile ilişkilendirilmiştir (41).

Trombosit sayısının yanında trombosit hacmini gösteren mean platelet volume (MPV) değerinin de inflamasyon ve sitokinler aracılığıyla yenidoğan sepsisinde artabileceği belirtilir; MPV'nin 8,6 fl ile 11,4 fl aralığında yüksek değerlerde olabileceği ayrıca bazı çalışmalarda belirtilmektedir (42). İnflamasyon özelinde artan diğer tam kan sayımı belirteci red cell distribution width (RDW) değeridir, yüksekliğinde hem yetişkin hem de yenidoğan yaş grubunda sepsis ilişkili yüksek mortalite oranları görülmüştür (43).

Tam kan sayımında incelenen bu belirteçlerde tam kan sayımının alındığı zaman, gebelik haftası, bebek ve anne ilişkili diğer durumlar ile tetkik sonuçlarının etkilenebildiği görülmektedir; özellikle tam kan sayımının sepsis tanısı alan birçok hastada normal olması, yapılan çalışmalarda erken neonatal sepsis ve geç neonatal sepsis için özgüllük ve duyarlılığının %50'den az değerlendirilmesi, tam kan sayımının sepsis araştırmasındaki konumunu zayıflatmaktadır; yine de düşük lökosit sayısı, düşük nötrofil sayısı, trombositopeni ve artmış immatür/total nötrofil oranı, tam kan sayımı özelinde sepsis tanısı için diğer bulgulara göre daha spesifik sayılabilirler (44).

2.1.3.3. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein, neonatal sepsis araştırmasında yaygın kullanılan inflamatuvar belirteçlerden birisidir; ilk olarak Streptococcus pneumoniae enfeksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda pnömokok hücre duvarında bulunan "C" polisakkaritine yönelik üretilen C-reaktif proteini olarak tanımlanmıştır (45). Kromozom 1'in kısa kolunda CRP geni bulunur; üretimi esas olarak hepatositlerde inflamasyon ilişkili sitokinler, interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi bir çok aracı molekül tarafından çıkan uyarılar sonucunda olur; pentamer yapılı bir akut faz reaktan proteinidir, klasik kompleman yolu aktivasyonu üzerinden mikroorganizmaların fagositozunu arttırıcı etkisi bulunmaktadır, bununla birlikte kompleman sisteminin geç evrelerinde anti-inflamasyon etkisiyle aktive ettiği kompleman sisteminin etkilerini de sınırlamaktadır (46).

CRP'nin ilk yükselişi bakteri ile karşılaştıktan 10-12 saat içerisinde başlar, devamında 36-48 saat aralığında zirve konsantrasyonuna çıktığı belirtilir; yükselme düzeyi hastalık ciddiyeti ile ilişkili olabilir; bununla birlikte doğum sonrası ilk 12 saatlik erken dönemde tetkik edilen yenidoğanlarda ilk yükselişindeki gecikme, sepsis tanısındaki duyarlılığını ve güvenilirliğini düşürmektedir; be nedenle ilk tetkik edildikten 24-48 saat sonrasında tekrar CRP ölçümünün yapılması, ikinci CRP düzeyinin eğilimine göre; enfeksiyonun dışlanmasında, antibiyotik tedavisinin sonlandırmasında ve antibiyotik tedavi yanıtının değerlendirmesinde daha faydalı olabilir; sepsis tanısı için tekrarlı seri ölçüm yapılarak kullanıldığında negatif prediktif değerinin ve duyarlılığının daha yüksek olabileceği belirtilir (9, 47). Özellikle CRP değerinin normal olduğu ve seri ölçümlerle normal olduğunun tekrar gösterildiği durumlarda sepsis tanısının çok yüksek olasılıkla

dışlanabileceği Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi'nde de belirtilmektedir (25).

Erken neonatal sepsis tanısında CRP'nin rolünü değerlendirilen bir meta-analizde tanı için CRP'nin duyarlılığı otuz yedi çalışma ele alınarak incelendiğinde 4 mg/l ile 15 mg/l olarak belirlenen cut off değerleri için %30 ile %80 değerleri arasında büyük değişken aralıkta saptanmıştır; çoğu çalışmada 10 mg/l cut off değerleri ile çalışmaların yapıldığı görülmüş, sepsis bulguları başlaması durumunda özgüllüğünün %83 ile %100 aralığında yükselebildiği belirtilmiştir (12, 47). CRP'nin erken neonatal sepsis tanısındaki bu değişken duyarlılık aralığı haricinde mekonyum aspirasyon sendromu, geçirilen operasyonlar, hemoliz durumları, glukokortikoid almış olan prematüre yenidoğan, annede ateş, süresi uzayan membran rüptürü, doğum veya intrauterin dönemde görülen stres durumları, perinatal asfiksi, sürfaktan uygulaması, intraventriküler kanama ve pnömotoraks gibi inflamasyon ilişkili birçok durum, CRP'yi enfeksiyon haricinde de yükseltebileceği için güvenilirliğini olumsuz etkilemektedir (38). Geç başlangıçlı neonatal sepsis tanısı için CRP özelinde yapılan 22 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde CRP'nin geç neonatal sepsis tanısındaki özgüllüğü %74, duyarlılığı %62 olarak belirtilmiş olup tek başına sepsis tanısında yetersiz kalabileceği vurgulanmıştır (48).

2.1.3.4. Prokalsitonin

Prokalsitonin, bakteriyel enfeksiyonların ve sepsisin tespitinde kullanılan önemli bir inflamatuvar belirteçtir; kromozom 11'in üzerinde bulunan CALC-1 geni ile üretilir, kalsitonin geni ilişkili peptid-amilin-prokalsitonin-adrenomedullin ailesinin üyesi olan 116 aminoasitten oluşan kalsitonin hormonunun öncü yapısında olan bir belirteçtir (49). Normal koşullarda CALC-1, çoğunlukla nöroendokrin tiroid C hücreleri tarafından eksprese edilir, golgi aygıtında depo edilir ancak kan dolaşımında düşük düzeylerde bulunur; sistemik enfeksiyonlar sırasında birçok inflamatuvar sitokin ile monosit ve hepatosit hücrelerinde CALC-1 geninde oluşan up-regülasyon sonucunda dolaşımda prokalsitonin düzeyleri yükselir; bununla birlikte interferon gama (IFN- γ) sitokininin CALC-1 geninde down-regülasyona sebep olması nedeniyle viral enfeksiyonlar özelinde prokalsitonin düzeylerinin daha düşük olabileceği ve bakteriyel enfeksiyon ayırımında faydalı olabileceği düşünülür (49). Üretildikten sonra yarı ömrü yaklaşık 22-29 saattir;

bakteriyel etkenle karşılaştıktan sonra düzeyi 2-4 saat içerisinde yükselmeye başlar, 6-8 saat geçtiğinde en yüksek zirve değerlere ulaşır; CRP'ye göre daha erken dönemde yükselmesi nedeniyle sepsis tanısında duyarlılığının daha yüksek olabileceği düşünülür; prokalsitonin için de CRP gibi erken dönemde normal görülmesi durumunda sepsis tanısının atlanması olasıdır, seri ölçümlerle prokalsitonin bakılması sepsis tanısı ve antibiyotik tedavi süresi hakkında yol gösterici olabilir, ancak bu konuda net öneri sunmak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (9).

Sepsis tanısı için prokalsitonin kullanımı, literatürde birçok çalışmayla incelenmiştir. 1959 hastanın ele alındığı bir meta-analizde prokalsitonin için tanı duyarlılığı %81, özgüllüğü %79 olarak rapor edilmiş; bu meta-analiz içerisinde incelenen çalışmalarda prokalsitonin cut off referans değeri birbirlerinden farklı olarak ele alınmış, erken neonatal sepsis tanısı için pozitif prediktif değer 3,2 µg/L, negatif prediktif değer yani sepsis dışlanması için gereken alt değer 0,3 µg/L cut off değeri olması durumunda duyarlılık ve özgüllük oranı %76 ile tanısal doğruluğun en yüksek saptandığı cut off değerleri bulunmuştur (50). Aynı şekilde geç neonatal sepsis tanısı için pozitif prediktif değer 7,7 µg/L, negatif prediktif değer yani sepsis dışlanması için alt değer 0,11 µg/L cut off değeri olması durumunda duyarlılık ve özgüllük oranı %88 ile tanısal doğruluğun en yüksek saptandığı cut off değerleri belirtilmiştir; bu meta-analiz çerçevesinde prokalsitoninin geç neonatal sepsis tanısında erken neonatal sepsis tanısına göre minimal olarak daha faydalı olabileceği belirtilmiştir (50). Buna benzer CRP ve prokalsitonin özelinde 29 çalışmayı ele alan bir derlemede prokalsitonin için duyarlılık sırasıyla erken neonatal sepsis, geç neonatal sepsis ve tüm yenidoğan sepsis gruplarında %73, %88 ve %76 olarak belirlenirken CRP için sırasıyla %65, %77 ve %66 olarak belirlenmiş; incelemede prokalsitonin ve CRP için özgüllük oranları erken neonatal sepsis, geç neonatal sepsis ve tüm yenidoğan sepsis gruplarında yaklaşık olarak %80-90 aralığında belirlenmiştir (51). Prokalsitoninin, CRP ve tam kan sayımına göre sepsis tanısında benzer veya hafif üstün özellikleri olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir; retrospektif çalışmalarda prokalsitonin özelinde tanı duyarlılığı ve özgüllüğü %65 ile %85 aralığında belirtilmektedir. Sepsis tanısı için CRP ile prokalsitonin karşılaştırmasını 39 çalışmayla inceleyen başka bir meta-analizde de prokalsitoninin CRP'ye göre %77'ye karşı %66 oranı ile duyarlılığının nispeten hafif yüksek olduğu, özgüllük anlamında ikisinin de %80 aralığında benzer olduğu belirtilmiştir (47, 52).

Yapılan çalışmaların çoğu incelendiğinde prokalsitonin için duyarlılığın %80 aralığını geçmediği, nispeten CRP'ye göre sepsis tanısında daha önde olabileceği ancak tek başına yeterli olmadığı belirtilmektedir, CRP ve prokalsitoninin tanıda birlikte kullanımını inceleyen bir meta-analiz çalışmasında sepsiste CRP duyarlılığı %71, prokalsitonin duyarlılığı %85, CRP ve prokalsitonin birlikte kullanıldığında duyarlılığı %91 olarak belirtilmiştir (53).

2.1.4. Yenidoğan Sepsisi Tanısında Karşılaşılan Zorluklar

Yenidoğan sepsisinin klinik bulgularının spesifik olmayıp birçok hastalık ayırıcı tanısı ile ortak klinik bulgulara sahip olması nedeniyle tanısında ve sepsisin dışlanmasında birçok zorluk bulunmaktadır, klinik bulgularla kesin tanıya gidilememesi nedeniyle ek laboratuvar tetkiklerine gereksinim duyulmaktadır.

Laboratuvar tetkikleri içerisinde altın standart tetkik, kültür pozitifliği ile etkenin gösterilmesidir ancak kültür pozitifliği her sepsiste bulunmayabilir ve kültür tek başına değerlendirildiğinde tanı atlanabilir; bununla birlikte kontaminasyon ve uygun olmayan kültür alım teknikleri nedeniyle yalancı kültür pozitiflikleri görülerek tanı kesinleştirilemeyebilir (12, 25).

Sepsis tanısında diğer bir önemli nokta, tanının erken konulup tedavi başlanması gerekliliğidir; bu sebeple kültür üremesi için beklenecek 24-48 saatlik süre, tedavi için geç kalınmasına sebep olabilir; tanının zorluğu yanında erken tanı gereksinimi de süreçte zorlayıcı olabilmektedir, tüm bu gerekçeler neticesinde kültür haricinde de ek laboratuvar tetkiklerine gereksinim duyulmaktadır (35).

Tam kan sayımı, periferik yayma değerlendirmesinde immatür/total nötrofil oranı, CRP ve prokalsitonin, sepsis araştırmasında başlıca kullanılan hematolojik ve biyokimyasal belirteçler olarak tanımlanabilir. Genel olarak hiçbirinin tanı için gereken çok yüksek duyarlılığa sahip olmadığı söylenebilir, özellikle seri ölçümlerde yükseklikler olması durumunda sepsis tanısı için tek başlarına duyarlılıklarının arttığı belirtilse de günümüzde sepsis araştırması için bu testler, birlikte değerlendirilerek kullanılmalıdır (25). Günümüzde sepsis tanısı için belki de en önemli zorlayıcı kısım, tanının günümüzde erken

dönemde kesin olarak dışlanamıyor oluşudur, sepsis klinik bulguları varlığında yapılan tetkiklerin sonuçlarına göre hiçbir test özelinde sepsis tanısı, kesin olarak dışlanamamaktadır ve en azından kültür negatifliği görülene kadar antibiyotik tedavisi kesilmemektedir.

Bununla birlikte diğer bir zorluk, tetkiklerin alım zamanıyla ilişkili değerlendirmenin yapılmasıdır, tetkik edilen belirtecin alınma zamanı önemlidir; ilgili belirtecin kan düzeyinin artması için gereken sürenin beklenmeden tetkikin uygulanması durumunda negatif sonuçlanan belirteçler nedeniyle tanının doğrulanamaması söz konusu olabilir. Tam kan sayımının doğum sonrasındaki 4-6 saatlik zaman diliminde tetkik edilmesi optimal lökosit düzeyi değerlendirmesi için gerekliyken CRP için yükseliş süresi 12 saati bulabileceği için erken dönemde tetkik edilmesiyle negatif sonuçlar görülebilir; bununla birlikte prokalsitonin için 6-8 saatlik zaman diliminde zirve yükselişi gerçekleşeceğinden daha erken dönemde yüksek saptanabileceği ve sepsisin erken döneminde CRP'ye göre daha faydalı olabileceği belirtilmektedir (6, 9).

Tetkik edilen bu belirteçlerin sepsis haricinde yüksekliklerine sebep olabilen anne ve bebek ilişkili diğer nedenler de mevcuttur, özellikle bu nedenler dolayısıyla sepsis tanısında güvenilirlikleri oldukça düşer ve tanıda güçlük yaşanır. Anne ilişkili ateş ve hipertansiyon, uzamış membran rüptürü, zor doğum öyküsü, doğum gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, intrakranial kanamalar, geçirilen cerrahi operasyonlar ve stres durumları başlıca etki edebilecek nedenler arasında sayılabilir (37, 38). Bu etkenlere yönelik yapılan çalışmalardan bazılarında değinmek gerekirse CRP ve prokalsitonin düzeylerinin prenatal faktörlerle ilişkisini inceleyen bir araştırmada CRP düzeyinin membran yırtılma süresi sonrasında saat başına %0.4, normal doğumlarda %14.5, antenatal steroid uygulamasıyla %40, intrapartum antibiyotik profilaksisiyle %28 oranında artış gösterebildiği; prokalsitonin düzeyinin de bu durumlarda artabildiği ancak istatistiksel anlamlı ilişki bakımından yalnızca uzamış membran yırtılma süresiyle prokalsitonin yüksekliği olduğu gösterilmiştir (54). Doğum şekline yönelik yapılan başka bir çalışmada CRP düzeylerinde normal vajinal yolla doğan bebeklerde %28 oranıyla 10 mg/L'nin üzerinde anlamlı yüksek değerler olduğu görülmüş, prokalsitonin için anlamlı ilişki gösterilememiştir (55, 56). Doğum ağırlığı ve erken doğum haftası ile CRP ve prokalsitonin düzeyleri incelendiğinde, doğum ağırlığındaki her 100 gramlık artış

ile prokalsitonin düzeyleri %2,2 azalırken CRP düzeyleri %2,4 artmış; doğum gebelik haftasında artan her bir hafta ile de prokalsitonin düzeyleri %11,4 azalmış ve CRP düzeyleri %6 artmış; bu etkenlerde prokalsitonin ve CRP arasında ters ilişki olabileceği ilgili çalışmada belirtilmiştir (57). Yenidoğanlarda cerrahi operasyonlarla CRP düzeyi ilişkisini inceleyen bir çalışmada ise bağırsak cerrahileri öncesi ve sonrasında CRP düzeylerine bakılarak cerrahiyle CRP'nin yükseldiği gösterilmiş; yenidoğan dışında 4 ay-3 yaş aralığında bulunan kalp damar cerrahisi geçiren hastaların incelendiği bir çalışmada da prokalsitonin için cerrahi sonrasında hafif yüksek değerlerin olabildiği gösterilmiştir (58, 59).

Özellikle son çalışmalarda prokalsitonin üzerine etki edebilecek diğer önemli etken solunum sıkıntısıdır, bu etki kısmen CRP üzerinde gösterilmişse de yapılan bir çalışmada CRP ve lökosit düzeylerine göre prokalsitonin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek saptanabileceği belirtilmiştir; bununla birlikte prokalsitonin ve CRP için solunum destek tipine göre belirteçlerin düzeyini inceleyen bir çalışmada solunum sıkıntısı bulunan hastalarda bulunmayanlara göre solunum desteği tipi farketmeksizin prokalsitonin ve CRP belirteçlerinin daha yüksek görülebileceği belirtilmektedir; nitrik oksit ve sürfaktan tedavisi alanlarda prokalsitonin ve CRP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (11).

Bu durumda solunum sıkıntısı olan hastaların içerisinde pnömoni yani sepsis hastaları ile yenidoğanın enfeksiyon dışındaki diğer solunum problemleri olan hastaların ayırt edilmesi güç olacaktır (10, 11).

Nitekim tüm bunların görülmediği sağlıklı kabul edilen yenidoğan grubunda dahi prokalsitonin ve CRP düzeylerinin doğum sonrası ilk 24-48 saat aralığında fizyolojik olarak artabileceği belirtilmektedir; bu durumda tek başına bu belirteçlerle tanıya gitmek oldukça zorlayıcı olacaktır; hastalar mevcut laboratuvar tetkikleriyle sepsis açısından değerlendirilirken tetkikin alınma zamanına bakılmalı, anne-bebek ilişkili eşlik eden diğer faktörlerin varlığına dikkat edilmeli ve sepsis ilişkili klinik bulgular ön plandaysa sepsis ön tanısıyla antibiyotik başlanmalıdır, izlemde arada kalınan durumlarda tetkiklerin tekrar edilmesiyle belirteçlerin eğilimine göre sepsis açısından ek değerlendirmeler yapılabilir (51, 57).

2.2. Yenidoğanda Solunum Sıkıntısı Görülen Durumlar

Solunum sıkıntısı, yenidoğanda sık görülen klinik bulgulardan birisi olup erken neonatal dönemde hastaların yaklaşık %7'sinde görülebilir (60). Bazı risk faktörlerinin özellikle solunum sıkıntısı gelişiminde rol oynayabileceği bilinmektedir; prematürite, gebelik diyabeti, sezaryen doğum, doğum esnasında genel anestezi uygulanması, annede koryoamniyonit öyküsü, erken membran rüptürü öyküsü, mekonyum boyalı amniyon sıvısı bunlardan başlıca sebeplerdir (3).

Solunum sıkıntısı ilişkili tanılar incelendiğinde özellikle yenidoğanın geçici takipnesi (YGT), respiratuvar distres sendromu (RDS), pnömoni, mekonyum aspirasyonu sendromu, konjenital kalp hastalıkları, pnömotoraks ve persistan pulmoner hipertansiyon yenidoğan döneminde sık görülen solunum sıkıntısı ilişkili tanılardır.

2.2.1. Yenidoğanın Geçici Takipnesi

Yenidoğanın geçici takipnesi, ilk olarak 1966 yılında Avery tarafından tarif edilmiş bir hastalık olup günümüzde yenidoğan bebeklerde görülen solunum sıkıntısının en yaygın sebebidir; insidansı bin term doğumda dört-beş civarındadır (60-62).

İntrauterin dönemde akciğer gelişimi için önemli rol oynayan fetal akciğer sıvısı, tip 2 pnömositler tarafından klorür iyonunun akciğer içerisine aktif sekresyonu ile beraberinde sodyum ve su çekerek oluşturduğu bir sıvıdır; akciğer gelişimi için intrauterin dönemde kritik öneme sahiptir (62). Doğumun gerçekleşmesine yakın aktive olan fetal tiroid hormonları, kortikosteroid hormonları ve epinefrin sonucunda epitelyal sodyum kanallarının (ENaC) aktive edilmesiyle fetal akciğer sıvısının akciğer içinden geri emilimi kademeli olarak başlar; tip 1 pnömositlerde eksprese edilen aquaporin 4 ve 5 (AQP4 ve AQP5) su kanalları, yine suyun geri emiliminde önemli rol oynarlar (62). Sıvı geri emiliminde özellikle stres hormonları ve katekolaminlerin salgılanmasında normal doğum eyleminin rolünün önemli olduğu, bununla birlikte normal doğumun aynı zamanda mekanik olarak sıvı boşaltımına katkı sağlayabileceği belirtilir; yine sezaryen doğumlar ve özellikle genel anestezi alan bebeklerde bu stres ve mekanik uyarı durumunun oluşmaması nedeniyle YGT riski artar.

Normalde bu mekanizmalar ile temizlenmesi gereken fetal akciğer sıvısının, doğumu takip eden süreçte tam olarak temizlenememesi sonucunda alveoller içinde kalan sıvı nedeniyle solunum sıkıntısı oluşur, bu duruma yenidoğanın geçici takipnesi denir; enfeksiyonla ilişkisi bulunmamaktadır ve genellikle uygun klinik izlem sürecinde kendiliğinden gerileyebilen bir durumdur (60). Özellikle vajinal doğum ile tetiklenen stres faktörü ve stres hormonları, sıvı geri emiliminde gerekli pnömositlerin bulunması için yenidoğanın normal gebelik haftasında ve ağırlıkta doğması; YGT gelişimine karşı önemli koruyucu durumlar olarak sayılabilir. Tüm bu sebepler neticesinde prematürite, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA), elektif sezaryen doğumlar, YGT oluşumu için risk faktörü olup anne ilişkili gestasyonel diyabet, hipertansiyon durumlarında da risk bulunduğu çalışmalarda gösterilmiştir (62).

Doğumu takip eden birkaç saat içerisinde başlayan bu durum, genellikle 48-72 saat içerisinde solunum desteği ve klinik takip ile düzelebilmektedir; nadiren pulmoner hipertansiyon gelişimi ile solunum sıkıntısı süresinin daha da uzadığı görülmüştür, klinik spektrumunun geniş olması nedeniyle solunum sıkıntısının düzelmediği durumlarda sepsis dahil diğer solunum sıkıntısı ile giden durumların araştırılması gerekmektedir. Bu tanı, genellikle bir ekartasyon tanısı olup direkt grafide çok belirgin olmamakla birlikte perihiler pulmoner vaskülaritede artış, akciğer fissürlerinde sıvı gibi non-spesifik bulgular görülebilir; akciğer ultrasonografisinde kalınlaşan pleval çizgiler, A çizgilerinde azalma/B çizgilerinde artış, üst akciğer alanları ile alt akciğer alanları arasında geçiş zonu denilen ekojenite farkı tanısı için yardımcı olabilir (62).

Özellikle yönetiminde erken dönemde continuous positive airway pressure (CPAP) uygulamasının faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır; çoğu vakanın genellikle 48 saat içerisinde düzelebileceği belirtilir ancak YGT'nin ayırıcı tanısında primer pulmoner hipertansiyon ile pnömoni de bulunmakta olup bu vakaların solunum yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabildiği bilinmektedir, bu sebeple 48 saati aşan solunum sıkıntısı durumlarında sepsis taramasının yapılması, ekokardiyografi ve diğer tetkiklerle ayırıcı tanıları açısından hastanın değerlendirilmesi gerekebilir (62, 63).

2.2.2. Respiratuvar Distres Sendromu

Hastalığın ilk tanımlaması, 1959 yılında Avery ve Mead tarafından erken gebelik haftasında doğumu gerçekleştiren yenidoğanlarda yetersiz pulmoner sürfaktan oluşumu sonucunda geliştiği bildirilerek yapılmıştır (64). Histolojik tanısında hiyalin membranlar görülür; bunlar tipik olarak respiratuvar bronşiyoller ve alveollerde görülürler, dökülen hücreler sonucu oluşan eksüdalı protein membranlarıdır (65). Bu membranların hava yollarını tıkayıcı etkileri nedeniyle atelektaziler oluşur ve ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğuna sebep olurlar, bunun yanı sıra eşlik eden sürfaktan eksikliği ile ventilasyonun gerçekleştiği alveollerde hava-doku düzeyinde yüksek yüzey gerilimi gözlenir ve sonuç olarak difüzyona uğraması gereken hava, dokulara geçemez ve solunum sıkıntısı bulguları oluşur; bu durumda RDS'li akciğerin yapısı, normale göre daha sert olur ve difüzyon ancak uygulanan pozitif basınçlı ventilasyon teknikleri ile akciğer açık tutularak sağlanabilir. Ancak bu durumda uygulanan yüksek basınçlı ventilasyon sonucunda solunum epitelinde aşırı gerilme ve bronkopulmoner displaziye (BPD) sebep olabilecek inflamasyonun gelişimi için zemin hazırlanmış olur (65). Bu sebeple RDS'nin klinik yönetiminde erken dönemde ekzojen sürfaktan tedavisinin verilmesi ve yüksek pozitif basınçlı ventilasyon tekniklerinden kaçınılması, hastalığın yönetimi ve BPD gelişimini önleme açısından önemlidir.

RDS'nin prematüre yenidoğanlar için günümüzde düşük gebelik hafta doğumlarının artışı ile birlikte sık karşılaşılan morbidite ve mortalite sebebi olduğu görülmektedir, ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği'nin 2016-2017 yılları arasındaki elektronik verilerine göre 32 hafta altında doğan yenidoğanlarda RDS insidansı %70,3 olarak belirtilmektedir (66). Özellikle RDS'nin önlenmesi için acil durum olmadıkça erken doğumların geciktirilmesi, erken doğum tehdidi varsa 24-34 gebelik haftası arasında antenatal steroid uygulaması, dikkat edilmesi gereken hususlardandır.

RDS tanısında erken gebelik haftası ile birlikte akciğer grafisinde görülen hava bronkogramları, atelektaziler nedeniyle düşük akciğer hacmi sonucunda görülen genel buzlu cam görünümü; akciğer ultrasonografisi ile beyaz akciğer görünümü, hava bronkogramlarının eşlik ettiği farklı akciğer alanlarında düzensiz hipoeoik konsolidasyonlar hastalığın tanısında faydalı olabilir (60, 67). RDS de, enfeksiyon ilişkisiz akciğer immatüritesi nedeniyle görülen solunum sıkıntısı hastalığıdır ancak hastalığın

pnömoniden ayırt edilmesi; erken gebelik haftası, kültür sonuçlarının hemen sonuçlanmayıp duyarlılıklarının düşük olması, solunum sıkıntısı kliniğinin ağırlığı ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı gerektirebilmesi nedeniyle tam olarak mümkün olamamaktadır (68). Pnömoni tanısından kesin ayrımı olmaması nedeniyle RDS hastalarında ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanır, sepsis dışlanınca erken dönemde kesilmesi planlanır; 2022 Avrupa RDS Konsensüsüne göre de ampirik başlanan antibiyotik için klinik ve laboratuvar sepsis bulgusu yoksa 36 saat içerisinde antibiyotiğin kesilmesi önerilmektedir (68).

2.2.3. Pnömoni

Akciğer enfeksiyonu olarak da tanımlanan pnömoni, çocukluk çağının önemli mortalite sebeplerinden birisidir, özellikle yenidoğan yaş grubunda pnömoni ile ölüm riskinin en yüksek oranlarda olduğu bilinmektedir, beş yaşına gelmeden ölen çocukların %41,6'sının yenidoğan pnömonisi nedeniyle ölmüş olduğu belirtilmektedir (69, 70). Yenidoğanın bağışıklık sisteminin zayıf olması, alveoler makrofaj hücrelerindeki eksiklikler, nötrofil fonksiyon yetersizlikleri/nötropeni, kompleman sisteminin tam gelişmemesi ve spesifik antikorların tam bulunmaması nedeniyle yenidoğan yaş grubu, pnömoni bakımından diğer yaş gruplarına göre daha riskli durumdadır (71). Özellikle yenidoğan yaş grubunda spesifik klinik bulguların olmaması, tanısında spesifik laboratuvar tetkiklerinin olmaması, neonatal dönemdeki solunum sıkıntısında ayırıcı tanıda birçok hastalığın bulunması ve kan kültürü ile çoğu zaman mikrobiyolojik etkenlerin ortaya konulamaması; pnömoninin kesin tanısında karşılaşılan zorluklar arasında sayılabilir (71). Tüm bu bilgiler ışığında önemli mortalite ve yatış sebebi olan pnömoni, hastalarda özellikle tanısının tam dışlanamaması nedeniyle solunum sıkıntısı olan hastalarda ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanması için geçerli bir sebep olarak görülmektedir.

Yenidoğan döneminde pnömoniler; konjenital pnömoni, erken başlangıçlı pnömoni ve geç başlangıçlı pnömoni başlıkları ile ele alınmaktadır. Konjenital pnömoni; intrauterin dönemde anne ilişkili enfeksiyonlar veya koryoamniyonit nedeniyle enfekte amniyon sıvısı veya transplental hematojen yol ile mikroorganizmanın yenidoğana doğum öncesinde geçişi sonucunda görülen pnömoni durumudur (71). Erken başlangıçlı pnömoni; doğumu

takiben yaşamın ilk haftası içinde edinilen enfeksiyonlar sonucu görülen pnömonidir, normal yolla doğum esnasında doğum kanalından geçişte edinilen annenin kolonize bakterileriyle oluşan pnömoniler de bu grupta değerlendirilir (71). Geç başlangıçlı pnömoni ise yaşamın ilk haftasından sonra edinilen, dış çevre kaynaklı pnömonilerdir; hastane yatışları, ventilatör-entübasyon ilişkili pnömoniler bu grupta ele alınmaktadır (71).

Pnömoni gelişimi için risk faktörleri incelendiğinde prematüre olan bebeklerde olgunlaşmamış-sayıca az nötrofil ve makrofaj hücreleri nedeniyle doğal bağışıklık sistemi, anneden geçebilen spesifik IgG antikolarının az geçmesi nedeniyle adaptif bağışıklık sistemi etkilenir; sürfaktan eksikliği nedeniyle bakteri kolonizasyonu kolaylaşır, tip 2 pnömositler zarar görür ve akciğerlerin yenilenme kapasitesi düşer (71). Annenin gebelikte toksoplazma, sitomegalovirüs ve herpes simpleks virüsleri ile geçirdiği aktif enfeksiyonlar nedeniyle konjenital pnömoniler; annenin koryoamniyonit olması, erken membran rüptürü görülmesi, amniyon sıvısının kötü kokulu olması ile konjenital-erken başlangıçlı pnömoniler görülebilir. Gebeliğinde antibiyotik profilaksisi verilmeyen grup B streptokok taşıyıcılığı olan annelerde de normal doğum sonrasında erken başlangıçlı pnömonilerin görülme riski artmıştır (71).

Genelde pnömoniye sebep olan patojenin mikrobiyolojik olarak tanımlanması her zaman mümkün olmaz, bakteriyemi eşlik edebilir ancak kültür pozitifliği pnömoni tanısı için gerekli bir kriter olarak değerlendirilmez (69). Konjenital pnömoniler için Toksoplazma gondii, Herpes simpleks virüsü, sitomegalovirüs, Treponema pallidum gibi etkenler; erken başlangıçlı pnömoniler için grup B streptokok, Escherichia coli, Listeria monocytogenes ve bazı bakteriler etken olarak sayılabilmektedir (69).

Pnömoninin tanısında, ayırıcı tanısında bulunan diğer hastalıklar gibi klinik olarak takipne ve solunum sıkıntısı bulguları görülür ancak kan kültürü ile kesin tanı konulamayabilir, bu sebeple tanı için akut faz reaktanları ve görüntüleme yöntemleriyle ek tetkikler uygulanır. Lökopeni veya lökositoz, periferik yayma değerlendirmesinde sola kayma-band hücreleri oranında artış olması, C-reaktif proteini ve prokalsitoninde yükselme, akciğer grafisi ve ultrasonografide konsolidasyon ve infiltrasyon gibi pnömoni düşündürebilecek bulgular olması, pnömoni tanısı için kesin olmamakla birlikte yol gösterici tetkikler içerisinde değerlendirilebilirler (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışma; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı'nda 1 Aralık 2023 - 17 Mayıs 2024 tarihleri arasında yapıldı.

3.2. Çalışma Grubu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Ocak 2017 - 31 Aralık 2023 tarihleri arasında, doğumu takip eden ilk beş gün içerisinde prokalsitonin düzeyi bakılmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Genetik ve metabolik hastalığı, konjenital kalp hastalığı, hipoksik iskemik ensefalopatisi, majör cerrahi gereksinimi olanlar ve nekrotizan enterokolit (NEK) açısından şüpheli kliniği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bunlara göre genetik-metabolik-kardiyovasküler hastalığı ve cerrahi gereksinimi olmayan 495 hasta incelendi; hipoksi şüphesi ve APGAR skorunun beşin altında olması nedeniyle 13 hasta, kesin tanısında net olunamaması nedeniyle 41 hasta, NEK düşündürülen abdominal bulguları nedeniyle 5 hasta çalışmaya dahil edilmeyerek toplam 436 hasta ile çalışma tamamlandı.

3.3. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin Gözden Geçirilmesi

Bu çalışma, 1 Ocak 2017 - 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde tedavi gören, doğumu takip eden ilk beş gün içerisinde prokalsitonin düzeyi bakılmış 436 hastanın, internet ortamında hastanede kullanılan Nucleus programı ile hasta bilgilerinin, laboratuvar sonuçlarının ve klinik izlemlerinin incelenmesiyle oluşturuldu. İncelenen kayıtlara göre bebeklerin cinsiyeti, gebelik haftası, doğum ağırlığı, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı sınıflandırması, APGAR skoru, doğum şekli, annenin son trimester enfeksiyon varlığı ve antibiyotik kullanımı, antenatal steroid kullanımı, koryoamniyonit ve erken membran

rüptürü varlığı, erken membran rüptürü varsa rüptürün süresi, preeklampsi varlığı, gebelik diyabeti (GDM), çoğul gebelik olup olmadığı, mekonyum aspirasyonu varlığı ve doğum esnasında canlandırma amacıyla pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) uygulanma durumu; hasta ve anne ilişkili özellikler olarak ilgili veri formunda kaydedildi (Bkz. EK-1).

Gebelik haftası, annenin son adet tarihine veya ultrasonografik değerlendirmelere göre belirlenen hafta olarak tanımlandı. Belirtilen gebelik haftalarına göre doğum ağırlıkları, Fenton büyüme eğrisi kullanılarak SGA-AGA-LGA olarak sınıflandırıldı; small for gestational age (SGA), gebelik haftasına göre doğum ağırlıkları 10. persentilin altında kalan bebekler; appropriate for gestational age (AGA), gebelik haftasına göre doğum ağırlıkları 10-90. persentiller arasında olan bebekler ve large for gestational age (LGA), gebelik haftasına göre doğum ağırlıkları 90. persentil ve üzerindeki bebekler olarak tanımlandı.

APGAR skorlaması; Appearance/Pulse/Grimace/Activity/Respiration kelimelerinin baş harfleriyle kısaltmasının yapıldığı; bebeğin görünümünün, nabzının, refleks yanıtlarının, tonusunun ve solunumunun her parametre için 0, 1 veya 2 puan ile skorlandığı doğum anındaki genel durumun değerlendirildiği bir skorlama sistemidir. APGAR değerlendirmesine göre toplam skoru 5 puanın altında olan hastaların hipoksi açısından riskli olduğu düşünüldü, bu nedenle de APGAR skoru 5'in altında olan hastalara çalışmada yer verilmedi.

Doğum şekli, normal (vajinal) doğum veya sezaryen doğum şeklinde belirtildi. Annelerin gebeliğin son üç ayı içerisinde geçirmiş oldukları enfeksiyonlar kaydedilerek son üç ay içerisinde antibiyotik tedavisi alıp almadıkları belirtildi. Antenatal steroid uygulaması, doğumdan önce anneye uygulanan betametazon tedavisi olarak tanımlanmış olup kaç kür steroid tedavisi uygulandığıyla birlikte veri formunda belirtildi; buna göre bir kür uygulananlar, 24 saat ara ile iki doz betametazon tedavisi verilenler; iki kür uygulananlar, uygulanmış bir kür steroid tedavisi sonrasında riskli doğum öngörülen durumlarda uygulanan ek steroid tedavisi olarak tanımlandı.

Erken membran rüptürü; amniyotik membranların doğum eylemi gerçekleşmeden en az 18 saat önce yırtılması olarak tanımlandı. Koryoamniyonit; amniyon ve koryon inflamasyonu olarak tanımlanmakta olup doğuma yakın dönemde annede ateş, lökositoz ve beraberinde fetal taşikardinin eşlik etmesi sonucunda kadın doğum doktorları tarafından annenin koryoamniyonit olarak değerlendirilmesiyle tanımlandı; sürecin devamında hastaların klinik izlemleri ve sonuçları incelenerek plasenta patolojisinde koryoamniyonit olarak değerlendirilen hastalar da veri formuna koryoamniyonit olarak kaydedildi.

Preeklampsi, annede hipertansiyon ve proteinüri birlikteliği bulunan hastalar için kullanılan bir tanımlamadır. Gebelik diyabeti, gebelik dönemiyle birlikte ilk kez ortaya çıkan diyabet için kullanılan bir tanımlamadır; açlık kan glukozu yüksekliği, HbA1c yüksekliği veya 24-28. gebelik haftasında yapılan oral glukoz tolerans testi taramasında yüksek glukoz değerleri görülen hastalar, bu tanıyla veri formunda belirtildi. Mekonyum aspirasyonu sendromu; genellikle term ve postterm bebeklerde, daha çok fetal stres sonucuyla amniyon sıvısına karışan mekonyumun akciğerlere aspire edilmesi sonucu görülen solunum sıkıntısı olarak tanımlanmakta olup veri formunda olup olmadığı belirtildi.

Prokalsitonin alınan tüm hastaların tetkik edilme sebepleri ve tetkik gerektiren klinik bulgularının ne olduğu kaydedildi. Tetkik edilme sebepleri; klinik sepsis bulguları olanlar ve gebelikteki enfeksiyon şüphesi nedeniyle tetkik edilen hastalar olarak iki ayrı grupta incelendi. Klinik sepsis düşündürülen bulgular; devam eden solunum sıkıntısı, oksijen saturasyonu düşüklüğü, tekrarlayan apne, emmede azalma, hipoaktivite, septik genel görünüm, ateş ve cildin yüzeysel enfeksiyon bulguları olarak tanımlandı. Tetkikler; mutlaka aralarında prokalsitonin bulunması kaydıyla CRP, lökosit sayısı, periferik yaymada immatür/total nötrofil oranı, kan kültürü ve alınmışsa idrar ve BOS kültürleri olarak veri formunda kaydedildi. Belirtilen kültür sonuçlarına göre hastalar; kültür negatif olup sepsis yok denilenler, kültür negatif olup klinik sepsis bulguları olanlar ve kültür pozitif sepsis olanlar olarak üç grupta değerlendirildi. Uygulanan tetkiklerin doğuma göre kaçınıcı saatte alındığı da veri formunda belirtildi.

Tetkik sonuçlarının yanı sıra hastalara uygulanan tedaviler de veri formuna kaydedildi. Antibiyotik tedavisi için tedaviye ne zaman başlanıldığı, kaç gün tedavi verildiği, ilk başlanan antibiyotik tedavisi üzerine antibiyotik tedavisi eklemesi/antibiyotik tedavisi değişikliği yapıp yapılmadığı, veri formuna kaydedildi. Solunum destek tedavisi için tedaviye ne zaman başlandığı ve destek verilme süresi belirtildi. Solunum desteği tanımlanırken ilk başlangıç aşamasında verilen solunum destekleri; düşük akımlı oksijen tedavisi (O₂), yüksek akımlı oksijen tedavisi (High Flow), non-invaziv CPAP tedavisi ve invaziv mekanik ventilasyon tedavisi şeklinde veri formunda belirtildi. Başlangıçta uygulanan solunum desteğiyle izlemde ek solunum desteği ihtiyacında artış olan hastalarda solunum desteği değişikliğinin non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) veya invaziv mekanik ventilasyon (İMV) yöntemlerinden hangisiyle yapıldığı veri formunda belirtildi. Solunum destekleri bölümünde sürfaktan tedavisi ihtiyacı ve doğuma göre ilk 24 saat içerisinde sürfaktanın uygulanıp uygulanmadığı da veri formuna kaydedildi.

Tüm bu toplanan verilerle; hastaların laboratuvar ve görüntüleme sonuçları, tedavileri, klinik izlemleri ve yatış süreleri geriye dönük olarak incelenerek hastaların nihai tanıları belirlendi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 27.0 programı ile yapıldı ve %95 güven düzeyi ile çalışıldı. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans ve yüzde (n (%)), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama, standart sapma (Ort±SS), çeyrekler arası genişlik, minimum ve maksimum değerler verildi.

Tetkik için kullanılan sayısal belirteçler; prokalsitonin, CRP, lökosit sayısı ve periferik yaymada immatür/total nötrofil oranı olarak belirlenmiş olup bu belirteçlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Analiz sürecinde hastaların tanıları ile tetkik sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirmesi planlandı ancak idrar yolu enfeksiyonu (İYE), menenjit ve omfalit vakalarının analiz için az sayıda olması ve çalışmanın amacının ön planda enfeksiyon ile solunum sıkıntısının tetkik sonuçlarındaki etkisini göstermek olması nedeniyle tanıların, dört ana grupta sınıflandırılması ve sonrasında ileri analizlerin yapılması planlandı.

Sayısal değişkenlerin normallik varsayımı incelendiğinde prokalsitonin, CRP ve I/T oranlarında normal dağılım görölmedi; lökosit sayılarının normal dağıldığı göröldü. Tetkiklerin normal dağılıp dağılmamasına göre çalışmada belirlenen ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında bağımsız gruplar olması nedeniyle t testi/Mann Whitney U testi ve tek yönlü ANOVA/Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu testlerden t testi/Mann Whitney U testi, bağımsız iki grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniği iken tek yönlü ANOVA/Kruskal Wallis, bağımsız ikiden fazla ($k=grup>2$) grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Test sonuçlarına göre $p<0,05$ saptanan ve anlamlı ilişki olduğu düşünölen gruplar arasında hangi iki grup arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamak adına post hoc analizleri uygulandı.

Analiz aşamasında tanılar, dört ana grupta değerlendirildi; enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayanlar (a grubu/kontrol), enfeksiyon dışı solunum sıkıntısı bulunanlar (b grubu/YGT-RDS), solunum sıkıntısı bulunmayıp enfeksiyonu olanlar (c grubu/İYE-menenjit-omfalit), enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunanlar (d grubu/pnömoni) olarak dört grupta sınıflandırıldı. Dört ana grup; kendi aralarında prokalsitonin, CRP, lökosit sayısı ve periferik yaymada immatür/total nötrofil oranlarıyla karşılaştırılarak aralarındaki istatistiksel anlamlı ilişki varlığı, tek yönlü ANOVA/Kruskal Wallis testi ile incelendi. Dörtlü grup incelemesi sonrasında ayrıca bazı tanıların da kendi aralarında ikili karşılaştırması yapıldı ve anlamlı ilişki durumlarının incelenmesi için t testi/Mann Whitney U testi uygulandı.

Belirlenen tanılar arasında karşılaştırma yapıldıktan sonra her tanı için tetkik sonuçları ayrı ayrı incelendi ve tetkik sonuçlarına göre tanı koyma aşamasında en başarılı cut off laboratuvar değerinin tespiti amaçlandı. En uygun laboratuvar cut off değerlerinin bulunması için Roc-curve analizleri (Receiver operating characteristic curve) yapıldı; bu analizlerle tanı için en iyi sensitivite ve spesifitenin gözlendiği cut off değerlerinin bulunması planlandı.

Yeni bulunan cut off değerlerinin tanıdaki etkinliğini incelemek amacıyla, ilgili tanı ve tetkik için hastanemizde rutinde kullanılan laboratuvar değerlerine göre referans aralığı dışında sonucu bulunan hastalar ile yeni cut off değerlerine göre referans aralığı dışında

sonucu bulunan hastalar, yüzdeler oranlarıyla birlikte aynı tablo içerisinde belirtildi. İlgili tanı ve tetkik için her iki cut off değerine göre belirtilen hastalar, Ki-Kare testi ile değerlendirilerek hasta sayıları arasındaki istatistiksel anlamlı farklılık varlığı incelendi. Ki-Kare testi sonucunda anlamlı farklılık saptanan durumlarda hangi cut off değeriyle tanıda en yüksek oranın görüldüğü ve tanı için hangi cut off değerinin daha başarılı olduğu belirtildi.

Tetkik sonuçları ile yapılan analizlerde, dört tetkik arasındaki tepe düzeylere ulaşma zamanı, tetkiklerin ilk günlerde fizyolojik olarak yükselmeleri ve yarı ömür farklılıkları nedeniyle tetkikin uygulanma zamanının test sonuçlarında ve tanılarda farklı sonuç ortaya koyabileceği düşünülerek hastalar, analizlerin en başında tetkik edilme zamanı gözetilmeksizin değerlendirildikten sonra; ilk 24 saatte tetkik edilenler ile 24. saat ve sonrasında tetkik edilenler olarak iki ayrı gruba bölündü ve analizleri tekrarlandı.

Tetkik sonuçlarının doğum gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkisini değerlendirmek adına Spearman sıra korelasyon katsayısı ile analiz yapıldı. Bu analiz sırasında tetkik sonuçlarının da birbirleriyle korelasyonunun bulunup bulunmadığı değerlendirildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Araştırma numarası SBA 23/423 olan bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup 05.12.2023 tarihinde 2023/08-32 karar sayısı ile onaylandı.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Ocak 2017- 31 Aralık 2023 tarihleri arasında, doğumu takip eden ilk beş gün içerisinde prokalsitonin düzeyi bakılmış, genetik-metabolik-kardiyovasküler hastalığı ve cerrahi gereksinimi olmayan 495 hasta incelendi; hipoksi şüphesi ve APGAR skorunun beşin altında olması nedeniyle 13 hasta, kesin tanısında net olunamaması nedeniyle 41 hasta, NEK düşündürülen abdominal bulguları olması nedeniyle 5 hasta çalışmaya dahil edilmemiş olup toplam 436 hasta ile çalışma tamamlandı.

4.1. Anne ve Bebek İlişkili Prenatal Özellikler

Annelerin yaş ortalaması ve standart sapması $29,9 \pm 5,6$ olup ortanca değeri 30 yaş, minimumu 17 yaş ve maksimumu 48 yaş olarak görüldü. Tablo 4.1'e göre anne ve bebek ilişkili prenatal özellikler incelendiğinde 89 (%20,4) hastada son trimesterde enfeksiyon görülürken, 117 (%26,8) annede son trimesterde antibiyotik kullanımı vardı; son trimesterde antibiyotik tedavisi kullanmış hastaların 37'si (%8,5) EMR, 5'i (%1,2) koryoamniyonit, 2'si (%0,5) serklaj işlemi nedeniyle antibiyotik tedavisi almıştı. Antenatal steroid tedavisi verilen 76 (%17,4) hasta vardı, bunların 57'sine (%13,1) bir kür steroid tedavisi verilirken 19'una (%4,4) iki kür steroid tedavisi verilmişti.

Annelerin 9'unda (%2,1) koryoamniyonit, 61'inde (%14,0) EMR saptandı. Gebelerin 54'ünde (%12,4) çoğul gebelik, 42'sinde (%9,6) preeklampsi, 42'sinde (%9,6) GDM bulunmakta idi. 9 (%2,1) hastada da mekonyum aspirasyonu sendromu görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Anne ve Bebek İlişkili Prenatal Özellikler

	n (%)
Son Trimesterde Antibiyotik Kullanımı	117 (%26,8)*
Son Trimesterde Enfeksiyon Varlığı	89 (%20,4)
Antenatal Steroid Tedavisi	76 (%17,4)
Bir Kür Steroid Tedavisi	57 (%13,1)
İki Kür Steroid Tedavisi	19 (%4,4)
Erken Membran Ruptürü	61 (%14,0)
Çoğul Gebelik	54 (%12,4)
Gebelik Diyabeti	42 (%9,6)
-Preeklampsi	42 (%9,6)
Koryoamniyonit	9 (%2,1)
Mekonyum Aspirasyon Sendromu	9 (%2,1)

n: Sayı; %: Toplam Hasta Sayısına Göre Dağılımsal Yüzdesi,

*Hastaların 37'si (%8,5) EMR, 5'i (%1,2) koryoamniyonit, 2'si (%0,5) serklaj işlemi nedeniyle antibiyotik almıştı.

4.2. Anne ve Bebek İlişkili Natal Özellikler

Bebeklerin 245'i (%56,2) erkek, 191'i (%43,8) kız idi. Hastaların 350'si (%80,3) sezaryen, 86'sı (%19,7) normal vajinal yol ile doğmuştu. Doğum sonrası 5. dakikada değerlendirilen APGAR skorları incelendiğinde skoru 10 olanlar hastaların 209'unu (%47,9), 9 olanlar 122'sini (%28,0), 8 olanlar 49'unu (%11,2), 7 olanlar 35'ini (%8,0), 6 olanlar 6'sını (%1,4), 5 olanlar 15'ini (%3,4) oluşturdu. Hastaların 67'sine (%15,4) doğum esnasında canlandırma amacıyla PBV uygulandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2'ye göre bebeklerin gebelik haftası ortalaması ve standart sapması $35,6 \pm 3,4$ hafta, ortancası 36 hafta, minimumu 25 hafta, maksimumu 42 hafta olarak saptandı. Gebelik haftası $\leq 32^6$ haftada doğan 76 (%17,4), $\geq 33^0$ ile $\leq 36^6$ hafta arasında doğan 156 (%35,8), $\geq 37^0$ haftada doğan 204 (%46,8) hasta bulunmakta idi. Bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması ve standart sapması 2608 ± 787 gram, ortancası 2700 gram, minimumu 480 gram, maksimumu 4470 gram olarak saptandı; <1000 gram doğan 19 (%4,4), 1000-1499 gram doğan 24 (%5,5), 1500-2499 gram doğan 133 (%30,5), 2500 gram ve üzerinde doğan 260 (%59,6) hasta vardı. Hastaların 371'i (%85,1) AGA, 42'si (%9,6) SGA, 23'ü (%5,3) LGA bebek olarak saptandı.

Tablo 4.2. Anne ve Bebek İlişkili Natal Özellikler

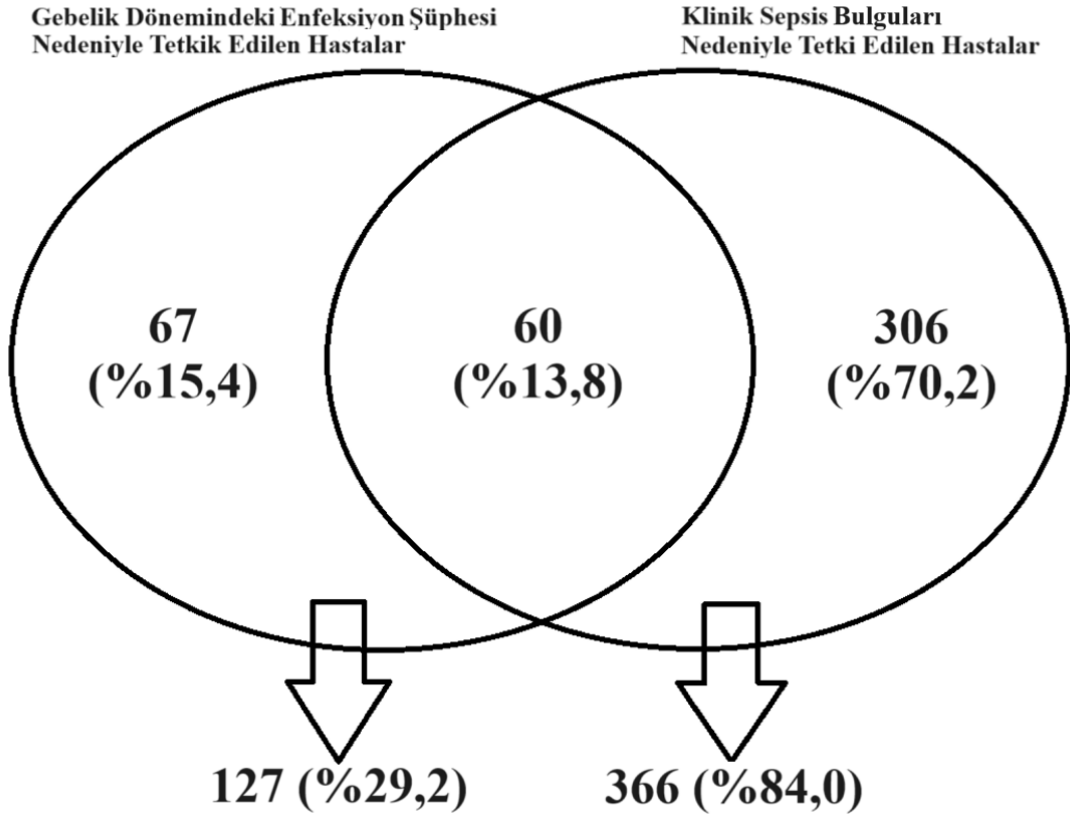
	n (%)
Cinsiyet	
Kız	191 (%43,8)
Erkek	245 (%56,2)
Doğum Şekli	
Normal Vajinal Doğum	86 (%19,7)
Sezaryen Doğum	350 (%80,3)
Gebelik Haftası	
≤32 ^e Hafta'da Doğan Bebekler	76 (%17,4)
≥33 ^o ile ≤36 ^e Hafta Arasında Doğan Bebekler	156 (%35,8)
≥37 ^o Hafta'da Doğan Bebekler	204 (%46,8)
Doğum Ağırlığı	
<1000 gr (Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı Bebekler)	19 (%4,4)
1000-1499 gr (Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebekler)	24 (%5,5)
1500-2499 gr (Düşük Doğum Ağırlıklı Bebekler)	133 (%30,5)
≥2500 gr (Düşük Doğum Ağırlığı Olmayan Bebekler)	260 (%59,6)
Gebelik Haftasına Göre Doğum Ağırlığı	
LGA	23 (%5,3)
SGA	42 (%9,6)
AGA	371 (%85,1)
APGAR Skorlaması (5. Dakika)	
5 ve 6	21 (%4,8)
7 ve 8	84 (%19,3)
9 ve 10	331 (%75,9)
PBV Uygulaması	67 (%15,4)

n: Sayı; %: Toplam Hasta Sayısına Göre Dağılımsal Yüzdesi, LGA: Large for Gestational Age, SGA: Small for Gestational Age, AGA: Appropriate for Gestational Age, PBV: Pozitif Basınç Ventilasyon

4.3. Hastaların Tetkik Edilme Nedenleri

Hastaların tetkik edilme sebepleri incelendiğinde 67'sinin (%15,4) gebelik dönemindeki enfeksiyon şüphesi nedeniyle, 306'sının (%70,2) bebekteki klinik sepsis bulguları nedeniyle, 60'ının (%13,8) klinik sepsis bulguları ve gebelik döneminde annede bulunan enfeksiyon şüphesi nedeniyle tetkik edildiği görüldü (Şekil 4.1). Gebelik döneminde enfeksiyon şüphesi nedeniyle tetkik edilen hastalar incelendiğinde; hastaların 61'inde (%14,0) EMR, 44'ünde (%10,1) gebelik döneminde geçirilen enfeksiyonlar, 18'inde (%4,1) serklaj işlemi, 12'sinde (%2,8) ikiz kardeşte enfeksiyon, 9'unda (%2,1) koryoamniyonit bulunmaktaydı (Tablo 4.3).

Şekil 4.1. Hastaların Tetkik Edilme Nedenleri (n: 433)



n: Sayı; %: Toplam Hasta Sayısına Göre Dağılımsal Yüzdesi.

**3 hasta için tam tetkik edilme sebebi bilinmemesi nedeniyle o hastalar, belirtilememiştir.

Tablo 4.3. Gebelik Dönemindeki Enfeksiyon Şüphesi Nedeniyle Tetkik Edilen Hastalar

	n (%)
	127 (%29,2)
Erken Membran Rüptürü	61 (%14,0)
Gebelik Döneminde Geçirilen Enfeksiyonlar	44 (%10,1)
Serklaj İşlemi	18 (%4,1)
İkiz Kardeşte Enfeksiyon	12 (%2,8)
Koryoamniyonit	9 (%2,1)

n: Sayı; %: Toplam Hasta Sayısına Göre Dağılımsal Yüzdesi

***Bazı hastalarda birden çok enfeksiyon riski birlikte bulunmaktadır.**

Klinik sepsis bulguları nedeniyle tetkik edilen bebeklerin sayısı 366 (%84,0) idi; tüm hastalar içerisinde 254 (%58,3) hastada devam eden solunum sıkıntısı, 40 (%9,2) hastada hipoaktivite, 28 (%6,4) hastada oksijen satürasyonu düşüklüğü, 25 (%5,7) hastada tekrarlayan apne, 23 (%5,3) hastada ateş, 20 (%4,6) hastada emmede azalma, 10 (%2,3) hastada septik görünüm mevcut olup; 29 (%6,7) hasta, diğer klinik nedenlerle tetkik edildi. Tetkik edilme sebebi olan diğer klinik nedenler incelendiğinde; 10 (%2,3) hastada omfalit şüphesi, 6 (%1,4) hastada sepsis düşündürebilecek laboratuvar sonuçları, 6 (%1,4) hastada idrarda piyüri, 5 (%1,2) hastada hipoglisemi, 2 (%0,5) hastada selülit bulguları görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Klinik Sepsis Bulguları

	n (%)
	366 (%84,0)
Solunum Sıkıntısı	254 (%58,3)
Hipoaktivite	40 (%9,2)
Oksijen Satürasyonu Düşüklüğü	28 (%6,4)
Tekrarlayan Apne	25 (%5,7)
Ateş	23 (%5,3)
Emmede Azalma	20 (%4,6)
Septik Görünüm	10 (%2,3)
Tetkik Gerektirecek Diğer Klinik Nedenler	
Omfalit Şüphesi	10 (%2,3)
Sepsis Düşündürebilecek Laboratuvar Sonuçları	6 (%1,4)
İdrarda Piyüri	6 (%1,4)
Hipoglisemi	5 (%1,2)
Selülit Bulguları	2 (%0,5)

n: Sayı; %: Toplam Hasta Sayısına Göre Dağılımsal Yüzdesi

***Bazı hastalarda birden çok klinik bulgu birlikte bulunmaktadır.**

4.4. Hastaların Tetkik Sonuçları

Hastaların tetkik sonuçları incelendiğinde CRP bakılan 415 hastanın ortalama ve standart sapması $0,52 \pm 1,0$ mg/dl, ortanca ve alt/üst çeyrek değerleri 0,25 (0,13-0,47) mg/dl, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 0,05 mg/dl ve 9,67 mg/dl olarak görüldü. Prokalsitonin alınan 436 hastanın ortalaması ve standart sapması $6,7 \pm 13,1$ ng/ml, ortanca ve alt/üst çeyrek değerleri 1,1 (0,2-6,8) ng/ml, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 0,04 ng/ml ve 100 ng/ml idi. Lökosit sayısı bakılan 436 hastanın ortalaması ve standart sapması $13,0 \pm 5,7 \times 10^3/\mu\text{l}$, ortanca ve alt/üst çeyrek değerleri 12,0 (8,8-15,8) $\times 10^3/\mu\text{l}$, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla $1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ve $34,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak görüldü. İmmatür/total nötrofil oranı, 269 hastada bakılmış olup ortalaması ve standart sapması $0,17 \pm 0,11$, ortanca ve alt/üst çeyrek değerleri 0,14 (0,10-0,22), minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 0,02 ve 0,80 idi.

Tablo 4.5. Enfeksiyon Varlığı Açısından Araştırılan Hastaların Kültür Sonuçları

	n (%)
Kan Kültürü	
Negatif (-)	414 (%95,0)
Pozitif (+)	11 (%2,5)
İdrar Kültürü	
Negatif (-)	33 (%7,6)
Pozitif (+)	6 (%1,4)
BOS Kültürü	
Negatif (-)	9 (%2,1)
Pozitif (+)	2 (%0,5)
Sepsis Durumu	
Sepsis Yok	362 (%83,0)
Kültür Negatif Klinik Sepsis	62 (%14,2)
Kültür Pozitif Sepsis	12 (%2,8)
Erken Neonatal Sepsis	72 (%16,5)
Geç Neonatal Sepsis	2 (%0,5)

n: Sayı; %: Toplam Hasta Sayısına Göre Dağılımsal Yüzdesi

Kültür sonuçları ve klinik sepsis bulguları varlığına göre hastalar sınıflandırıldığında hastaların 362'sinde (%83,0) klinik sepsis düşünülmemiştir. Klinik olarak sepsis düşünülen ve kültür negatifliği olan 62 (%14,2) hasta mevcut olup kültür pozitif sepsis denilen 12 (%2,8) hasta bulunmaktaydı (Tablo 4.5).

İlk üç gün içinde kan kültürü alınan 393 (%90,1) hastanın sadece 10'unda (%2,6) kültür pozitifliği görülmüş ve erken neonatal sepsis tanısı alan 72 hastanın %14'ünde kültür pozitif erken neonatal sepsis tanısı konmuştu.

Üç günden sonra kan kültürü alınan 32 hastan sadece birinde kan kültürü pozitif bulundu ve bu hastada aynı zamanda BOS kültürü de pozitif idi. Bu hastayla birlikte başka bir hastada ise kan kültürü negatif olmasına rağmen BOS kültürü pozitif olup geç neonatal sepsis olarak değerlendirilmişti; verilerimizde toplamda iki hastada geç neonatal sepsis ve menenjit tanısı konulmuş olup bu grupta kültür pozitiflik oranı %100 idi. Diğer kültür sonuçları incelendiğinde İYE kabul edilen 7 hastanın 6'sında (%1,4) idrar kültüründe üreme olmuş; omfalit denilen 8 hastanın hiçbirinde kan kültüründe üreme saptanmamıştı.

4.5. Tanılara Göre Tetkik Sonuçlarının Değerlendirmesi

Tanılar, dört ana grupta sınıflandırılarak ileri analizleri planlanmıştır. Buna göre ilk iki grupta enfeksiyonu bulunmayan hastalar, son iki grupta enfeksiyonu bulunan hastalar olacak şekilde gruplar oluşturuldu.

Birinci grubu kontrol grubu olarak enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan (a grubu) 165 (%37,8) hasta oluşturmaktaydı.

İkinci grupta enfeksiyon bulunmaksızın solunum sıkıntısı bulunan (b grubu) 191 (%43,8) hasta mevcut olup; 119'u (%27,3) yenidoğanın geçici takipnesi ve 72'si (%16,5) respiratuvar distres sendromu tanılarıyla takip ediliyordu.

Üçüncü grupta enfeksiyonu olup solunum sıkıntısı bulunmayan (c grubu) 17 (%3,9) hasta vardı; bu grup içerisindeki 2 (%0,5) hasta, geç neonatal sepsis ve menenjit tanısıyla izlenirken beraberinde idrar yolu enfeksiyonu olan 7 (%1,6) ve omfalit tanısı olan 8 (%1,8) hasta mevcuttu.

Dördüncü grupta enfeksiyon ilişkili solunum sıkıntısı olarak değerlendirilen (d grubu) pnömoni hastaları bulunmaktaydı. Çalışmadaki hastaların 254'ünde (%58,3) solunum sıkıntısı bulunmaktaydı; bu hastalar içerisinde erken neonatal sepsis ve pnömoni olarak değerlendirilen 63 (%14,5) hasta mevcuttu.

Dört grup olarak sınıflandırılan tanıların tetkik sonuçları Tablo 4.6'da belirtildi.

Tablo 4.6. Solunum Sıkıntısı ve Enfeksiyon Varlığına Göre Belirlenen Grupların Tetkik Sonuçları Arasındaki İlişkiler

Tanılar Tetkikler (436 hasta)	Enfeksiyon (-) Sol. Sık. (-)		Enfeksiyon (-) Sol. Sık. (+)		Enfeksiyon (+) Sol. Sık. (-)		Enfeksiyon (+) Sol. Sık. (+)		F/X ²	p
	(Kontrol Grubu) (a) n(%)= 165 (%37,8)		YGT, RDS (b) n(%)= 191 (%43,8)		Sepsis-Menenjit, İYE, Omfalit (c) n(%)= 17 (%3,9)		Sepsis- Pnömoni (d) n(%)= 63 (%14,5)			
	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca		
CRP (mg/dl)	0,5±0,9 (0,05-7,7)	0,22	0,5±1,2 (0,05-9,6)	0,2	0,5±0,3 (0,11-1,2)	0,45	0,6±0,7 (0,05-5,1)	0,33	7,627**	0,055
Prokalsitonin (ng/ml)	2,8±6,8 (0,04-63,6)	0,53	8,4±13,8 (0,06-81,7)	2,1	0,75±0,7 (0,14-2,4)	0,52	13,5±20,0 (0,06-100)	7,0	47,717**	<0,001 p ^{ab} <0,001 p ^{ac} =0,002 p ^{ad} <0,001 p ^{bc} <0,001
Lökosit Sayısı (x10 ³ /µl)	14,2±5,8 (4,9-32,6)	13,1	11,8±5,1 (2,2-31,3)	11,5	9,8±2,7 (4,8-14,8)	9,8	14,2±6,8 (1,3-34,2)	12,3	8,052*	<0,001 p ^{ab} <0,001 p ^{ac} <0,001 p ^{cd} <0,001
İmmatür/ Total Oranı	0,17±0,1 (0,02-0,55)	0,14	0,17±0,1 (0,02-0,6)	0,14	0,18±0,1 (0,04-0,5)	0,15	0,20±0,15 (0,02-0,8)	0,18	1,740**	0,628

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; n: sayı; *F: Tek Yönlü ANOVA testi; **X²: Kruskal Wallis Testi; p: anlamlılık (<0,05); p^{ab}: a ve b grupları arasındaki anlamlılık (<0,0083) Sol.: Solunum, Sık.: Sıkıntısı, YGT: Yenidoğanın Geçici Takipnesi, RDS: Respiratuvar Distres Sendromu, İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

Tablo 4.6’da solunum sıkıntısı ve enfeksiyon varlığına göre oluşturulan grupların tetkik sonuçları ile aralarındaki ilişkiler incelendi.

- CRP için dört ana grup arasında anlamlı ilişki görülmedi.
- Prokalsitonin için analiz incelendiğinde;
 - Enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı bulunan YGT-RDS (b) grubu ile enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan (a) kontrol grubunun prokalsitonin sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı olan grupta kontrol grubuna göre prokalsitonin düzeyleri yüksekti (**p^{ab}<0,001**).
 - Enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan (a) kontrol grubu ile İYE-Menenjit-Omfalit (c) grubunun prokalsitonin sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı; kontrol grubunda İYE-Menenjit-Omfalit (c) olan gruba göre prokalsitonin düzeyleri yüksekti (**p^{ac}=0,002**). Ancak karşılaştırmada İYE-Menenjit-Omfalit (c) grubunun hasta sayısı, diğer gruplara göre az sayıdaydı.

- Enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan (a) kontrol grubu ile pnömoni (d) grubunun prokalsitonin sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, pnömoni olan grupta kontrol grubuna göre prokalsitonin düzeyleri yüksekti ($p^{ad} < 0,001$).
- Enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı bulunan YGT-RDS (b) grubu ile İYE-Menenjit-Omfalit (c) gruplarının prokalsitonin sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı olan grupta İYE- Menenjit-Omfalit grubuna göre prokalsitonin düzeyleri yüksekti ($p^{bc} < 0,001$).
- Enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı bulunan YGT-RDS (b) grubu ile pnömoni (d) grubu arasında Tablo 4.6'da uygulanmış Kruskal Wallis dörtlü grup analizine göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
- Lökosit sayısı için analiz incelendiğinde;
 - Enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı bulunan YGT-RDS (b) grubu ile enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan (a) kontrol grubunun lökosit sayıları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, kontrol grubunda YGT-RDS grubuna göre lökosit sayıları yüksekti ($p^{ab} < 0,001$).
 - Enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan (a) kontrol grubu ile İYE-Menenjit-Omfalit (c) grubunun lökosit sayıları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, kontrol grubunda İYE-Menenjit-Omfalit (c) olan gruba göre lökosit sayıları yüksekti ($p^{ac} < 0,001$). Ancak karşılaştırmada İYE- Menenjit-Omfalit (c) grubunun hasta sayısı, diğer gruplara göre az sayıdaydı.
 - Sepsis-pnömoni (d) grubu ile İYE- Menenjit-Omfalit (c) gruplarının lökosit sayıları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, sepsis-pnömoni grubunda İYE-Menenjit-Omfalit (c) olan gruba göre lökosit sayıları yüksekti ($p^{cd} < 0,001$). Ancak karşılaştırmada İYE- Menenjit-Omfalit (c) grubunun hasta sayısı, diğer gruplara göre az sayıdaydı.
- İmmatür/total nötrofil oranı için dört ana grup arasında anlamlı ilişki görülmedi.

4.6. Tetkiklerin Uygulanma Zamanına Göre Sonuçlar

Hastalarda tetkiklerin doğum sonrası kaçınıcı saatte alındığı incelendiğinde tetkik edilme zamanlarının ortalama ve standart sapması $25,0 \pm 27,6$ saat, ortanca tetkik edilme süresi 15. saat, minimum ve maksimum tetkik edilme süresi sırasıyla 1. ve 114. saat olarak görüldü.

Hiçbir sağlık problemi bulunmayan yenidoğanlarda, yaşamın erken dönemlerinde özellikle prokalsitonin de daha belirgin olmak üzere tetkik sonuçlarında fizyolojik artışlar olabilmektedir. Bu nedenle hastalar, tetkiklerin uygulandığı saatler için ilk 24 saat içerisinde tetkik edilenler ve 24 saat sonrasında tetkik edilenler olarak iki gruba ayrılarak incelendi.

İlk 24 saat içerisinde tetkik edilen 270 (%61,9) hasta bulunurken, 24. saat ve sonrasında tetkik edilen 166 (%38,1) hasta bulunmaktaydı. Enfeksiyonu olup solunum sıkıntısı bulunmayan (c) grubundaki 17 hastanın hepsi, 24 saat ve sonrasında tetkik edildiği için Tablo 4.7’de incelenmedi.

24 saat öncesinde ve sonrasında tetkik edilmelerine göre tetkikler incelendiğinde CRP için <24 . saatte tetkik edilenler hastalarda ortalama-standart sapma değeri $0,4 \pm 0,7$ mg/dl ve ortanca değeri 0,05 mg/dl olarak görülürken ≥ 24 . saatte tetkik edilenler hastalarda ortalama-standart sapma değeri $0,8 \pm 1,3$ mg/dl ve ortanca değeri 0,4 mg/dl olarak görüldü.

Prokalsitonin için <24 . saatte tetkik edilen hastalarda ortalama-standart sapma değeri $7,4 \pm 14,6$ ng/ml ve ortanca değeri 0,8 ng/ml olarak görülürken ≥ 24 . saatte tetkik edilen hastalarda ortalama-standart sapma değeri $5,5 \pm 9,7$ ng/ml, ortanca değeri 1,6 ng/ml olarak görüldü.

Tablo 4.7. Solunum Sıkıntısı ve Enfeksiyon Varlığına Göre Belirlenen Gruplarda Tetkik Edilme Zamanına Göre Tetkik Sonuçlarının Karşılaştırılması

	<24. Saat Tetkikleri		≥24. Saat Tetkikleri		Z	p
	Ort.±S.S (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S (Min.-Mak.)	Ortanca		
Enfeksiyon (-) /Sol.Sık. (+) YGT/RDS	n (%) 138 (%31,7)		n (%) 53 (%12,2)			
CRP (mg/dl)	0,3±6,0 (0,05-5,8)	0,2	1,0±1,9 (0,12-9,6)	0,4	-5,281	<0,001
Prokalsitonin (ng/ml)	7,1±12,2 (0,06-54,7)	0,9	11,6±16,8 (0,12-81,7)	6,1	-4,154	<0,001
Enfeksiyon (+) /Sol.Sık. (+) Pnömoni	n (%) 40 (%9,2)		n (%) 23 (%5,3)			
CRP (mg/dl)	0,4±0,4 (0,05-1,4)	0,2	0,9±1,1 (0,05-5,1)	0,4	-2,579	0,010
Prokalsitonin (ng/ml)	13,7±22,7 (0,06-100)	5,0	13,0±14,3 (0,08-63,9)	9,2	-1,099	0,272
Enfeksiyon (-) /Sol.Sık. (-) Kontrol Grubu	n (%) 92 (%21,1)		n (%) 73 (%16,7)			
CRP (mg/dl)	0,4±1,0 (0,05-7,7)	0,2	0,6±0,7 (0,05-3,7)	0,3	-5,813	<0,001
Prokalsitonin (ng/ml)	3,2±8,3 (0,04-63,6)	0,3	13,0±14,3 (0,08-63,9)	0,7	-2,126	0,033

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; ** Z: Mann Whitney U testi; p: anlamlılık (<0,05); n: sayı

Hastaların solunum sıkıntısı ve enfeksiyon varlığına göre oluşturulan gruplarda ilk 24 saat içerisinde tetkik edilen hastalar ile 24 saat sonrasında tetkik edilen hastalar arasında tetkik sonuçlarında istatistiksel anlamlı farklılığın olup olmadığı Tablo 4.7’de araştırıldı.

Buna göre enfeksiyonu olmadan solunum sıkıntısı bulunan grupta <24. saatte tetkik edilen hastalarla ≥24. saatte tetkik edilen hastalar karşılaştırıldığında CRP için p<0,001 ile, prokalsitonin için p<0,001 ile aralarında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu; CRP ve prokalsitoninin ilk 24 saatte daha düşük düzeylerde olduğu görüldü.

Pnömoni hastalarında bu ilişki incelendiğinde CRP için p=0,010 ile <24. saatte tetkik edilen hastalarla ≥24. saatte tetkik edilen hastalar arasında farklılık görüldü; >24.saatte tetkik edilenlerde CRP daha yüksekti.

Pnömonilerde prokalsitonin için tetkik edilme zamanına göre sonuçlar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan kontrol grubunda CRP için p<0,001 ile, prokalsitonin için p=0,033 ile ilk 24 saatte tetkik edilen hastalarla ≥24. saatte tetkik edilen hastalar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü. Buna göre CRP ve prokalsitoninin ilk 24 saatte düzeyleri daha düşüktü.

Tetkiklerdeki farklı yükseliş-düşüş trendleri nedeniyle tetkik edilme zamanının, tetkik sonuçları ve tanı değerlendirilmesi aşamasında önemli olabileceği bilinmektedir. Bu sebeple hastalar, sepsis ve solunum sıkıntısı varlığı açısından tetkik sonuçları ile incelenirken Tablo 4.6'daki uygulanan analizlerin ilk 24 saatte tetkik edilenler ile ≥ 24 . saat tetkik edilenler olarak iki ayrı gruba bölünerek tanı grupları arasında tekrarlanması planlandı.

Tablo 4.8. Solunum Sıkıntısı ve Enfeksiyon Varlığına Göre Belirlenen Gruplarda İlk 24 Saat İçerisinde Tetkik Edilenlerin Tetkik Sonuçlarıyla Aralarındaki Farklılıklar

Doğumu Takip Eden İlk 24 Saat İçerisinde Tetkik Edilen Hastalar										
0-24. SAAT Tanılar Tetkikler (270 hasta) (%61,9)	Enfeksiyon (-) Sol. Sık. (-)		Enfeksiyon (-) Sol. Sık. (+)		Enfeksiyon (+) Sol. Sık. (-)		Enfeksiyon (+) Sol. Sık. (+)		F/X ²	p
	(Kontrol Grubu) (a) n (%)= 92 (%21,1)		YGT, RDS (b) n (%)= 138 (%31,7)		İYE, Menenjit, Omfalit (c) -		Pnömoni (d) n (%)= 40 (%9,2)			
	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca		
CRP (mg/dl)	0,4±1,0 (0,05-7,7)	0,15	0,3±0,6 (0,05-5,8)	0,18	-	-	0,4±0,4 (0,05-1,46)	0,24	5,690**	0,058
Prokalsitonin (ng/ml)	3,2±8,3 (0,04-63,6)	0,33	7,1±12,2 (0,06-54,7)	0,9	-	-	13,7±22,7 (0,06-100)	5,0	19,405**	<0,001 p ^{ab} =0,011 p ^{ad} =0,016
Lökosit Sayısı (x10 ³ /µl)	15,5±6,3 (4,9-32,6)	13,8	12,2±5,2 (2,2-31,3)	11,8	-	-	15,0±7,5 (1,3-34,2)	13,2	9,434*	<0,001 p ^{ab} <0,001 p ^{bd} =0,010
I/T oranı	0,16±0,10 (0,03-0,52)	0,14	0,18±0,12 (0,02-0,6)	0,16	-	-	0,25±0,16 (0,02-0,80)	0,21	8,388**	0,015 p ^{ad} =0,002 p ^{bd} =0,016

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; *F: Tek Yönlü ANOVA testi; **X²: Kruskal Wallis Testi; p: anlamlılık (<0,05); p^{ab}: a ve b grupları arasındaki anlamlılık (<0,0083) YGT:Yenidoğanın Geçici Takipnesi, RDS: Respiratuvar Distres Sendromu, I/T Oranı: İmmatür/Total Nötrofil Oranı

Solunum sıkıntısı ve enfeksiyon varlığına göre oluşturulan gruplar, ilk 24 saatte tetkik edilenler ile 24 saat sonrasında tetkik edilenler olarak ikiye bölündü; Tablo 4.8'de ilk 24 saatte tetkik edilen hasta gruplarındaki tetkik sonuçlarına göre aralarındaki ilişkiler incelendi.

Tablo 4.8'e göre <24. saatte tetkik edilen 270 (%61,9) hasta bulunmaktaydı; bunlar içerisinde 92 (%21,1) hasta enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayanlar (a), 138 (%31,7) hasta YGT-RDS (b) ve 40 (%9,2) hasta sepsis-pnömoni (d) olarak tanımlanmıştı; <24. saatte solunum sıkıntısı olmaksızın enfeksiyon nedeniyle tetkik edilen hasta bulunmuyordu.

- İlk 24 saat içerisinde tetkik edilen hastalarda;
 - CRP için dört ana grup arasında anlamlı ilişki görülmedi.
 - Prokalsitonin için analiz incelendiğinde;
 - Enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı bulunan YGT-RDS (b) grubu ile enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan (a) kontrol grubunun prokalsitonin sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı olan grupta kontrol grubuna göre prokalsitonin düzeyleri daha yüksekti ($p^{ab}=0,011$).
 - Enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan (a) kontrol grubu ile pnömoni (d) grubunun prokalsitonin sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, pnömoni olan grupta kontrol grubuna göre prokalsitonin düzeyleri daha yüksekti ($p^{ad}=0,016$).
 - Enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı bulunan YGT-RDS (b) grubu ile pnömoni (d) grubunun prokalsitonin sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla birlikte pnömoni (d) grubunun prokalsitonin ortanca değeri daha yüksekti.
 - Lökosit sayısı için analiz incelendiğinde;
 - Enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı bulunan YGT-RDS (b) grubu ile enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan (a) kontrol grubunun lökosit sayıları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, kontrol grubunda enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı olan gruba göre lökosit sayıları daha yüksekti ($p^{ab}<0,001$).
 - Enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı bulunan YGT-RDS (b) grubu ile pnömoni (d) grubunun lökosit sayıları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, pnömoni olan grupta YGT-RDS grubuna göre lökosit sayıları yüksekti ($p^{bd}=0,010$).
 - İmmatür/total nötrofil oranı için analiz incelendiğinde;
 - Enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan (a) kontrol grubu ile pnömoni (d) gruplarının I/T oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, pnömoni olan grupta enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan gruba göre I/T oranı yüksekti ($p^{ad}=0,002$).
 - Enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı bulunan YGT-RDS (b) grubu ile pnömoni (d) grubunun I/T oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, pnömoni olan grupta YGT-RDS grubuna göre I/T oranı yüksekti ($p^{bd}=0,016$).

Tablo 4.9'a göre 24. saat ve sonrasında tetkik edilen 166 (%38,1) hasta bulunmaktaydı; bunlar içerisinde 73 (%16,7) hasta enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayanlar (a), 53 (%12,2) hasta YGT-RDS (b), 17 (%3,9) hasta solunum sıkıntısı bulunmaksızın enfeksiyonu bulunanlar (c) ve 23 (%5,3) hasta pnömoni (d) olarak tanımlanmıştı.

Tablo 4.9. Solunum Sıkıntısı ve Enfeksiyon Varlığına Göre Belirlenen Gruplarda 24. Saat ve Sonrasında Tetkik Edilenlerin Tetkik Sonuçlarıyla Aralarındaki Farklılıklar

Doğumu Takip Eden 24. Saat ve Sonrasında Tetkik Edilen Hastalar										
24. SAAT VE SONRASI Tanılar Tetkikler (166 hasta) (%38,1)	Enfeksiyon (-) Sol. Sık. (-)		Enfeksiyon (-) Sol. Sık. (+)		Enfeksiyon (+) Sol. Sık. (-)		Enfeksiyon (+) Sol. Sık. (+)		F/X ²	p
	(Kontrol Grubu) (a)		YGT, RDS (b)		İYE, Menenjit, Omfalit (c)		Pnömoni (d)			
	n (%)= 73 (%16,7)		n (%)= 53 (%12,2)		n (%)= 17 (%3,9)		n (%)= 23 (%5,3)			
	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca		
CRP (mg/dl)	0,6±0,7 (0,05-3,7)	0,3	1,0±2,0 (0,12-9,6)	0,40	0,5±0,3 (0,11-1,2)	0,4	1,0±1,1 (0,05-5,1)	0,4	1,971**	0,578
Prokalsitonin (ng/ml)	2,2±4,2 (0,04-23,6)	0,7	11,6±16,9 (0,12-81,7)	6,1	0,7±0,71 (0,14-2,4)	0,5	13,1±14,4 (0,08-63,9)	9,2	58,558**	<0,001 p ^{ab} =0,001 p ^{ac} =0,008 p ^{ad} =0,008 p ^{bc} <0,001 p ^{cd} =0,002
Lökosit Sayısı (x10 ³ /µl)	12,6±4,7 (5,6-29,90)	12,2	11,1±4,7 (3,7-24,5)	10,5	9,8±2,7 (4,8-14,8)	9,8	13,0±5,4 (5,80-26)	12,1	2,701*	0,047 p ^{ac} =0,008 p ^{cd} =0,007
I/T oranı	0,17±0,12 (0,02-0,55)	0,16	0,14±0,09 (0,02-0,40)	0,13	0,18±0,14 (0,04-0,50)	0,15	0,13±0,10 (0,03-0,36)	0,10	2,684**	0,443

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; *F: Tek Yönlü ANOVA testi;

**X²: Kruskal Wallis Testi; p: anlamlılık (<0,05); p^{ab}: a ve b grupları arasındaki anlamlılık (<0,0083)

YGT: Yenidoğanın Geçici Takipnesi, RDS: Respiratuvar Distres Sendromu, I/T Oranı: İmmatür/Total Nötrofil Oranı

- **24. saat sonrasında tetkik edilen hastalarda;**
 - CRP için dört ana grup arasında anlamlı ilişki görülmedi.
 - Prokalsitonin için analiz incelendiğinde;
 - Enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı bulunan YGT-RDS (b) grubu ile enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan (a) kontrol grubunun prokalsitonin sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı olan grupta kontrol grubuna göre prokalsitonin düzeyleri daha yüksekti (**p^{ab}=0,001**).
 - Enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan (a) kontrol grubu ile İYE- Menenjit-Omfalit (c) grubu prokalsitonin sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, kontrol grubunda İYE- Menenjit-

Omfalit (c) olan gruba göre prokalsitonin düzeyleri daha yüksekti ($p^{ac}=0,008$).

- Enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan (a) kontrol grubu ile pnömoni (d) grubunun prokalsitonin sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, pnömoni olan grupta kontrol grubuna göre prokalsitonin düzeyleri daha yüksekti ($p^{ad}=0,008$).
 - Enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı bulunan YGT-RDS (b) grubu ile İYE- Menenjit-Omfalit (c) grubunun prokalsitonin sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, enfeksiyon olmaksızın solunum sıkıntısı olan grupta İYE- Menenjit-Omfalit grubuna göre prokalsitonin düzeyleri daha yüksekti ($p^{bc}<0,001$).
 - Sepsis-pnömoni (d) grubu ile İYE- Menenjit-Omfalit (c) grubunun prokalsitonin sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, sepsis-pnömoni grubunda İYE- Menenjit-Omfalit (c) olan gruba göre prokalsitonin düzeyleri daha yüksekti ($p^{cd}=0,002$).
- Lökosit sayısı için analiz incelendiğinde;
 - Enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan (a) grubu ile İYE- Menenjit-Omfalit (c) gruplarının sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan grupta İYE- Menenjit-Omfalit (c) olan grubuna göre lökosit sayısı daha yüksekti ($p^{ac}=0,008$).
 - Sepsis-pnömoni (d) grubu ile İYE- Menenjit-Omfalit (c) gruplarının sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı, sepsis-pnömoni grubunda İYE- Menenjit-Omfalit (c) olan gruba göre lökosit sayısı daha yüksekti ($p^{cd}=0,007$).
 - İmmatür/total nötrofil oranı için dört ana grup arasında anlamlı ilişki görülmedi.

4.7. Gebelik Haftasına Göre Tanılar, Sepsis Varlığı ve Tetkik Sonuçları

Hastalar, gebelik haftalarına göre sınıflandırıldığında $\leq 32^{\circ}$ haftada doğan hastalarda sepsis olan 6 (%1,4) hasta tanımlanırken 33° ile 36° hafta arasında doğanlarda 33 (%7,6), $\geq 37^{\circ}$ haftada doğanlarda 41 (%9,4) hasta, sepsis olarak tanımlandı. Tanılar, gebelik haftalarına göre gruplandırılarak tetkik sonuçları arasındaki farklılıkların incelenmesi amaçlandı.

Tablo 4.10. Yenidoğanın Geçici Takipnesi Olan Hastaların Gebelik Haftasına Göre Tetkik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Gebelik Haftaları/ Tanılar	≤32 ^e Hafta Doğanlar (a)		33 ^e ile 36 ^e Hafta Arasında Doğanlar (b)		≥37 ^e Hafta Doğanlar (c)		X ²	p
	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca		
Yenidoğanın Geçici Takipnesi	n (%) 20 (%4,6)		n (%) 49 (%11,2)		n (%) 50 (%11,5)			
CRP (mg/dl)	0,3±3,0 (0,05-1,0)	0,18	0,5±1,4 (0,05-9,6)	0,27	1,0±1,8 (0,05-8,4)	0,37	6,504*	0,039 p ^{ac} = 0,049
Prokalsitonin (ng/ml)	10,2±24,5 (0,08-81,7)	0,65	9,7±12,6 (0,06-54,7)	6,1	10,3±12,2 (0,06-49,8)	4,6	5,358*	0,069

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum;

*X²: Kruskal Wallis Testi; p: anlamlılık (<0,05); p^{ab}: a ve b grupları arasındaki anlamlılık (<0,0083)

- Tablo 4.10'da YGT'de CRP için ≤32^e hafta doğanlar ile ≥37^e hafta doğanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu; buna göre ≥37^e hafta doğanlarda CRP düzeyleri daha yüksekti (p^{ac}=**0,049**).
- Prokalsitonin için YGT'de gebelik haftalarına göre anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.11. RDS, Pnömoni ve Kontrol Grubu Hastalarının Gebelik Haftasına Göre Tetkik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Gebelik Haftaları/ Tanılar	≤32 ^e Hafta Doğanlar (a)		33 ^e ile 36 ^e Hafta Arasında Doğanlar (b)		≥37 ^e Hafta Doğanlar (c)		Z	p
	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca		
Respiratuvar Distres Sendromu	n (%) 43 (%9,9)		n (%) 23 (%5,3)		**			
CRP (mg/dl)	0,3±0,3 (0,05-1,7)	0,2	0,2±0,2 (0,05-0,2)	0,1	-	-	-1,154	0,240
Prokalsitonin (ng/ml)	2,0±4,1 (0,1-20,3)	0,3	7,0±11,3 (0,06-48,7)	1,3	-	-	-1,555	0,120
Pnömoni	**		n (%) 29 (%6,7)		n (%) 28 (%6,4)			
CRP (mg/dl)	-	-	0,5±0,6 (0,05-2,2)	0,4	0,7±1,0 (0,05-5,1)	0,3	-0,775*	0,438
Prokalsitonin (ng/ml)	-	-	13,8±19,8 (0,06-98,1)	5,2	15,8±21,5 (0,07-100)	8,8	-0,678*	0,498
Enfeksiyon (-) Sol.Sık. (-) (Kontrol Grubu)	**		n (%) 51 (%11,7)		n (%) 107 (%24,5)			
CRP (mg/dl)	-	-	0,2±0,4 (0,05-2,7)	0,1	0,6±1,1 (0,05-7,7)	0,3	-5,625*	p<0,001
Prokalsitonin (ng/ml)	-	-	2,6±6,5 (0,0-98,1)	0,2	3,0±7,1 (0,07-100)	0,8	-3,694*	p<0,001

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; * Z: Mann Whitney U testi; p: anlamlılık (<0,05)

**Mann Whitney Testine hasta sayısının az olması nedeniyle dahil edilmeyen gebelik haftaları

- RDS'de $\geq 37^{\circ}$ hafta'da doğan hasta sayısının, pnömonide ve enfeksiyon-solunum sıkıntısı bulunmayan kontrol grubunda $\leq 32^{\circ}$ hafta doğan hasta sayısının az olması nedeniyle analizlere o gruplar dahil edilmedi. Bu şekilde yapılan analizlere göre RDS ve pnömoni tanısı için CRP ve prokalsitonin sonuçları ile gebelik haftaları arasında anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.11).
- Solunum sıkıntısı ve enfeksiyonu bulunmayan kontrol grubu hastalarında CRP için $p < 0,001$ ile, prokalsitonin için $p < 0,001$ ile gebelik haftaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü. Buna göre $\geq 37^{\circ}$ hafta doğanlarda CRP ve prokalsitonin düzeyleri daha yüksekti (Tablo 4.11).

4.8. Tetkik Sonuçları, Doğum Haftası ve Doğum Ağırlığı için Spearman Rho Korelasyon Analizleri

Sepsis için araştırmada kullanılan dört tetkikin birbirleri ile korelasyon gösterip göstermediği, bununla birlikte sonuçları etkileyebilecek doğum ağırlığı, doğum haftası ve anne yaşı birlikte analiz edilerek birbirleriyle değişkenlerin orantısı incelendi. Sepsis için birbirleriyle gösterecekleri korelasyon durumuna göre sepsis tanısında bu dört tetkikin birlikte seyir gösterip göstermediği de değerlendirildi.

Korelasyon için Spearman Rho sıra korelasyon analizi uygulanmış olup Tablo 4.12'de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Tetkik Sonuçları, Doğum Haftası ve Doğum Ağırlığı için Spearman Rho Korelasyon Analizi

Spearman Rho Korelasyon Analiz	Anne Yaşı	Doğum Haftası	Doğum Ağırlığı	CRP Değeri (mg/dl)	Prokalsitonin (ng/ml)	Lökosit Sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	İmmatür/Total Oranı
Anne Yaşı	r	1					
	p						
Doğum Haftası	r	-0,140	1				
	p	0,003					
Doğum Ağırlığı	r	-0,090	0,865	1			
	p	0,060	<0,001				
CRP Değeri (mg/dl)	r	0,034	0,224	0,277	1		
	p	0,494	<0,001	<0,001			
Prokalsitonin (ng/ml)	r	-0,018	0,072	0,139	0,241	1	
	p	0,714	0,134	0,004	<0,001		
Lökosit Sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	r	-0,031	0,401	0,400	0,088	0,181	1
	p	0,522	<0,001	<0,001	0,075	<0,001	
İmmatür/Total Oranı	r	-0,045	0,102	0,143	0,115	0,242	0,083
	p	0,463	0,094	0,019	0,068	<0,001	0,173

r: korelasyon katsayısı, p: anlamlılık ($< 0,05$)

- Doğum haftası ile CRP arasında düşük düzeyde, pozitif ve anlamlı korelasyon görüldü; buna göre doğum haftası arttıkça CRP'de artış görülmekteydi (**r=0,224; p<0,001**).
- Doğum haftası ile prokalsitonin arasında korelasyon saptanmadı; buna göre çalışmamızda prokalsitonin, gebelik haftasından belirgin etkilenmiyordu.
- Doğum haftası ile lökosit sayısı arasında orta düzeyde, pozitif ve anlamlı korelasyon görüldü; buna göre doğum haftası arttıkça lökosit sayısı da artış gösteriyordu (**r=0,401; p<0,001**).

Tetkik sonuçlarının birbirleri ile korelasyonuna bakıldığında var olan korelasyonların sadece prokalsitonin ile diğer tetkikler arasında olduğu görülmektedir.

- Prokalsitonin ile diğer tetkiklerin korelasyonu incelendiğinde:
 - CRP ile düşük düzeyde pozitif anlamlı korelasyon görüldü (**r=0,241; p<0,001**).
 - Lökosit sayısı ile düşük düzeyde pozitif anlamlı korelasyon görüldü (**r=0,181; p<0,001**).
 - İmmatür/total oranı ile düşük düzeyde pozitif anlamlı korelasyon görüldü (**r=0,242; p<0,001**).

Prokalsitonin haricindeki diğer tetkiklerin; CRP, lökosit sayısı ve I/T oranının birbirleri ile korelasyonu bulunmuyordu (Tablo 4.12).

Sonuçlara göre CRP, gebelik haftasından düşük düzeyde etkilenirken prokalsitonin gebelik haftasından etkilenmiyordu. Bu nedenle enfeksiyon ve solunum sıkıntısı varlığına göre hasta tanılarının incelenmesi aşamasında tetkik sonuçlarında belirgin etki göstermeyeceği için prematüre ve term ayrımı yapılmadan hasta tanılarının analizleri gerçekleştirildi.

Tanı grupları ikili olarak karşılaştırılarak anlamlı farklılık oluşturabilecek tetkik sonuçları incelendi, anlamlı farklılık oluşan tanımlar arasında Roc-Curve analizi ile farklılığı ortaya koyabilen en iyi cut-off değeri belirlendi ve hastanemizde rutin olarak kullanılmakta olan referans laboratuvar değerleri ile tanı oranları kıyaslandı.

Hastanemizde prokalsitonin için 0,1 ng/ml, CRP için 0,5 mg/dl, lökosit için 8,0 x10³/µl-15,0 x10³/µl aralığı dışındaki değerler, I/T oranı için 0,2 değeri rutin referans değerleri olarak kullanılmaktadır.

4.9. Solunum Sıkıntısı Bulunan Yenidoğanlarda Enfeksiyon Tanısında Kullanılabilecek Yeni Cut Off Değerlerinin Tespiti

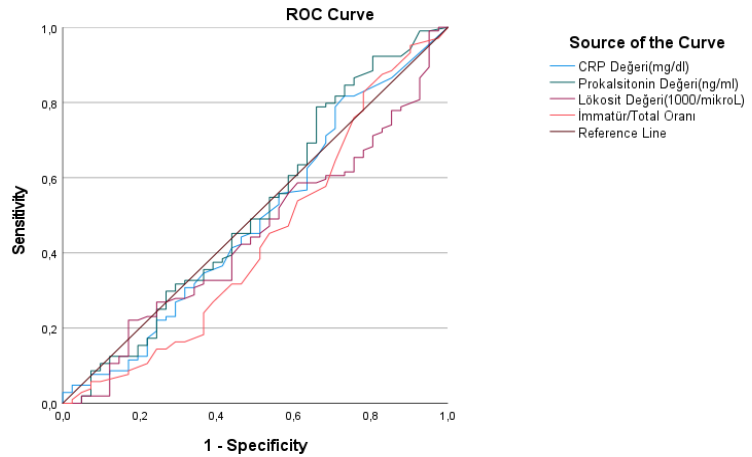
Solunum sıkıntısı olan hasta grubu içerisinde enfeksiyonu bulunmayan (YGT-RDS) hastaların tetkik sonuçlarıyla enfeksiyonu bulunan (pnömoni) hastaların tetkik sonuçları arasındaki ilişki, dörtlü grup değerlendirmesi içerisinde Tablo 4.6’da incelenmişti; Kruskal Wallis testi ile yapılan dörtlü analizde bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştı.

Bu grubun özelliği, solunum sıkıntısı olan hasta grubu içerisinde enfeksiyon varlığının tetkik sonuçlarına etkisini incelemesiydi. Dörtlü grup analizinde Kruskal Wallis testinin dört grup arasındaki istatistiksel hesaplamaları yapması nedeniyle daha doğru sonuç elde etmek amacıyla sadece solunum sıkıntısı bulunan hastalar içerisinde enfeksiyonu bulunmayan YGT-RDS (b) ile enfeksiyonu bulunan pnömoni (d) grupları arasında ikili analiz yapıldı, analiz için Mann Whitney U testi kullanıldığında iki grup arasında prokalsitonin için $Z=-2,049$; $p=0,040$, lökosit sayısı için $Z=-2,351$; $p=0,019$ ile pnömoni hastalarıyla enfeksiyon ilişkisiz solunum sıkıntısı bulunan hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.

Prokalsitonin ve CRP’nin ilk 24 saatlik dönemde fizyolojik artışları olduğu bilindiğinden bu analiz, sonrasında ilk 24 saat içerisinde tetkik edilen hastalar için ayrıca tekrarlandı; iki grup arasında CRP ve prokalsitonin için istatistiksel anlamlı farklılık görülmezken lökosit sayısı için $p=0,031$ ile, I/T oranı için $p=0,029$ ile enfeksiyonu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık gözlemlendi. Sonuca göre lökosit sayısı ile I/T oranı, ilk 24 saat içerisinde tetkik edilmiş pnömoni hastalarında daha yüksek düzeylerdeydi.

Solunum sıkıntısı olan hastalarda enfeksiyonu bulunanlar ve bulunmayanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmesi nedeniyle tanıda farklılık oluşturabilecek cut off değerlerinin bulunması amacıyla Roc-curve analizi yapılmış olup Tablo 4.13; Şekil 4.2’de gösterildi;

Şekil 4.2. Solunum Sıkıntısı Olan Hastalarda Enfeksiyon Varlığına Göre Tetkiklerin Roc-curve Grafiği



Tablo 4.13. Solunum Sıkıntısı Olan Hastalarda Enfeksiyon Varlığına Göre Tetkiklerin Roc-curve Analizi ve Yeni Cut Off Belirlenmesi

ROC Curve Analizi	AUC	SE	%95 CI (Lower-Upper)	Cut-Off	P
CRP (mg/dl)	0,423	0,043	0,339-0,506	0,3	0,066
Prokalsitonin (ng/ml)	0,414	0,044	0,328-0,499	4,8	0,040
Lökosit Sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0,401	0,040	0,322-0,480	12,0	0,019
İmmatür/Total Oranı	0,441	0,056	0,331-0,552	0,15	0,270

AUC: Area under the ROC Curve SE: Standart Error, p: anlamlılık (<0,05)

- Buna göre prokalsitonin için 4,8 ng/ml ve lökosit sayısı için 12,0 $\times 10^3/\mu\text{l}$, yeni cut off değerleri olarak belirlendi.
- Prokalsitonin 4,8 ng/ml'nin veya lökosit sayısı 12,0 $\times 10^3/\mu\text{l}$ 'nin üzerine yükseldiğinde solunum sıkıntısı olan hastalarda pnömoni olma olasılığının artabileceği gösterildi.

Tablo 4.14. Solunum Sıkıntısı Olan Hastalarda Enfeksiyon Varlığına Göre Roc-Curve ile Yeni Belirlenmiş Cut Off Değerlerinin Etkinliği

Roc-Curve Analizi	YGT-RDS (b) / Pnömoni (d) n= 191 (%43,8) / n=63 (% 14,5)					P
	Cut-Off	Sensitivite (%)	Spesitivite (%)	PPV (%)	NPV (%)	
CRP (mg/dl)	0,3	56,7	58,7	80,1	31,6	0,066
Prokalsitonin (ng/ml)	4,8	58,6	58,7	81,1	31,9	0,040
Lökosit Sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	12,0	54,9	57,1	79,5	29,5	0,019
İmmatür/Total Oranı	0,15	54,2	53,6	75,3	30,9	0,270

PPV: Pozitif Prediktif Değer, NPV: Negatif Prediktif Değer, YGT: Yenidoğanın Geçici Takipnesi,

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

- Prokalsitonin 4,8 ng/ml'nin duyarlılığı %58.6, özgüllüğü %58.7, pozitif prediktif değeri %81.1, negatif prediktif değeri %31,9 saptandı.
- Lökosit sayısı 12,0 $\times 10^3/\mu\text{l}$ 'nin duyarlılığı %54.9, özgüllüğü %57.1, pozitif prediktif değeri %79.5, negatif prediktif değeri %29,5 saptandı.

Tablo 4.15. Solunum Sıkıntısı Olan Hastalarda Enfeksiyon Olup Olmamasıyla Tetkiklerin Hastane Referans Laboratuvar Değerleri ve Yeni Belirlenen Cut Off Değerlerine Göre Dağılımı

Tetkik Sonuçları (Solunum Sıkıntısı Olan Hastalar)			Enfeksiyon (-) (YGT-RDS)	Enfeksiyon (+) (Pnömoni)	X ²	p
			n (%)	n (%)		
CRP (mg/dl)	Referans Laboratuvar Değeri	< 0,5 mg/dl	143 (%77,3)	45 (%71,4)	0,883	0,348
		≥ 0,5 mg/dl	42 (%22,7)	18 (%28,5)		
	Cut Off Roc-curve	< 0,3 mg/dl	105 (%56,7)	26 (%41,2)	4,523	0,033
		≥ 0,3 mg/dl	80 (%43,2)	37 (%58,7)		
Prokalsitonin (ng/ml)	Referans Laboratuvar Değeri	< 0,1 ng/ml	10 (%5,2)	5 (%7,9)	0,622	0,430
		≥ 0,1 ng/ml	181 (%94,7)	58 (%92,0)		
	Cut Off Roc-curve	< 4,8 ng/ml	112 (%58,6)	26 (%41,2)	5,760	0,016
		≥ 4,8 ng/ml	79 (%41,3)	37 (%58,7)		
Lökosit Sayısı (x10 ³ /µl)	Referans Laboratuvar Değeri	8,0-15,0 x10 ³ /µl	95 (%49,7)	36 (%57,1)	1,040	0,308
		<8,0 / >15,0 x10 ³ /µl	96 (%50,2)	27 (%42,8)		
	Cut Off Roc-curve	< 12,0 x10 ³ /µl	105 (%54,9)	27 (%42,8)	2,786	0,095
		≥ 12,0 x10 ³ /µl	86 (%45,0)	36 (%57,1)		
İmmatür/ Total Oran	Referans Laboratuvar Değeri	< 0,2	72 (%67,2)	23 (%56,1)	1,615	0,204
		≥ 0,2	35 (%32,7)	18 (%43,9)		
	Cut Off Roc-curve	< 0,15	58 (%54,2)	19 (%46,3)	0,734	0,391
		≥ 0,15	49 (%45,7)	22 (%53,6)		

n: sayı; %: Tanıların kendi içerisindeki yüzdesel dağılımı; X²: Ki-Kare testi; p: anlamlılık (p<0,05), YGT: Yenidoğanın Geçici Takipnesi, RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

Tablo 4.15’de Ki Kare analizi yapılmış olup hastanedeki laboratuvar referans değerleriyle Roc-curve analizinde yeni belirlenen cut off değerlerine göre tetkik sonuçlarında referans aralığı dışında kalan hastaların tanı dağılımları incelendi;

- Buna göre solunum sıkıntısı olan hasta grubunda enfeksiyon ayırımında CRP’de ROC analiziyle p=0,066 ile 0,3 mg/dl için istatistiksel anlamlılığı olmayan bir cut off bulundu ancak Ki Kare analizinde hastane referans değeri olarak kullanılan 0,5 mg/dl için enfeksiyon ayırımında istatistiksel anlamlı farklılık sağlanamamışken ROC analiziyle tespit edilen 0,3 mg/dl için tanı gruplarına göre hasta sayıları arasında p=0,033 ile istatistiksel anlamlı farklılık sağlanabildi.
- Bu analize göre CRP 0,3 mg/dl’nin üzerindeyken YGT/RDS’ye göre pnömoni olma olasılığı artmaktaydı ancak cut off olarak istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştı.
- Prokalsitonin için hastanedeki 0,1 ng/ml referans değeri kullanıldığında her iki tanı grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık sağlanamışken; ROC analizinde yeni belirlenen 4,8 ng/ml cut off değeri ile, solunum sıkıntısı olan hastalarda enfeksiyon ayırımında p=0,016 ile her iki grup arasında hasta sayılarıyla istatistiksel anlamlı farklılık görülebildi.
- Bu durumda hastanede kullanılan 0,1 ng/ml’ye göre 4,8 ng/ml cut off değeri kullanılsaydı solunum sıkıntısı olan hastalarda enfeksiyon ayırımı daha iyi yapılabilirdi; prokalsitonin çoğunlukla pnömoni olanlarda 4,8 ng/ml’nin üzerindeyken

sepsisi olmayan solunum sıkıntısı bulunan hastalarda 4,8 ng/ml'nin altında olarak sonuçlanmıştır.

- Lökosit sayısı için ROC analizinde belirlenen $12,0 \times 10^3/\mu\text{l}$, istatistiksel olarak anlamlılığı sağlanmış bir cut off olmakla birlikte ki kare analizine göre enfeksiyon ayırımında hastanedeki referans değerleriyle kıyaslandığında hasta sayıları arasında istatistiksel anlamlı farklılığın olmadığı görüldü.

Tablo 4.16. Enfeksiyonu Bulunmayan Term ve Geç Preterm Hastalarında Solunum Sıkıntısı Bulunmayan Hastalarla Yenidoğanın Geçici Takipnesi Olan Hastaların Karşılaştırılması

Tüm Tetkikler (Term ve Geç Preterm Hastaları)	Enfeksiyon Bulunmayan Hastalar (Term ve Geç Preterm Hastaları)				Z	p
	Sol.Sıkıntısı Yok n (%)= 158 (%36,2)		YGT n (%)= 99 (%22,7)			
	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca		
CRP (mg/dl)	0,5±0,9 (0,05-7,7)	0,22	0,8±1,6 (0,05-9,6)	0,28	-2,131	0,033
Prokalsitonin (ng/ml)	2,8±6,9 (0,04-63,6)	0,56	10,0±12,3 (0,06-81,7)	5,2	-6,746	<0,001
Lökosit Sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	14,5±5,8 (5,5-32,6)	13,3	13,4±4,8 (4,8-31,3)	12,7	-1,083	0,279
İmmatür/Total Oranı	0,16±0,10 (0,02-0,55)	0,14	0,18±0,11 (0,02-0,50)	0,16	-0,787	0,431

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; Z: Mann Whitney U testi; p: anlamlılık (<0,05)
YGT: Yenidoğanın Geçici Takipnesi, Sol.Sıkıntısı: Solunum Sıkıntısı

Bu karşılaştırmada her iki grubu enfeksiyon bulunmayan term ve geç preterm hastalar oluşturmaktadır; bu analizde enfeksiyon faktörü ortadan kaldırıldıktan sonra solunum sıkıntısı bulgusunun tetkik sonuçları üzerindeki etkisinin incelenmesi, solunum sıkıntısı olanlarla solunum sıkıntısı olmayanların tetkik sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Karşılaştırmada YGT hastalarında term ve geç preterm hastalarının daha fazla sayıda görülmesi nedeniyle gebelik haftasının tetkik sonuçlarına etkisini sınırlandırmak adına kontrol grubuyla YGT hastalarından term ve geç preterm olanlar seçilerek bu analiz yapıldı.

YGT hastaları ile enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan hastalar arasında Tablo 4.16'da görüldüğü üzere CRP için $p=0,033$ ile; prokalsitonin için $p<0,001$ ile bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu; buna göre YGT hastalarının prokalsitonin ve CRP sonuçlarının daha yüksek olduğu görüldü; diğer tetkik sonuçlarında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilemedi.

Tablo 4.17. Enfeksiyonu Bulunmayan Preterm ve Geç Preterm Hastalarında Solunum Sıkıntısı Bulunmayan Hastalarla Respiratuvar Distres Sendromu Olan Hastaların Karşılaştırılması

Tüm Tetkikler (Preterm ve Geç Preterm Hastaları)	Enfeksiyon Bulunmayan Hastalar (Preterm ve Geç Preterm Hastaları)				Z	p
	Sol.Sıkıntısı Yok n (%)= 58 (%13,3)		RDS n (%)= 66 (%15,1)			
	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca		
CRP (mg/dl)	0,2±0,4 (0,05-2,7)	0,13	0,2±0,2 (0,05-1,7)	0,16	-1,153	0,249
Prokalsitonin (ng/ml)	2,3±6,2 (0,04-31,0)	0,18	3,7±7,8 (0,06-48,7)	0,39	-3,339	<0,001
Lökosit Sayısı (x10 ³ /µl)	11,9±4,8 (4,9-32,6)	11,6	9,1±4,1 (2,2-23,1)	8,0	-3,468	<0,001
İmmatür/Total Oranı	0,15±0,08 (0,03-0,42)	0,12	0,13±0,08 (0,02-0,33)	0,12	-0,669	0,503

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; Z: Mann Whitney U testi; p: anlamlılık (<0,05)
YGT: Yenidoğanın Geçici Takipnesi, Sol.Sıkıntısı: Solunum Sıkıntısı

Bu karşılaştırmada da her iki grubu enfeksiyon bulunmayan preterm ve geç preterm hastaları oluşturmaktadır; bu analizde enfeksiyon faktörü ortadan kaldırıldıktan sonra solunum sıkıntısı bulgusunun tetkik sonuçları üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Karşılaştırmada RDS hastalarında preterm ve geç preterm hastalarının daha fazla sayıda görülmesi nedeniyle gebelik haftasının tetkik sonuçlarına etkisini sınırlandırmak adına kontrol grubuyla RDS hastalarından preterm ve geç preterm olanlar seçilerek bu analiz yapıldı.

- RDS hastaları ile enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan hastalar arasında Tablo 4.17’de görüldüğü üzere CRP için bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
- Prokalsitonin için p<0,001 ile RDS’lerde prokalsitonin düzeyleri daha yüksek görüldü.
- Lökosit için p<0,001 ile RDS’lerde lökosit sayıları daha düşük görüldü.

Bu noktada YGT ile kontrol grubu arasında YGT’nin prokalsitonin düzeylerinde belirgin yükseklik görülürken RDS ile kontrol grubu arasında yine prokalsitoninin RDS’de daha yüksek olduğu görüldü. Bu sonuçlarla da enfeksiyon bulunmadığında solunum sıkıntısı ile prokalsitonin düzeylerinin yükselebileceği gösterildi.

Tablo 4.18. Yenidoğan Geçici Takipnesi ve Pnömoni Tetkik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tüm Tetkikler	YGT ile Pnömoni Tanılarının Tetkik Sonuçları				Z	p
	YGT n (%)= 119 (%27,3)		Pnömoni n (%)= 63 (%14,5)			
	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca	Ort.±S.S. (Min.-Mak.)	Ortanca		
CRP (mg/dl)	0,7±1,5 (0,05-9,6)	0,28	0,6±0,7 (0,05-5,1)	0,33	-0,502	0,615
Prokalsitonin (ng/ml)	10,0±15,0 (0,06-81,7)	4,67	13,5±20,0 (0,06-100)	7,0	-0,924	0,355
Lökosit Sayısı (x10 ⁹ /µl)	13,0±4,9 (4,8-31,3)	12,2	14,2±6,8 (1,3-34,2)	12,3	-0,673	0,501
İmmatür/ Total Oranı	0,18±0,12 (0,02-0,6)	0,16	0,20±0,15 (0,02-0,8)	0,18	-0,688	0,491

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; Z: Mann Whitney U testi; p: anlamlılık (<0,05)
YGT: Yenidoğanın Geçici Takipnesi

YGT ile pnömoni arasında Tablo 4.18’de görüldüğü üzere anlamlı farklılık görülen herhangi bir tetkik bulunmamaktadır. Aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaması nedeniyle daha uygun cut off belirlenemeyeceği için Roc-curve analizi uygulanmamıştır.

Tetkik edilme zamanına göre ilk 24 saatteki tetkik sonuçları da değerlendirildiğinde YGT ile pnömoni hastalarının tetkik sonuçları açısından aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan ve tanınmaması durumunda morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen önemli bir hastalıktır; prematürite ve intrapartum ilişkili komplikasyonlardan sonra yenidoğanda mortalitenin üçüncü sıradaki nedenidir (72). Yüksek gelirli ülkelerde bin canlı doğumda 1 ila 4 vaka arasında mortalite oranları mevcut olup düşük-orta gelirli ülkelerde %24'lere varan vaka sayıları olduğu da belirtilmektedir (9). Özellikle yenidoğan sepsisi, ayırt edilemeyen klinik bulguları nedeniyle şüphe durumunda araştırılması ve tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır (9). Tedavi edilmemesi durumunda hastada hayati risk oluşturması ve erken dönemde tanısının kesinleştirilememesi nedeniyle genellikle şüphelenilen hastaların tümüne ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaktadır.

Sepsis tanısında altın standart, kültürlerde etkenin gösterilmesidir. Erken neonatal sepsis tanısında kültür pozitiflik oranları incelendiğinde Endonezya'da yapılan bir çalışmada 2500 yenidoğanın %41'i sepsis tanısıyla antibiyotik tedavisi almış, bunların %23'ü erken neonatal sepsis olarak değerlendirilmiş ve bu hastalardan alınan kan kültürlerinin %42,6'sında pozitiflik saptanmıştır (73). İngiltere'de yapılan başka bir çalışmada 2000-2010 yılları arasında yenidoğanlardan alınan 8904 kan kültürü incelenmiş, bunların yarısı, doğumu takip eden ilk gün içerisinde alınmış ve %12'si kültür pozitif saptanmış; bu pozitifliklerin 0. günde %2 oranında olduğu ve gün sayısı arttıkça pozitifliklerinin arttığı belirtilmiştir (74). Bizim çalışmamızda tetkik edilen kültür sonuçları incelendiğinde %97'sinin erken neonatal sepsis olarak tanımlandığı 74 sepsis vakasının %16,4'ünde kültür pozitifliği saptanmıştır. İngiltere'deki çalışmayla kültür pozitifliği oranları benzer olmakla birlikte annelerin son trimesterde kullandığı antibiyotikler de kültür pozitifliği oranlarımızı etkilemiş olabilir, çalışmamızda yenidoğanların %26,8'inde annelerinin son trimesterde antibiyotik tedavisi almış olduğu görülmektedir.

Sepsis ön tanısıyla antibiyotik başlanan hastalarda klinik sepsis bulgularının düzelmesi ve alınan kültür sonuçlarının negatif sonuçlanmasıyla hastaların genellikle sepsis olmadığı düşünülür ve antibiyotik tedavisi sonlandırılır (75). Özellikle kültür sonucunun negatifliği, tedavi sonlandırmasında dikkat edilen hususlardandır. Ancak her sepsis vakasında kültürlerde etkenin üretilmediği de bilinmektedir; yenidoğanın ilk günlerinde erken sepsis açısından değerlendirilen hastalarda kültür pozitifliğinde görülen bu düşük oranlar, tedavi süresine karar verilirken kültürü negatif olup aslında sepsis olan hastaların tedavilerinin erken sonlandırılmasına ve eksik tedavi almasına sebep olabilir; bu açıdan Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi'nde belirtilen algoritmaya göre de hastanın kültür sonucu negatif olsa dahi başlangıçta kliniği nedeniyle

sepsis olarak değerlendirilen hastalarda antibiyotik tedavisine 7-10 gün süre ile devam edilmesi gerektiği önerilmektedir (66).

Kültürlerin sepsis hastalarının bir kısmında negatif saptanması ve sepsise yönelik antibiyotik kararının verildiği ilk günlerde sonucunun belli olamaması nedeniyle sepsis tanısı için ek yardımcı tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tetkikler; CRP, prokalsitonin, tam kan sayımı lökosit sayısı ve periferik yaymada immatür/total nötrofil oranı Şeklinde sayılabilir; hiçbiri kendi özelinde sepsis için mükemmel değildir ancak sepsis araştırmasında kullanılması gereken tetkiklerdir.

CRP ve prokalsitonin, sepsis için önde gelen tetkiklerden olup özellikle sepsis tanısındaki durumunu inceleyen birçok çalışma mevcuttur. 2018'e kadar prokalsitonin ve CRP ile ilgili literatürde mevcut olan verilerin derlendiği bir meta-analizde 39 çalışma incelenmiş ve sepsis tanısında CRP'nin duyarlılığı %75 ve özgüllüğü %67 olarak saptanırken prokalsitonin için duyarlılık %88 ve özgüllük %81 olarak belirtilmiştir (51). Bir başka çalışma da 1980-2014 yılları arasında 77 çalışmanın incelendiği bir meta-analizle yapılmış, CRP'de sepsis tanısı için 4 mg/L ile 15 mg/L cut off değerleri kullanıldığında %30 ile %80 arasında değişken duyarlılık oranları bulunduğundan söz edilmiştir (12, 47).

Prokalsitonin, günümüzde yenidoğan için popüler olan çalışma konuları arasında yer almaktadır. Sepsis tanısındaki yerini inceleyen çalışmalara bakıldığında 2023'te yapılan, 1920 yenidoğanı içeren 19 çalışmanın meta-analizinde prokalsitonin cut off değeri 0,5 ng/ml olarak belirlendiğinde duyarlılığının %87-100 aralığında gözlendiği ancak özgüllüğünün %18-79 aralığında çok değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir; meta-analizde en uygun cut off değerinin 0,5 ng/ml olduğu belirtilmekle birlikte bu çalışmada değişik cut off değerleri de incelenmiştir (76). Düşük cut off değeri 0,16 ng/ml'nin sensitif veya spesifik olmadığı, yüksek cut off değeri 1,0-2,0 ng/ml için duyarlılığın %65-85 aralığına inip spesifitenin %40-89'lara çıktığı, 2,0 ng/ml üzeri cut off değerlerinde prokalsitoninin sepsis için sensitif ve spesifik olmadığı belirtilmiştir (76). Bunlar haricinde prokalsitoninin sepsis tanısındaki yerini inceleyen başka bir meta-analizde, 16 çalışmada 1959 neonatal sepsis hastası incelenmiş; çalışma içerisinde bir cut off değer belirtilmemekle birlikte hastaların genel analizinde erken neonatal sepsiste prokalsitoninin duyarlılığı ve özgüllüğü %76 olarak belirtilmiş; geç neonatal sepsiste duyarlılığı %90 ve spesifitesi %88 olarak belirtilmiştir (50).

Prokalsitoninin, sepsis tanısında kullanıldığı gibi sepsis tedavi sürecinde erken dönemde antibiyotik tedavisi kesilmesinde de kullanılabileceği, dört ülkede yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada belirtilmiştir; bu çalışmada erken neonatal sepsis nedeniyle antibiyotik başlanan 1710 hasta incelenmiş, hastaların yarısına yenidoğan için içerisinde prokalsitoninin bulunmadığı sepsis risk sınıflaması oluşturulmuş ve düşük-orta

sepsis riski olan hastalarda ardışık iki değer bakılan prokalsitonin düzeylerine göre NeoPlns adında yeni bir algoritma oluşturularak antibiyotik tedavileri erken sonlandırılmıştır (77). Sonuç olarak bu çalışmada antibiyotik tedavi süreleri kısaltılmış ve standart antibiyotik tedavisi alan hastalarla kıyaslandığında tekrarlayan sepsis vakası ve mortalite açısından iki grup arasında farklılık görülmemiştir (77). Buna benzer olarak İsviçre’de 879 yenidoğanı kapsayan bir çalışmada erken neonatal sepsis şüphesiyle antibiyotik başlanan hastalarda 12 ve 24. saatte alınan iki prokalsitonin düzeyi ile kültür negatifliği beklenmeden antibiyotik tedavilerinin daha erken dönemde kesilebileceği belirtilmiştir (78).

Bu çalışmalarla birlikte sepsis tanısı ve yönetimi için günümüzde prokalsitoninin halen çok önemli olduğu ve yenidoğan yoğun bakım ünitemiz dahil birçok merkezde sık kullanılan bir tetkik olduğundan bahsedilebilir; bununla birlikte enfeksiyon dışı birçok faktörle prokalsitonin düzeylerinin değiştiği de bilinmektedir. Uzamış membran rüptürü, zor doğum öyküsü, doğum gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, intrakranial kanamalar, nekrotizan enterokolit, geçirilen cerrahi operasyonlar ve stres durumları bunlar arasında sayılabilir (37, 38).

Doğum gebelik haftası ile sepsis ve prokalsitonin ilişkisini inceleyen bir çalışma, Paris’te 32 hafta altında doğan 511 prematüre hasta ile yapılmış, bu hastaların doğum anındaki kord kanında ve doğumu takip eden birinci saatinde prokalsitonin düzeylerine bakılmış; sonuç olarak term yenidoğanlara göre 32 hafta altında doğan hastalarda sepsis için anlamlı prokalsitonin cut off değerinin daha yüksek olabileceği belirtilmiştir (79). Bu konuda Ochi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada; çalışma içerisindeki özelliği bulunmayan kontrol hastalarının prematüre ve term olanları arasında prokalsitonin düzeyleri için yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık görülmemiştir (10). Erken doğum haftası ile prokalsitonin düzeylerini inceleyen başka bir çalışmada ise doğum gebelik haftasında artan her bir hafta ile de prokalsitonin düzeylerinin % 11,4 azaldığı belirtilmiştir (57). Naramura ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada term ve prematüre hastaların ilk 12-36 saat aralığında bakılan prokalsitonin düzeylerine göre prematüre ve term olanlar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (80). Bizim çalışmamızda hastalar preterm ve term olanlar olarak gruplara ayrılırken tanıları özelinde tetkik sonuçları karşılaştırılmış; YGT tanısı olan term hastalarda CRP daha yüksek saptanmış ve prokalsitoninde gebelik haftasına göre farklılık görülmemiştir. RDS veya pnömoni tanısı olan hastalarda CRP ve prokalsitonin için gebelik haftalarına göre tetkik sonuçlarında anlamlı farklılık görülmemiştir. Enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan kontrol grubu hastalarında prokalsitoninin ve CRP’nin term hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Prokalsitoninin termlerde daha yüksek olması, diğer çalışmaların sonucuyla çalışmamız arasında görülen farklılıklardan birisidir.

Prokalsitoninin kullanılabileceği diğer bir hastalık da nekrotizan enterokolittir (NEK); buna yönelik yapılan bir çalışmada nekrotizan enterokolitli hastalarda prokalsitoninin yükseldiği ve 1,4 ng/ml'yi geçmesi durumunda cerrahi gerektiren ilerlemiş NEK hasta sayılarının anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (81). Bizim çalışmamızın amacı olmaması ve prokalsitonin düzeylerinde yükseltici etkisi olabileceği için NEK şüpheli abdominal muayene bulgusu olan vakalara çalışmamızda yer verilmemiştir.

Prokalsitoninin mekonyum aspirasyonu sendromu hastalarında enfeksiyon varlığından bağımsız olarak da yüksekliği belirtilmektedir; 70 mekonyum aspirasyon sendromu olan hasta grubunda yapılmış bir çalışmada bu hastalar enfeksiyonu olanlar ve olmayanlar olarak iki grupta incelenmiş ve prokalsitonin düzeylerinin her iki grupta da ortalama 2,5 ng/ml olduğu ve enfeksiyon olmadan da bu hastalarda prokalsitoninin yüksekliği gösterilmiştir (82). Bu hastalarda mekonyum aspirasyonu ve solunum sıkıntısı nedeniyle enfeksiyon araştırması yapılabileceğinden prokalsitonin sonuçlarının enfeksiyon haricinde de bu hastalarda yüksekliği göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim çalışmamızda mekonyum aspirasyon sendromu tanılı hasta sayısı az olması nedeniyle analizler içerisinde bu hastalar ayrıca belirtilmedi.

Hipoksinin de prokalsitonin düzeylerine etkide bulunabileceği belirtilmiştir; buna yönelik yapılan bir çalışmada hipoksik iskemik ensefalopatisi (HİE) olan hastalar, hafif/orta HİE ve ağır HİE olarak iki grupta sınıflandırmış; bu iki grubun prokalsitonin düzeyleri karşılaştırıldığında ağır HİE hastalarında prokalsitonin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (83). Perinatal asfiksi öyküsü olan hastaları inceleyen bir çalışmada ise; perinatal asfiksisi olan hastalar ile sağlıklı hastaların prokalsitonin düzeyleri karşılaştırılmış ve prokalsitonin düzeyleri arasında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (84). Hipoksinin prokalsitonini yükseltici etkisiyle ilgili şüpheler bulunması ve çalışmamızın amacını oluşturmaması nedeniyle APGAR skoru 5'in altında hipoksi öyküsü bulunan hastalara çalışmamızda yer verilmemiştir.

Prokalsitonin üzerinde bu kadar etki edebilecek enfeksiyon dışı faktör varken, bunların hiçbirisi olmadığında da inflamatuvar belirteç olması nedeniyle doğum eylemini takiben fizyolojik olarak prokalsitoninin yüksekliği belirtilmektedir; buna yönelik İtalya'da 2017-2020 yılları arasında 343 hasta ile 32 hafta altında doğan prematüre bebekler incelenmiş olup prokalsitonin düzeyleri, aynı hasta için 24 saatte bir tekrarlandığında 24-36. saat prokalsitonin düzeylerinin ortalama 15,1 ng/ml'ye kadar yüksekliği ve sonrasında düşüş eğilimine geçtiği bildirilmiştir (85). Buna benzer olarak Chiesa ve arkadaşlarının 421 term ve prematüre yenidoğanın CRP ve prokalsitonin düzeylerini inceleyerek yaptıkları bir çalışmada term ve prematüre hastalarda CRP düzeylerinin 70. saate kadar, prokalsitonin düzeylerinin 24. saate kadar yüksekliğini belirtmişlerdir (57). Bizim çalışmamızda da fizyolojik prokalsitonin yükselişini göz ardı etmemek adına

hastalar, ayrıca ilk 24 saat içerisinde tetkik edilenler olarak ayrılıp tanı grupları arasında analizleri yapılmıştır. Bu analizlerde, tetkiklerin geneline göre yalnızca immatür/total oranı için kontrol grubuna göre YGT-RDS (b) grubunda ve pnömoni (d) grubunda yüksek oranlar saptanmıştır. Bunun dışında hasta tanı grupları arasında ilk 24 saat tetkik edilenlerle 24 saat sonrasında tetkik edilenlerin ölçümleri karşılaştırıldığında, ayırım yapılmadan tüm tetkiklerin tanı gruplarının karşılaştırıldığı sonuçlarla benzer sonuçlar görülmüştür. Her tanı içerisinde ilk 24 saatte tetkik edilenler ile 24 saat sonrasında tetkik edilenlerin tetkik sonuçları, tetkik edilme zamanına göre karşılaştırıldığında pnömoni hastalarında prokalsitoninin ilk 24 saatte de 24 saat sonrasında da yüksek olduğu ve tetkik edilme zamanına göre birbirlerine göre anlamlı farklılık saptanmadığı görülmektedir. Bununla ilgili kord kanında ve anne kanında prokalsitonin, CRP ve lökosit sayısı ölçümleri ile erken neonatal sepsis hastalarını öngörmeyi amaçlayan, 200 anne ile yapılan bir çalışma mevcut olup prokalsitonin bu tetkiklerin arasında sepsisi öngörmeye en uygun tetkik olarak değerlendirilmiştir (86). Bu çalışma, kordon kanındaki prokalsitonin yüksekliği nedeniyle bizdeki pnömoni hastalarında doğumu takip eden ilk saatlerde fizyolojik yükselme olmadan da erken dönemdeki prokalsitonin yüksekliklerini açıklayabilir. YGT-RDS grubu ile enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan kontrol grubu hastalarında ilk 24 saat tetkik sonuçlarında CRP ve prokalsitonin sonuçları, 24 saat sonrasındaki tetkik edilen CRP ve prokalsitonin sonuçlarına göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu verilerle de CRP ve prokalsitoninde belirtilen fizyolojik artışın bizim hastalarımızda da olduğu gösterilmiştir.

Prokalsitonin ile ilişkili olabilecek diğer durum solunum sıkıntısıdır. Solunum sıkıntısı, özellikle erken neonatal dönemde klinik sepsis bulgularının başında gelmektedir; buna yönelik dünya genelinde yedi ülkede yapılan çok merkezli bir çalışmada 0-6 günlük izlenen 3177 hastanın hastane yatış sebepleri incelendiğinde en sık klinik bulgunun %18 oranıyla takipne şikayeti olduğu görülmektedir (87). Buna benzer diğer çalışmalarda da yenidoğanlarda solunum sıkıntısının %6-7 oranlarıyla sık gözlenen bir yatış nedeni olduğu belirtilmektedir (1, 2). Bizim çalışmamızda klinik sepsis bulgusu olan 366 hastanın %69,3'ünde solunum sıkıntısı olduğu ve sepsis bulguları içerisinde en sık görülen bulgu olduğu görülmektedir. Solunum sıkıntısı, genellikle yenidoğanın doğum sonrası adaptasyon sürecinde gözlenebilen bir durumdur ancak erken neonatal sepsis hastalarında sık görülen bir bulgu olması nedeniyle bu hastaların sepsis açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu kapsamda çalışmamızdaki 254 solunum sıkıntısı bulunan hastanın 63'üne (%24,8) sepsis tanısı konulmuştur; bu sonuçlarla solunum sıkıntısı bulunan hastaların ancak ¼'ünde hastalar sepsis olarak değerlendirilmiş olup sepsis bulunmayan 191 hastanın %91'i, yani sepsis hastalarının neredeyse 2,5-3 katı, enfeksiyonu bulunmadığı halde antibiyotik tedavisi almıştır.

Prokalsitonin için enfeksiyon haricinde de solunum sıkıntısı ile düzeylerinin artabileceği, yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (10, 80). Erken neonatal sepsiste solunum sıkıntısı oranlarının yüksekliği ve sepsis etkisiyle de prokalsitonin düzeylerinde yükseklikler olabileceği için solunum sıkıntısı olan hastalarda prokalsitoninin enfeksiyon nedeniyle mi yoksa solunum sıkıntısı nedeniyle mi yükseldiği, net olarak ayırt edilemeyebilir ve sepsis tanısında zorluklar gözlenebilir.

Literatürde solunum sıkıntısı ile prokalsitonin ilişkisini inceleyen iki çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilki, Ochi ve arkadaşlarının 2009-2012 yılları arasında 155 hasta ile solunum sıkıntısı bulunan ve bulunmayan hastaların prokalsitonin ve CRP düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmadır (10). Bu çalışmada solunum sıkıntısı bulunan hastaların 39'unda YGT, 10'unda RDS ve 5'inde mekonyum aspirasyonu sendromu bulunmakta olup pnömoni tanısı olan hasta bulunmamaktadır. Hastalarda ardışık olarak ilk günden üçüncü güne kadar prokalsitonin ve CRP düzeyleri bakılmış; prokalsitoninin giderek yükselme eğiliminde olduğu ve CRP için sadece birinci günde yükseldiği görülmüştür (10). Solunum sıkıntısı olan hastalarla solunum sıkıntısı bulunmayan kontrol grubunun tetkik sonuçları karşılaştırılmış; prokalsitonin için 3,7 ng/ml ve CRP için 0,7 mg/dl cut off değerleriyle solunum sıkıntısı bulunan hastalarda daha yüksek olacak şekilde aralarında anlamlı farklılık olduğundan bahsedilmiştir (10). Bu çalışmada hastaların solunum sıkıntısı olup olmamasına göre analizler yapılmış; prokalsitonin ve CRP'nin solunum sıkıntısı olanlarda daha yüksek olabileceği belirtilmiş, ancak enfeksiyon durumu çalışma içerisinde incelenmemiştir (10). Bizim çalışmamızda enfeksiyonu olmaksızın solunum sıkıntısı olan term-geç preterm hastalar incelendiğinde enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan kontrol grubuyla YGT tanısı olanlar karşılaştırılmış, CRP ve prokalsitonin düzeyleri anlamlı olarak YGT tanısı olanlarda daha yüksek saptanmıştır. RDS tanısı olanlarla karşılaştırma için preterm ve geç preterm hastalar incelenmiştir. RDS ile kontrol grubunun karşılaştırması ayrıca yapıldığında prokalsitonin sayısının RDS'lerde anlamlı olarak yüksek saptandığı, lökosit sayısının kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar özelinde enfeksiyon ilişkisiz solunum sıkıntısında prokalsitoninin arttığı görülmektedir.

Literatürde solunum sıkıntısı ile prokalsitonin ilişkisini inceleyen ikinci çalışma, Naramura ve arkadaşlarının 2012-2017 yılları arasında 359'u term ve 322'si preterm 681 hasta ile yaptığı çalışmadır; term olanların 198'i kontrol grubu, 122'si solunum sıkıntısı bulunanlar ve 39'u bakteriyel enfeksiyonu olan hastalar olarak ayrılırken prematüre olanların 109'u kontrol grubu, 175'i solunum sıkıntısı bulunanlar ve 38'i enfeksiyonu olan hastalar olarak değerlendirilmiştir (80). Term grup içerisinde kontrol grubuna göre solunum sıkıntısı bulunanların prokalsitonin düzeyleri daha yüksektir; solunum sıkıntısı bulunanlar ile bakteriyel enfeksiyonu olanların prokalsitonin sonuçları arasında fark

bulunmamıştır (80). Prematüre grup için kontrol grubu, solunum sıkıntısı bulunanlar ve bakteriyel enfeksiyonu olanlar karşılaştırıldığında üç grup arasında da prokalsitonin düzeyleriyle aralarında farklılık saptanmış; buna göre en yüksek prokalsitonin düzeyleri, bakteriyel enfeksiyonu olanlarda ve devamında solunum sıkıntısı bulunanlarda görülürken en düşük düzeyler kontrol grubunda görülmüştür (80).

Bizim çalışmamızda enfeksiyon ve solunum sıkıntısı varlığına göre analizler yapıldığında solunum sıkıntısı olanlarda olmayanlara göre prokalsitonin düzeyleri daha yüksek görülmüştür ve öncesinde yapılan iki çalışmayla da bu sonuç uyumlu bulunmuştur. Solunum sıkıntısı olanlar içerisinde enfeksiyonu olan ve olmayanları ikili Mann Whitney U testiyle incelemiş ve analize göre prokalsitonin ve lökosit sayıları arasında enfeksiyon bulunanlarla bulunmayanlar arasında, enfeksiyonu olanlarda daha yüksek olacak şekilde farklılık görülmüştür. Naramura ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar, term ve prematüre olarak ayrı incelemiş; prematürelerde bakteriyel enfeksiyonu olanlarla solunum sıkıntısı olanların arasında prokalsitonin sonuçlarında, bakteriyel enfeksiyonu olanlarda prokalsitonin daha yüksek olacak şekilde farklılık bildirilmiştir; bizim çalışmamızda da gebelik haftasına göre gruplandırma yapılmadığında sonuçlar benzerdi. Çalışmamızda doğum haftası ile prokalsitonin sonuçları arasında korelasyon olmadığı yapılan analizler sonucunda görülmüştü ve bu nedenle hasta tanıları term-prematüre olarak alt gruplarda ayrılmadan tetkikleri karşılaştırılmıştı.

Çalışmamızın esas noktasını solunum sıkıntısı bulunan hastalar içerisinde enfeksiyonu olanlar ile olmayanların ayırt edilmesi oluşturuyordu. Bunun için solunum sıkıntısı bulunan enfeksiyonu bulunmayan YGT-RDS (b) hastaları ile enfeksiyonu bulunan pnömoni (b) hastalarını ayırt etmek için Roc-curve analizi yapıldı ve prokalsitonin ile lökosit sayısı için istatistiksel anlamlılığı gösterilmiş cut off değerleri hesaplandı. CRP için de cut off belirlenmişti ancak istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştı.

Prokalsitonin için Roc-curve analizi ile 4,8 ng/ml, cut off değeri olarak belirlendi; buna göre herhangi hastalığı bulunmaksızın solunum sıkıntısıyla doğan bebeklerden prokalsitonin alındığında 4,8 ng/ml'nin üzerindeki değerler pnömoni, 4,8 ng/ml'nin altındaki değerler YGT-RDS ile uyumlu değerlendirilecekti. Bu cut off değerine göre hasta tanıları analiz edildiğinde testin sensitivitesi ve spesifitesi %58, pozitif prediktif değeri %81 ve negatif prediktif değeri %31 olarak görüldü. Solunum sıkıntısı bulunan hastaların enfeksiyon ayırımı için literatürde bildirilmiş bir sensitivite ve spesifite değeri yoktu ancak literatürde sepsis ayırımında görülen prokalsitonin oranlarına göre bizdeki oranlar düşük görülmekteydi. Hastalarda bu cut off değerinin kullanımıyla prokalsitoninin aralık dışında olan ve olmayan hastaları, ki kare analiziyle değerlendirildiğinde pnömonilerin ve YGT-RDS'lerin %58,7'sine tanı konulabilecekken %41,2'sinin tanısı konulamayacaktı.

Verilerin analizine göre, tek başına prokalsitonin ile solunum sıkıntısı olan hastalarda enfeksiyon ayırımı yapılabilmesi için güvenle kullanılabilir bir cut off değeri bulunmamıştır.

Lökosit sayısında da solunum sıkıntısı bulunan hastalar içerisinde enfeksiyonu olanlar ile olmayanların ayırt edilmesi için Roc-curve analizinde cut off değeri $12,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak belirlenmiştir, bu cut off değerinin tanıdaki duyarlılığı %54, spesifitesi %57,1 saptanmıştır. Lökosit sayısı için günümüzde neonatal sepsis tanısında yeterli olmadığı çalışmalarda belirtilmektedir. Tam kan sayımının sepsis tanısındaki yerinin değerlendirildiği, 160 bin yenidoğanın verilerini içeren çok merkezli bir meta-analizde daha çok düşük lökosit sayısı ve yüksek immatür/total nötrofil oranı ile enfeksiyon ilişkisi görülmüş; ancak neonatal sepsisi dışlayacak kadar yüksek duyarlılığı olmadığı belirtilmiştir (88). Bu nedenle lökosit sayısı $12,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ için de solunum sıkıntısı olan hastalarda enfeksiyon ayırımı için güvenle kullanılabilir bir cut off değeri olmayacağı görülmektedir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde doğumu takip eden solunum sıkıntısında ilk etapta yenidoğanın geçici takipnesi olarak düşünülen hastalarda klinisyenlerin aklında pnömoni tanısı, her zaman ihtimaller dahilinde bulunur; bu iki tanının ayırımı, hastanın antibiyotik tedavisi alıp almayacağını belirlediği için çok önemlidir. Bu nedenle analizlerimizde YGT ve pnömoni hastalarının karşılaştırmasına ayrıca yer verdik. Analizlere göre hiçbir tetkik ile bu iki tanının sonuçlarında anlamlı bir farklılık gözlemleyemedik; bu durumda YGT hastalarında pnömoni hastalarında olduğu kadar akut faz belirteçlerinin yükselebildiğini gözlemledik.

İlk 24 saat içerisinde prokalsitoninin fizyolojik yükselebileceği, YGT hastalarında ilk 24 saat tetkiklerinde 24 saat sonrasında tetkik edilenlere göre CRP ve prokalsitonin düzeylerinin düşük olduğu ve pnömoni hastalarında tetkik edilme zamanına göre prokalsitoninde farklılık bulunmaksızın ilk 24 saatte de düzeylerinin yüksek görülebilmesi nedeniyle YGT ve pnömoni hastalarını ayrıca ilk 24 saatte tetkik edilenler olarak alt grupta analiz ettik; bu analizle de hiçbir tetkik ile aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptayamadık.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakıldığında retrospektif bir çalışma olup kültür pozitif kanıtlanmış sepsis hastası az sayıdaydı, hasta klinik izlemleri ve tedavileri incelenerek hastaların nihai tanıları belirlendi ve analizler bu tanıların üzerinde yapıldı. Hasta grubunun neredeyse tamamı erken neonatal sepsis hastalarından oluşmaktaydı ve enfeksiyonu olup solunum sıkıntısı bulunmayan İYE-menenjit-omfalit gibi geç dönemde enfeksiyon tanısı alan hasta sayısının az olduğu görüldü. Bu grubun az sayıda olmasını, bu çalışmanın amacının, özellikle erken dönemde ortaya çıkan yenidoğanın solunum sıkıntısında enfeksiyon olup olmadığını elimizdeki enfeksiyon belirteçleri ile ayırt edip

edemeyeceğimizi anlamak olması nedeniyle sadece yaşamının ilk beş günü içerisinde tetkik edilen hastaların çalışmaya alınmış olması ile açıklayabiliriz.

Sonuç olarak solunum sıkıntısı bulunan hastalarda özellikle erken neonatal sepsisin ayırımında tetkik sonuçlarını etkileyebilecek birçok faktör bulunması nedeniyle zorluklar bulunmaktadır. Solunum sıkıntısı bulunan hastalarda prokalsitonin düzeyleri arttığı için tetkik sonuçları ile enfeksiyon ayırımı, verilerimize göre tam anlamıyla yapılamamaktadır. Özellikle solunum sıkıntısı nedeniyle tetkik edilen hastalarda yenidoğanın geçici takipnesi ile pnömoniyi prokalsitonin ve diğer enfeksiyon belirteçleri ile tam anlamıyla ayırt edemediğimizi gördük. Günümüzde sepsis araştırması için bu tetkiklerin kullanılması gereklidir ancak sepsis için bu tetkik sonuçları ile hastaları değerlendirirken solunum sıkıntısı gibi tetkik düzeylerine etki edebilecek ek faktörlerin de mutlaka göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. 1 Ocak 2017 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında doğmuş, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmış ve enfeksiyon amacıyla tetkik edilmiş olan 436 hasta ile bu çalışma gerçekleştirilmiştir.
2. Çalışmada yer alan hastaların gebelik haftası ortalaması ve standart sapması $35,6 \pm 3,4$ hafta, doğum ağırlığı ortalaması ve standart sapması 2608 ± 787 gram olarak görüldü. Hastaların 232'si (%53,2) prematüre hastalardan oluşurken 204'ü (%46,8) term hastalardan oluşmaktaydı.
3. Gebelik haftalarına göre hasta sayıları incelendiğinde, gebelik haftalarının hastalarda geniş spektrumda dağılım gösterdiği görüldü. Buna göre $\leq 32^6$ haftada doğan 76 (%17,4), 33^0 ile 36^6 hafta arasında doğan 156 (%35,8) ve $\geq 37^0$ haftada-term doğan 204 (%46,8) hasta bulunuyordu (Tablo 4.2).
4. Hastaların tetkik edilme nedenlerine bakıldığında 67'sinin (%15,4) gebelik dönemindeki enfeksiyon şüphesi nedeniyle, 306'sının (%70,2) bebekteki klinik sepsis bulguları nedeniyle, 60'ının (%13,8) klinik sepsis bulguları ve gebelik döneminde annede bulunan enfeksiyon şüphesi nedeniyle tetkik edildiği görüldü (Şekil 4.1).
5. Klinik sepsis bulguları içerisinde solunum sıkıntısı, %69,3 oranıyla en sık rastlanan bulgu olarak görüldü (Tablo 4.4).
6. Sepsis varlığı açısından hastalar incelendiğinde 436 hastanın 62'sinde (%14,2) kültür negatif klinik sepsis, 12'sinde (%2,8) kültür pozitif sepsis görülmüştü. Sepsis olarak tanımlanan 74 hastanın 72'si (%97,3) erken neonatal sepsis tanısı alırken 2'si (%2,7) geç neonatal sepsis tanısı almıştı (Tablo 4.5).
7. Hastaların nihai tanıları incelendiğinde 165 (%37,8) hastanın sağlıklı olduğu görüldü. Tanı koyulan hastalardan 119'unun (%27,3) yenidoğanın geçici takipnesi, 72'sinin (%16,5) respiratuvar distres sendromu, 63'ünün (%14,5) pnömoni, 8'inin (%1,8) omfalit, 7'sinin (%1,6) idrar yolu enfeksiyonu ve 2'sinin (%0,5) menenjit olduğu görüldü.
8. Hastaların tanıları, enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunup bulunmamasına göre dört ana grupta sınıflandırıldı. Buna göre birinci grupta %37,8 ile enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan kontrol grubu hastaları (a), ikinci grupta %43,8 ile enfeksiyon bulunmaksızın solunum sıkıntısı bulunan YGT-RDS (b) hastaları, üçüncü grupta %3,9 ile solunum sıkıntısı bulunmaksızın enfeksiyon bulunan İYE-menjenjit-omfalit (c) hastaları ve dördüncü grupta %14,5 ile enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunan pnömoni (d) hastaları bulunmaktaydı (Tablo 4.6).

9. Oluşturulan dört grubun tetkik sonuçları, birbirlerine göre karşılaştırıldığında CRP sonuçlarında dört ana grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.6).
10. Dörtlü grup analizinde prokalsitonin düzeylerine bakıldığında, enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan kontrol grubundaki (a) hastaların prokalsitonin sonuçlarının enfeksiyon bulunmaksızın solunum sıkıntısı bulunan YGT-RDS (b) grubu ve pnömoni (d) gruplarındaki hastaların prokalsitonin sonuçlarına göre belirgin düşük olduğu görüldü; YGT-RDS (b) grubu ve pnömoni (d) grubu arasında prokalsitonin sonuçlarında anlamlı farklılık görülmedi ($p^{ab}<0,001$, $p^{ad}<0,001$) (Tablo 4.6).
11. Dörtlü grup analizinde lökosit sayısına bakıldığında, kontrol (a) grubundaki lökosit sayısının enfeksiyon bulunmaksızın solunum sıkıntısı bulunan YGT-RDS (b) ve solunum sıkıntısı bulunmaksızın enfeksiyon bulunan (c) gruplarındaki lökosit sayısına göre belirgin yüksek olduğu görüldü; pnömoni (d) grubu ile aralarında belirgin farklılık görülmemişti ($p^{ab}<0,001$, $p^{ac}<0,001$) (Tablo 4.6).
12. İmmatür/total nötrofil oranına göre bu dört grubun tetkik sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.6).
13. Solunum sıkıntısı bulunmaksızın enfeksiyon bulunanlar (c) grubunu; idrar yolu enfeksiyonu, menenjit ve omfalit tanıları oluşturmaktaydı. Bu grup içerisinde 17 hasta yer aldı ve 2'si menenjit tanısıyla geç neonatal sepsis olarak değerlendirildi. Diğer gruplara göre belirgin az hasta sayısı bulunan bu grubun analizinde CRP ve I/T oranı için diğer gruplara göre anlamlı farklılık saptanmamışken prokalsitonin ve lökosit sayısı için diğer gruplara göre düzeyleri belirgin olarak düşük saptandı (Tablo 4.6).
14. Tetkikler içerisinde özellikle prokalsitoninin yenidoğanın ilk günlerinde fizyolojik süreç gereği normal olarak yüksek saptanabileceği bilinmektedir. Bu nedenle hastalar, ilk 24 saatte tetkik edilenler ile 24. saat ve sonrasında tetkik edilenler olarak iki gruba ayrılarak tetkik sonuçları ayrıca incelendi. İlk 24 saatte tetkik edilen 270 (%61,9) hasta bulunurken, 24. saat ve sonrasında tetkik edilen 166 (%38,1) hasta bulunmaktaydı.
15. İlk 24 saatte tetkik edilenler ile 24. saat ve sonrasında tetkik edilenlerde YGT-RDS (b) grubundaki hastalarda prokalsitonin ve CRP düzeylerinde anlamlı farklılık mevcut olup 24. saat ve sonrasında tetkik edilenlerde prokalsitonin ve CRP tetkik sonuçlarının daha yüksek olduğu görüldü (Her ikisi içinde de $p<0,001$) (Tablo 4.7).
16. Pnömoni hastalarında CRP tetkik sonucunun 24. saat ve sonrasında tetkik edilenlerde daha yüksek olduğu görüldü. (CRP'de $p=0,010$) (Tablo 4.7).
17. Enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan kontrol grubunda prokalsitonin ve CRP düzeylerinin, 24. saat ve sonrasında tetkik edilenlerde ilk 24 saatte tetkik

- edilenlere göre daha yüksek olduğu görüldü (CRP'de $p<0,001$) (Prokalsitonin'de $p=0,033$) (Tablo 4.7).
18. İlk 24 saatte tetkik edilenler ile 24. saat ve sonrasında tetkik edilen hastalarda, dörtlü gruplara göre hastaların tetkik sonuçları karşılaştırıldığında bu ayırım ile tetkik sonuçları arasında ilişkilerin belirgin fark yaratmayacağı görüldü. Tablo 4.6'da görülen sonuçlarla buradaki sonuçların benzer olduğu görüldü. Yalnızca I/T oranında ilk 24 saat içerisinde tetkik edilenlerde pnömoni (d) grubuna göre kontrol grubu (a) ve YGT-RDS (b) grubunun I/T oranlarının daha düşük olduğu görüldü ($p^{ad}=0,002$, $p^{bd}=0,016$) (Tablo 4.8).
 19. Gebelik haftalarına göre hastaların tanıları ve tetkik sonuçları incelendiğinde YGT hastalarında CRP düzeylerinin gebelik haftası ile birlikte yükseldiği görüldü ($p=0,039$) (Tablo 4.10).
 20. RDS ve pnömoni hastalarında gebelik haftalarına göre prokalsitonin ve CRP düzeylerinde anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.11).
 21. Enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan kontrol grubunda CRP ve prokalsitonin düzeylerinin gebelik haftasının artışıyla yükseldiği gözlemlendi (Her ikisi içinde de $p<0,001$) (Tablo 4.11).
 22. Doğum haftası, doğum ağırlığı ve tetkik sonuçları birlikte Spearman korelasyon analizinde değerlendirildi. Buna göre doğum haftası ile CRP arasında düşük düzeyde pozitif anlamlı korelasyon görüldü; doğum haftası arttıkça CRP düzeyleri de analize göre yükselmekteydi. Prokalsitonin ile doğum haftası arasında korelasyon ilişkisi görülmedi. Lökosit sayısı ile doğum haftası arasında orta düzeyde pozitif anlamlı korelasyon görüldü; buna göre doğum haftası arttıkça lökosit sayıları da artmaktaydı (Tablo 4.12).
 23. Tetkik sonuçlarının birbirleriyle korelasyonunda yalnızca prokalsitonin ile diğer tetkikler arasında düşük düzeyde pozitif anlamlı korelasyon görüldü. Prokalsitonin haricindeki tetkiklerde birbirleri arasında korelasyon ilişkisi bulunamamıştı (Tablo 4.12).
 24. Solunum sıkıntısı bulunan hastalarda enfeksiyon varlığı açısından tetkik sonuçlarının değerlendirilmesi için YGT-RDS (b) ile pnömoni (d) grupları arasında ikili grup değerlendirmesi Mann Whitney U testi ile yapıldığında prokalsitonin için tetkik sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü; sonuca göre pnömoni hastalarında prokalsitonin daha yüksekti ($p=0,040$).
 25. Hastanemizde CRP ve prokalsitonin için rutinde kullanılan referans değerleri yerine bu çalışmadaki sonuçlara göre anlamlı olabilecek cut off değerlerinin belirlenmesi planlandı. Solunum sıkıntısı bulunan hastalarda enfeksiyon bulunmayan YGT-RDS hastaları ile enfeksiyonu bulunan pnömoni hastaları arasında Roc-curve analizine göre prokalsitonin 4,8 ng/ml ve lökosit sayısı 12,0

- $10^3/\mu\text{l}$ ile yeni cut off değerleri belirlendi. CRP için de cut off değer 0,3 mg/dl olarak belirlense de analizde istatistiksel anlamlılığı bulunamadı (Tablo 4.13).
26. Solunum sıkıntısı bulunan hastaların enfeksiyondan ayırımında cut off değerleri incelendiğinde, prokalsitonin 4,8 ng/ml için duyarlılık %58,6, özgülük %58,7, pozitif prediktif değer %81,1, negatif prediktif değer %31,9 saptandı. Lökosit sayısı $12,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ için duyarlılık %54,9, özgülük %57,1, pozitif prediktif değer %79,5, negatif prediktif değer %29,5 saptandı (Tablo 4.14).
 27. Belirlenen bu cut off değerlere göre verilerimizdeki hastalar, Ki kare analizinde karşılaştırıldığında CRP için 0,3 mg/dl cut off değeri kullanıldığında YGT-RDS hastalarının %43,2'si ve pnömoni hastalarının %58,7'si 0,3 mg/dl'nin üzerinde saptandı. Bununla birlikte hastanede kullanılan 0,5 mg/dl referans değeri kullanıldığında, YGT-RDS hastalarının %22'si ve pnömoni hastalarının %28,5 kadarının 0,5 mg/dl üzerinde olduğu görölmekteydi (Tablo 4.15).
 28. Ki kare analizinde prokalsitonin için yeni belirlenen 4,8 ng/ml cut off değeri kullanıldığında YGT-RDS hastalarının %41,3'ünün ve pnömoni hastalarının %58,7'sinin 4,8 ng/ml üzerinde olduğu görölmüyordu. Bununla birlikte hastanede kullanılan 0,1 mg/dl referans değeri kullanıldığında, YGT-RDS hastalarının %94,7'sinin ve pnömoni hastalarının %92'sinin 0,1 mg/dl üzerinde olduğu görölmekteydi ancak verilerimizde yalnızca 436 hastanın 33'ünde (%7,6) prokalsitonin 0,1 mg/dl'nin altında olup hastaların %92,4'ünde 0,1 mg/dl'nin üzerindeydi (Tablo 4.15).
 29. Solunum sıkıntısının enfeksiyon bulunmayan hastalardaki tetkik sonuçlarına etkisini incelemek adına YGT ile enfeksiyon ve solunum sıkıntısı bulunmayan hastalar (kontrol grubu) ve RDS ile kontrol grubu hastaları arasında ikili analizler yapıldı. YGT ile kontrol grubu arasında term ve geç preterm hastalarında yapılan analizde tetkik sonuçları arasında CRP ve prokalsitonin düzeylerinde YGT ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı, buna göre YGT'lerde CRP ve prokalsitonin düzeyleri daha yüksek görüldü (**$p < 0,001$**) (Tablo 4.16).
 30. Sadece preterm ve geç preterm bebeklerde RDS ile kontrol grubundaki hastaların tetkik sonuçları analiz edildiğinde RDS'lerin prokalsitonin düzeylerinin kontrol grubundaki hastaların prokalsitonin düzeylerine göre daha yüksek olduğu görüldü (**$p < 0,001$**). Lökosit sayısı için ise kontrol grubundaki sonuçlar, RDS'lere göre daha yüksek idi. (**$p < 0,001$**) (Tablo 4.17).
 31. Yenidoğanda solunum sıkıntısında ayırıcı tanıya giren iki önemli hastalık olan YGT ve pnömoni tanılarında tetkik sonuçları ile aralarında farklılık olup olmadığı incelendi. Analizlere göre hiçbir tetkikle ve belirlenecek cut off değeri ile YGT ve pnömoni hastaları birbirinden ayırt edilemiyordu (Tablo 4.18). Bu analiz, sadece ilk 24 saat içerisinde tetkik edilen hastalarda yapıldığında da sonuçlar benzerdi.

7. KAYNAKLAR

1. Lagae D, Schuler-Barazzoni M, Ungarelli-McEvoy C, Stadelmann Diaw C, Roth-Kleiner M. Respiratory distress in newborn infants in Western Switzerland. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(19):3112-9.
2. Kumar A, Bhat BV. Epidemiology of respiratory distress of newborns. *Indian J Pediatr.* 1996;63(1):93-8.
3. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev.* 2014;35(10):417-28; quiz 29.
4. Memişoğlu A, Özek E, Ana Bölüm 9: Akciğer Hastalıkları, Bölüm 42: Yenidoğanın Geçici Takipnesi," Yurdakök Pediatri Kısım 6: Yenidoğan Hastalıkları", Yiğit Ş, Editör, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, s.259, 2018
5. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Advances in Neonatal Care.* 2021;21(1).
6. Hayes R, Hartnett J, Semova G, Murray C, Murphy K, Carroll L, et al. Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. *Pediatr Res.* 2023;93(5):1141-8.
7. Treatment of Neonatal Sepsis with Intravenous Immune Globulin. *New England Journal of Medicine.* 2011;365(13):1201-11.
8. Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10170):423-33.
9. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan P. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res.* 2022;91(2):337-50.
10. Ochi F, Higaki T, Ohta M, Yamauchi T, Tezuka M, Chisaka T, et al. Procalcitonin as a marker of respiratory disorder in neonates. *Pediatr Int.* 2015;57(2):263-8.
11. Iwai M, Yoshimatsu H, Naramura T, Imamura H, Nakamura T, Sakamoto R, et al. Procalcitonin is associated with postnatal respiratory condition severity in preterm neonate. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(5):1272-81.
12. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):21-47.
13. Sgro M, Shah PS, Campbell D, Tenuta A, Shivananda S, Lee SK. Early-onset neonatal sepsis: rate and organism pattern between 2003 and 2008. *J Perinatol.* 2011;31(12):794-8.
14. Jain VG, Willis KA, Jobe A, Ambalavanan N. Chorioamnionitis and neonatal outcomes. *Pediatr Res.* 2022;91(2):289-96.
15. Roberts DJ, Celi AC, Riley LE, Onderdonk AB, Boyd TK, Johnson LC, et al. Acute histologic chorioamnionitis at term: nearly always noninfectious. *PLoS One.* 2012;7(3):e31819.
16. Arayıcı S, Şimşek GK, Say B, Uraş N, Dilmen U. Koryoamniyonitin Perinatal ve Neonatal Sonuçlar Üzerine Etkisi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi.* 2015;12(2):89-93.
17. Beck C, Gallagher K, Taylor LA, Goldstein JA, Mithal LB, Gernand AD. Chorioamnionitis and Risk for Maternal and Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):1007-22.
18. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(1):11-22.

19. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(16):1005-10.
20. Practice Bulletin No. 160: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol*. 2016;127(1):e39-e51.
21. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol*. 1982;59(5):539-45.
22. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(8):Cd001058.
23. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, et al. Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of *Escherichia coli*, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatr*. 2020;174(7):e200593.
24. Coggins SA, Puopolo KM. Neonatal Group B *Streptococcus* Disease. *Pediatr Rev*. 2024;45(2):63-73.
25. Türk Neonatoloji Derneği. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2023 Güncellemesi. Elde edilme tarihi: 8 Mart 2024. https://neonatology.org.tr/uploads/content/tan%C4%B1-tedavi/1_min.pdf
26. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80.
27. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016;138(6).
28. Flannery DD, Puopolo KM. Neonatal Early-Onset Sepsis. *Neoreviews*. 2022;23(11):756-70.
29. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B *Streptococcal* and *E. coli* disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26.
30. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 Suppl 1(Suppl 1):80-6.
31. Coggins SA, Glaser K. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. *Neoreviews*. 2022;23(11):738-55.
32. Karmila A, Barchia I, Ramandati A, Zhang L. Clinical and bacteriological profile of culture-negative and culture-proven neonatal sepsis in Palembang, Indonesia. *J Infect Dev Ctries*. 2022;16(12):1887-96.
33. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):939-59, viii-ix.
34. Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, Garey KW, Rupp ME, Weinstein MP, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: A Comprehensive Update on the Problem of Blood Culture Contamination and a Discussion of Methods for Addressing the Problem. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33(1).
35. Marks L, de Waal K, Ferguson JK. Time to positive blood culture in early onset neonatal sepsis: A retrospective clinical study and review of the literature. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(9):1371-5.
36. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, et al. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6).

37. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr.* 1979;95(1):89-98.
38. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(12):1646-59.
39. Gandhi P, Kondekar S. A review of the different haematological parameters and biomarkers used for diagnosis of neonatal sepsis. *HEMATOLOGY.* 2019.
40. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(1):16-9.
41. Manzoni P. Hematologic Aspects of Early and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Clin Perinatol.* 2015;42(3):587-95.
42. Wang J, Wang Z, Zhang M, Lou Z, Deng J, Li Q. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(32):e21649.
43. Ellahony DM, El-Mekawy MS, Farag MM. A Study of Red Cell Distribution Width in Neonatal Sepsis. *Pediatr Emerg Care.* 2020;36(8):378-83.
44. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol.* 2021;48(2):215-27.
45. Tillett WS, Francis Jr T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *The Journal of experimental medicine.* 1930;52(4):561.
46. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004;279(47):48487-90.
47. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas A-M. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis—a systematic review. *Infectious diseases.* 2015;47(3):117-24.
48. Brown JVE, Meader N, Wright K, Cleminson J, McGuire W. Assessment of C-Reactive Protein Diagnostic Test Accuracy for Late-Onset Infection in Newborn Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174(3):260-8.
49. Aloisio E, Dolci A, Panteghini M. Procalcitonin: Between evidence and critical issues. *Clin Chim Acta.* 2019;496:7-12.
50. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine.* 2011;37:747-62.
51. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol.* 2019;39(7):893-903.
52. Stocker M, van Herk W, El Helou S, Dutta S, Schuerman F, van den Tooren-de Groot RK, et al. C-Reactive Protein, Procalcitonin, and White Blood Count to Rule Out Neonatal Early-onset Sepsis Within 36 Hours: A Secondary Analysis of the Neonatal Procalcitonin Intervention Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(2):e383-e90.
53. Ruan L, Chen G-Y, Liu Z, Zhao Y, Xu G-Y, Li S-F, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Critical Care.* 2018;22(1):316.
54. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.* 2003;49(1):60-8.
55. Mjelle AB, Guthe HJT, Reigstad H, Bjørke-Monsen AL, Markestad T. Serum concentrations of C-reactive protein in healthy term-born Norwegian infants 48-72 hours after birth. *Acta Paediatr.* 2019;108(5):849-54.

56. Assumma M, Signore F, Pacifico L, Rossi N, Osborn JF, Chiesa C. Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clin Chem*. 2000;46(10):1583-7.
57. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11-12):1053-9.
58. Bölke E, Jehle PM, Trautmann M, Götz I, Krebs B, Steinbach G, et al. Different acute-phase response in newborns and infants undergoing surgery. *Pediatr Res*. 2002;51(3):333-8.
59. Arkader R, Troster EJ, Abellan DM, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, et al. Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(2):160-5.
60. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(1):29-36; quiz -7.
61. Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of newborn. Possible delayed resorption of fluid at birth. *Am J Dis Child*. 1966;111(4):380-5.
62. Alhassen Z, Vali P, Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Recent Advances in Pathophysiology and Management of Transient Tachypnea of Newborn. *J Perinatol*. 2021;41(1):6-16.
63. Keszler M, Carbone MT, Cox C, Schumacher RE. Severe respiratory failure after elective repeat cesarean delivery: a potentially preventable condition leading to extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatrics*. 1992;89 4 Pt 1:670-2.
64. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child*. 1959;97(5, Part 1):517-23.
65. Ainsworth SB. Pathophysiology of neonatal respiratory distress syndrome: implications for early treatment strategies. *Treat Respir Med*. 2005;4(6):423-37.
66. Türk Neonatoloji Derneği. Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi . Elde edilme tarihi: 10 Nisan 2024. https://neonatology.org.tr/uploads/content/tan%C4%B1-tedavi/19_min.pdf
67. Au - Liu J, Au - Copetti R, Au - Sorantin E, Au - Lovrenski J, Au - Rodriguez-Fanjul J, Au - Kurepa D, et al. Protocol and Guidelines for Point-of-Care Lung Ultrasound in Diagnosing Neonatal Pulmonary Diseases Based on International Expert Consensus. *JoVE*. 2019(145):e58990.
68. Sakonidou S, Dhaliwal J. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines--2013 update). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015;100(5):257-9.
69. Nissen MD. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatr Respir Rev*. 2007;8(3):195-203.
70. Wang H, Liddell CA, Coates MM, Mooney MD, Levitz CE, Schumacher AE, et al. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9947):957-79.
71. Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(4):206-13.
72. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.

73. Salsabila K, Toha NMA, Rundjan L, Pattanittum P, Sirikarn P, Rohsiswatmo R, et al. Early-onset neonatal sepsis and antibiotic use in Indonesia: a descriptive, cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2022;22(1):992.
74. Blackburn RM, Muller-Pebody B, Planche T, Johnson A, Hopkins S, Sharland M, et al. Neonatal sepsis – many blood samples, few positive cultures: implications for improving antibiotic prescribing. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2012;97(6):487-8.
75. Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Int J Pediatr*. 2011;2011:712150.
76. Beaumont R, Tang K, Gwee A. The Sensitivity and Specificity of Procalcitonin in Diagnosing Bacterial Sepsis in Neonates. *Hospital Pediatrics*. 2024;14(3):199-208.
77. Stocker M, van Herk W, El Helou S, Dutta S, Fontana MS, Schuerman F, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIIns). *Lancet*. 2017;390(10097):871-81.
78. Zihlmann-Ji J, Braun C, Buettcher M, Hodel M, Lehnick D, Stocker M. Reduction of Duration of Antibiotic Therapy for Suspected Early-Onset Sepsis in Late-Preterm and Term Newborns After Implementation of a Procalcitonin-Guided Algorithm: A Population-Based Study in Central Switzerland. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9.
79. Bianco B, François-Garret B, Butin M, Dalmasso C, Casagrande F, Mokhtari M, et al. Procalcitonin in Preterm Neonates: A Different Threshold and Prolonged Interpretation. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9.
80. Naramura T, Tanaka K, Inoue T, Imamura H, Yoshimatsu H, Mitsubuchi H, et al. New reference ranges of procalcitonin excluding respiratory failure in neonates. *Pediatr Int*. 2020;62(10):1151-7.
81. Liebe H, Lewis S, Loerke C, Golubkova A, Leiva T, Stewart K, et al. A Retrospective Case Control Study Examining Procalcitonin as a Biomarker for Necrotizing Enterocolitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2023;24(5):448-55.
82. K M, Batra P, Faridi MMA, Singh NP. Procalcitonin as Predictor of Bacterial Infection in Meconium Aspiration Syndrome. *Am J Perinatol*. 2018;35(8):769-73.
83. Xu ZE, Mbugi J, Hu Y, Yue W, Hua Z, Wei H. Serum troponin I: a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in term newborns. *Childs Nerv Syst*. 2022;38(2):295-301.
84. Esercan A, Demir İ. Predicting asphyxia in term fetus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2023;43(1):2199064.
85. Tuoni C, Ciantelli M, Morganti R, Violi M, Tamagnini S, Filippi L. Procalcitonin levels in preterm newborns: Reference ranges during the first three days of life. *Front Pediatr*. 2022;10:925788.
86. Yadav P, Agarwal K, Rani A, Dewan R, Chellani H. Procalcitonin levels in maternal serum and cord blood as marker for diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2023;19:100221.
87. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *Lancet*. 2008;371(9607):135-42.
88. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK, Jr., Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):799-802.

EKLER
EK 1
VERİ TOPLAMA FORMU

PRENATAL-NATAL BİLGİLERİ:

Yatış yılı:

Servis:

Cinsiyet: (Kadın/Erkek)

Anne yaşı:

Doğum gebelik haftası: ($\leq 32^6$ Haftada Doğan Bebekler/ 33^0 ile 36^6 Hafta Arasında Doğan Bebekler/ $\geq 37^0$ Haftada Doğan Bebekler)

Doğum ağırlığı: (< 1000 gram doğan bebekler/ $1000-1499$ gram doğan bebekler/ $1500-2499$ gram doğan bebekler/ ≥ 2500 gram doğan bebekler)

Gebelik Haftasına Göre Doğum Ağırlığı: (AGA/SGA/LGA)

APGAR Skoru:

PBV: (Yok/Var)

Doğumun Şekli: (C/S veya Normal Vajinal Doğum)

Son Trimester Enfeksiyon Varlığı: (Yok/Var)

Son Trimester Antibiyotik Kullanımı: (Yok/Var)

Antenatal steroid kullanımı: (Yok/Var)

Koryoamniyonit: (Yok/Var)

EMR: (Yok/Var)

Preklampsi: (Yok/Var)

GDM: (Yok/Var)

Mekonyum aspirasyonu: (Yok/Var)

TETKİK BİLGİLERİ:

Akut faz alınma saati:

Prokalsitonin değeri (ng/ml):

CRP değeri (mg/dl):

Lökosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$):

İmmatür/Total Oranı:

Kan kültürü sonucu: (Üreme Yok/Üreme Var)

İdrar kültürü sonucu: (Üreme Yok/Üreme Var)

BOS kültür sonucu: (Üreme Yok/Üreme Var)

Akciğer grafisi yorumu: (Bulgu yok/Pnömoni/RDS/Pnömotoraks/Yaş Akciğer)

AC USG yorumu: (Normal-A çizgileri/Geçiş zonu/Yaygın B çizgileri/Beyaz AC/Konsolide alan-hepatizasyon)

TETKİK NEDENLERİ:

Akut faz kültür alınma sebebi: (Klinik sepsis bulguları/Gebelik dönemindeki enfeksiyon şüphesi/Klinik sepsis bulgularıyla birlikte gebelik dönemindeki enfeksiyon şüphesi)

Klinik sepsis bulguları: (Solunum sıkıntısı/hipoaktivite/oksijen saturasyonu düşüklüğü/tekrarlayan apne/ateş/emmede azalma/septik görünüm/diğer)

Diğer: (Omfalit şüphesi/Sepsis düşündürebilecek laboratuvar sonuçları/İdrarda piyüri/Hipoglisemi/Selülit bulguları)

Gebelik Dönemindeki Enfeksiyon Şüphesi Nedeniyle Tetkik Edilen Hastalar: (Erken membran rüptürü/Koryoamniyonit/Gebelik döneminde geçirilen enfeksiyonlar/Serklaj işlemi/İkiz kardeşte enfeksiyon)

TANILAR:

Nihai Tanılar: (Enfeksiyon ve Solunum Sıkıntısı Bulunmayanlar(Kontrol Grubu) /Pnömoni/Yenidoğanın Geçici Takipnesi/Respiratuvar Distres Sendromu/İdrar Yolu Enfeksiyonu/Menenjit/ Omfalit)

Sepsis Durumu: (Sepsis yok/Kültür negatif klinik sepsis/Kültür pozitif sepsis)

TEDAVİ BİLGİLERİ:

Antibiyotik almış mı? (Yok/Almış)

Kaçıncı saatinde antibiyotik başlanmış? (<24. saat/≥24-48. saat/≥48. saat)

Antibiyotik genişletilmiş mi? (Hayır/Evet)

Kaç gün antibiyoterapi almış? (0-3.gün/4-6.gün/7-9.gün/≥10.gün)

Solunum sıkıntısı var mı? (Hayır/Evet)

Solunum sıkıntısı başlama saati? (<24. Saat/≥24-48. saat/≥48. saat)

Solunum desteği alıyor mu? (Hayır/Evet)

Solunum desteği tipi: (O₂/High Flow/CPAP/NİMV/İMV)

Solunum desteği artış ihtiyacı oldu mu? (Hayır/Evet)

Solunum desteği artış tipi: (NİMV/İMV)

Solunum sıkıntısı kaç gün sürdü? (0-3.gün/4-5.gün/6-7.gün/≥8.gün)

Süfaktan uygulanmış mı? (Hayır/Evet)

Süfaktan uygulanma zamanı: (<24. Saat/≥24. Saat)

Yatış süresi: (0-3.gün/4-6.gün/7-9.gün/≥10.gün /Exitus)

EK 2. Etik Kurul

Tarih: 11/12/2023 10:32
Sayı: E-16969/337-050.01.04
0000328149



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
05.12.2023	2023/08	2023/08-32
Araştırma Numarası : SBA 23/423		Değerlendirme Tarihi : 05.12.2023

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Şule YİĞİT'in sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Erdiñç TÜRKER'in uzmanlık tezi olan, SBA 23/423 kayıt numaralı "*Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Yenidoğan Sepsisi Tanısı Alan Hastalar ile Enfeksiyon Kaynaklı Olmayan Solunum Sıkıntısı ile İzlenen Hastaların Prokalsitonin ve Diğer Enfeksiyon Belirteçlerinin Karşılaştırmalı İncelemesi*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2017 – 20 Kasım 2023 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 06 Aralık 2023 – 06 Aralık 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTIK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten İŞIK
KOÇ
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Melike
Hacer ÖZKAN
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi