



Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi

Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections - diagnosis and treatment

Mehmet Satar¹, Ayşe Engin Arısoy², İstemi Han Çelik³

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Adana, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

³Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Satar M, Engin Arısoy A, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections - diagnosis and treatment. Turk Pediatri Ars 2018; 53(Suppl 1): S88-S100.

Öz

Yenidoğan enfeksiyonları gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere yaşamın ilk ayı içerisinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yenidoğan alanında yaşanan gelişmelere rağmen özgül belirti ve bulgularının olmaması, tanı koyacak mükemmel bir belirtecin bulunmaması ve yenidoğan dönemine ait enfeksiyon dışı klinik tablolar ile karışabilmesi nedeniyle klinik önemi devam etmektedir. Klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilerek tanı konulmaktadır. Enfeksiyon düşündürülen belirti ve bulguların olduğu bebekte kültür örnekleri alınır alınmaz belirti ve bulguların başlama zamanı, etkenin edinildiği ortam ve varsa enfeksiyon odağına ilişkin bilgiler temelinde, olası etkenler ya da riskler ile olası antibiyotik duyarlılığına göre ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı ve kültür sonuçları, klinik izlem ve gerektiğinde tekrarlanan laboratuvar tetkikleri ışığında tedavi değişikliği planlanmalıdır. Enfeksiyonların önlenmesi için intrapartum profilaksi, el yıkama, girişimlerde aseptik tekniklerin kullanılması, yoğun bakım biriminin uygun düzenlenmesi, izolasyon önlemleri ve özellikle anne sütü kullanımı önem taşımaktadır. Tanı ve tedavi protokollerinin kullanımı başarıyı artırmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Menenjit, sepsis, yenidoğan enfeksiyonları, yenidoğan enfeksiyonları tanısı yöntemleri, yenidoğan enfeksiyonları tedavisi

Abstract

Neonatal infections are a major cause of morbidity and mortality in the first month of life, especially in developing countries. Despite advances in neonatology, neonatal infections still have clinical importance because of nonspecific signs and symptoms, no perfect diagnostic marker, and interference with non-infectious diseases of newborns. Diagnosis is typically made by clinical and laboratory findings. Empiric antibiotic therapy should be started in a newborn with signs and symptoms of infection after cultures are taken according to the time of the signs and symptoms, risk factors, admission from community or hospital, focus of infection, and antibiotic susceptibility estimation. Treatment should be continued according to clinical findings and culture results. Intrapartum antibiotic prophylaxis, proper hand washing, aseptic techniques for invasive procedures, appropriate neonatal intensive care unit design, isolation procedures, and especially breast milk use are needed to prevent infections. The use of diagnosis and treatment protocols increases clinical success.

Keywords: Diagnosis of neonatal infections, meningitis, neonatal infections, sepsis, treatment of neonatal infections

Giriş

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik işaret ve bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur. Yenidoğan alanında yaşanan gelişmelere rağmen hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Sepsise ait özgül bulguların olmaması ve ye-

nidoğan döneminde sık karşılaşılan enfeksiyon dışı klinik durumların da benzer bulgulara sahip olması tanının erken konularak hızlı bir şekilde tedavi başlanmasını zorlaştırmaktadır.

Sepsis tanısı klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konur. Tanı koyduracak mükemmel bir belirteç bulunmamaktadır. Sepsis

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Mehmet Satar E-posta / E-mail: msatar@cu.edu.tr

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01809

olan bebeklerin hızlı bir şekilde tanı almasının yanı sıra sepsis olmayan bebeklerin gereksiz tedavi alması önlenmelidir.

Bu rehberin amacı, ülkemizde yenidoğan sepsisi tanı, tedavisi, kısa ve uzun süreli izlemi ve korunması ile ilgili olarak güncel ve kanıta dayalı tıbbi bilimsel veriler temel alınarak ortak ve standart bir görüş ve bakım birliği oluşturmaktır.

Genel bilgiler

Dünyada ve ülkemizde yenidoğan sepsisinin epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde daha düşük olmak üzere yenidoğan sepsisi sıklığı 1 000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmektedir (1). Erken başlangıçlı sepsis 2 500 g üstünde 0,57 iken 401-1 500 g arasında 10,96 olarak bildirilmiştir (2). Geç başlangıçlı sepsis sıklığı ise 501-750 g arasında %51,2, 1 500 g altı bebeklerde %15-25 arasında saptanırken 2 500 g üzerinde %1,6 olarak bildirilmiştir (3).

Ülkemizde ise geç başlangıçlı sepsis sıklığı %6,4-14,1, mortalite %0-75 arasında bildirilmiştir (4, 5). Mortalite oranı son yıllarda %30-40'lardan %5-10'lara inmiştir (6). Prematüre bebeklerde mortalite daha yüksek oranlara çıkabilmektedir.

Tanımlar

Kanıtlanmış sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin gösterildiği hastalar

Klinik sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği hastalar

Şüpheli Sepsis: Bir bebekte risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündürülen bulguların görülmesi

Erken başlangıçlı sepsis: Yaşamın ilk üç gününde (<72 saat) saptanan sepsis

Geç başlangıçlı sepsis: Yaşamın 4-30. günlerinde tanı alan sepsis

Çok geç başlangıçlı sepsis: Otuzuncu günden taburcu olana kadar geçen sürede tanı alan sepsis

Yenidoğan sepsisinin risk etmenleri

Prematüre bebeklerde term bebeklere göre sepsis sıklığı 3-10 kat daha fazladır. Erken membran rüptürü (>18 saat) ve korioamniyonit varlığında erken başlangıçlı sepsis riski %1-3'tür yani risk 10 kat artmıştır (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde annede rektal, vajinal grup B streptokok (GBS) kolonizasyonu %15-40 arasında bildirilirken ülkemizde %2-10,6 arasında saptanmıştır (8).

Fetal distres, düşük APGAR skoru ve canlandırma, çoğul gebelik erken başlangıçlı sepsis; sık kan alınması, entübasyon, mekanik ventilasyon, kateter/sonda takılması gibi invaziv girişimler, yetersiz anne sütü, uzun süre parenteral beslenme, mide asiditesinin azaltılması, cerrahi girişim gereksinimi özellikle geç başlangıçlı sepsis riskini artırmaktadır.

Etken mikroorganizmalar

Erken başlangıçlı sepsis'te en sık rastlanan etkenler GBS ve *Esheria coli* (*E. coli*)'dir. Olguların %43-58'inde GBS, %18-29'unda *E. coli* etkindir (9). Daha az sıklıkla *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), diğer gram negatif enterik basiller ve stafilokoklar etkindir. Term bebeklerde GBS (%73), preterm bebeklerde ise *E. coli* (%81) daha sıktır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde rutin olarak tarama ve intrapartum antibiyotik profilaksisi başladıktan sonra GBS sıklığı azalırken bazı çalışmalarda özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde *E. coli* sıklığında artış bildirilmektedir (10).

Geç başlangıçlı sepsiste gelişmiş ülkelerde başta *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) olmak üzere koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) %53,2-77,9 oranında en sık görülen etken iken *E. coli*, klebsiella, pseudomonas türleri gibi gram negatif basillerin ön planda olduğu ülke ve klinikler vardır (3). *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve kandida türleri diğer etkenler arasındadır.

Yenidoğan sepsisinde klinik bulgular

Erken başlangıçlı sepsiste belirti ve bulgular bebeklerin çoğunda ilk 24 saat, hemen hepsinde (%90) ilk 48 saat içinde ortaya çıkar. Erken başlangıçlı sepsiste genellikle birden çok organ ya da sistem tutulurken, geç sepsiste tutulum çok sistemli ya da pnömoni, artrit, osteomyelit gibi tek odaklı olabilir (11) (Tablo 1).

Yenidoğan sepsisinde sistem bulguları arasında; solunum sisteminde apne, inleme, solunum sayısının artması, burun kanadı solunumu, çekilme, siyanoz, em-

Tablo 1. Yenidoğan sepsisinin özellikleri

	Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi Yaşamın ilk üç günü	Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi 4-30. gün	Çok geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi
Risk etmenleri	Sıklıkla var	Genellikle yok	Değişken
Geçiş yolu	Vertikal, genellikle anne genital kanalından	Vertikal ya da postnatal çevreden	Çevreden
Klinik özellikler	Fulminan seyirli, çoklu organ tutulumlu	Sinsi ya da akut, Fokal enfeksiyon Menenjit sık	Sinsi
Ölüm	% 5-20	% 5	Düşük
Etkenler	GBS <i>E. Coli</i> Viridan streptokoklar Enterokoklar Koagülaz negatif staf. <i>S. aureus</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Klebsiella</i>	Koagülaz negatif stafilokok <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> <i>E. coli</i> Enterokoklar <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i> GBS <i>L. monocytogenes</i>	Koagülaz negatif stafilokok <i>S. aureus</i> <i>Candida</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i>

GBS: grup B streptokok

meme; dolaşım sisteminde taşikardi ya da bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolum süresinde uzama; sindirim sisteminde beslenme intoleransı, kusma, distansiyon, ishal, sarılık, hepatomegali, nekrotizan enterokolit (NEK); kan sisteminde peteşi, purpura, sarılık, kanama; deri bulguları arasında püstül, apse, omfalit, kutis marmaratus, sklerema; merkezi sinir sistemine ait huzursuzluk, emme, hipoaktivite, uykuya eğilim, tonus azalması, nöbet ve ısı düzensizliği görülmektedir.

Ayırıcı tanıda, yenidoğanın geçici takipnesi, apne, mekonyum aspirasyonu, aspirasyon pnömonisi, respiratuvar distres sendromu (RDS), patent duktus arteriozus, NEK, hipoksik iskemik ensefalopati, ventrikül içi kanama, konjenital kalp hastalıkları, hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik sorunlar ve doğumsal metabolik hastalıklar gibi yenidoğan dönemine özgü sorunlar düşünülmelidir.

Yenidoğan sepsisinde laboratuvar bulguları

Sepsis tanısı için altın standart kan kültüründe etkenin üretilmesidir. Sepsis tanısını birkaç saat içerisinde koyduracak yöntemler üzerinde çalışılmaktadır, ancak hâlâ duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek testler bulunamamıştır. Birden fazla testin birlikte kullanılması tanıda yardımcıdır.

Kan kültürü: Üremelerin büyük çoğunluğu (%90) ilk 48 saat içinde olur (11). Kan kültürünün duyarlılığı %50-80'dir. Pozitif kan kültürü tanı koydururken negatif kan kültürü sepsisi dışlamaz. Uygun şartlarda alınmaz ise bulaş riski yüksektir. Kültürde üreme olmaması alınan kan miktarının az olması (<1 mL), kültür örnekleri alınmadan antibiyotik başlanması, annenin antibiyotik kullanması, kandaki bakteri yoğunluğunun düşük olması, aralıklı ve kısa süreli bakteriyemiye bağlı olabilir.

Beyin omurilik sıvısı kültürü: Sepsis belirtileri nedeni ile antibiyotik başlanan her bebekte tedavi öncesinde ve daha önce yapılmamış kan kültüründe üreme olan bebekler ile antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan bebeklerde lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır (12). Risk etmeni nedeniyle doğumdan sonra antibiyotik tedavisi başlanan sepsis belirtisi olmayan bebekler, genel durumu LP yapılmasına uygun olmayan bebekler, trombositopenisi, ponksiyon yapılacak bölgede cilt bütünlüğü bozuk olan ve meningomyelose kesesi bulunan bebeklere LP yapılması önerilmemektedir.

İdrar kültürü: Erken sepsisli bebeklerde idrar kültürü pozitifliği düşük olduğundan rutin olarak idrar kültürü alınması önerilmez. Geç başlangıçlı sepsiste idrar

yolu kaynak olarak daha sık görüldüğü için üretral kateterizasyon ya da suprapubik mesane aspirasyonu ile idrar örneği alınmalıdır (13).

Trakeal aspirat kültürü: Ventilator ilişkili pnömoni düşünülen hastalarda ya da sekresyon miktarı ve özelliğinde değişiklik olduğunda alınmalıdır. Kolonizasyon ile enfeksiyonu ayırt etmek zor olabilir. Tanısal değeri düşüktür (1).

Beyaz küre sayımı: Beyaz küre sayısının sepsis için pozitif belirleyici değeri çok azdır. Kanıtlanmış sepsis olgularının %50'sinde normal aralıktadır (12). Annedeki ateş, hipertansiyon, preeklampsi, doğum şekli, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, intraventriküler kanama, pnömotoraks, hemolitik hastalık, retikülositoz, nöbet ve hatta uzamış ağlama lökosit ve nötrofil sayısında değişikliğe neden olabilir. İlk 24 saat için 6 000-30 000/mm³ arasındayken daha sonra 5 000-20 000/mm³ arasındadır. Nötropeni varlığı nötrofiliden daha değerlidir. Tablo 2'de gebelik haftası ve postnatal yaşa göre nötrofil sayısı değişimi görülmektedir (14). İmmatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı (İ/T oranı) yenidoğan sepsisi için en duyarlı göstergedir. İ/T oranının özellikle negatif öngörülse doğruluğu yüksektir. Normal değeri doğumda 0,16 iken 60. saatte 0,12'ye düşer; >0,2 olması sepsis için anlamlıdır (14).

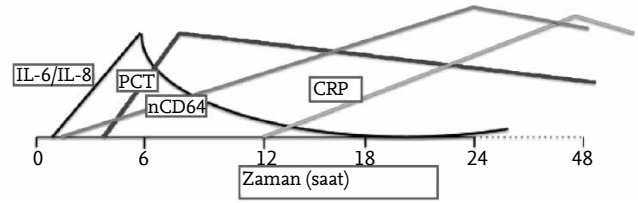
Trombosit sayımı: Düşük trombosit sayısı sepsisin özgül olmayan geç belirticidir. Bakteriyel enfeksiyonu olan bebeklerin %50'nde trombosit sayısı 100 000/mm³ altındadır (15).

C-reaktif protein (CRP): Enfeksiyon başlangıcından 4-18 saat sonra ölçülür düzeye erişir ve 8-60 saatte pik yapar. Serum yarılanma ömrü 24-48 saattir. Tedaviye yanıt olarak 5-10 günde normale iner ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılır. Yenidoğanda normal konsantrasyonu 1 mg/dL altındadır. Annede ateş, erken membran rüptürü (EMR), zor doğum, perinatal asfiksi, geçirilmiş cerrahi, steroid kullanımı gibi durumlardan etkilenebilir. Bu durum göz önüne alınmalıdır. On iki-24 saat aralıklı ölçümlerde CRP artışının görülmesi, enfeksiyon tanısında yardımcıdır (16). Normal değerlerin erken sepsis için negatif öngörülse değeri %99,7'dir. Seri bakılan CRP negative ise sepsis tanısı dışlanır.

Prokalsitonin (PCT): Doğum sonrası 24. saatte pik değerine ulaşır (ortalama 1,5-2,5 ng/mL), postnatal 48-72.

Tablo 2. Gestasyon haftası ve postnatal yaşa göre nötrofil sayısı

	Doğumda	6-8 saat
>36 hafta	3 500/mm ³	7 500/mm ³
28-36 hafta	1 000/mm ³	1 500/mm ³
<28 hafta	500/mm ³	1 000/mm ³



Şekil 1. İL-6, IL-8, CRP, PCT ve nCD64'ün sepsis başlangıcında itibaren zamansal değişimleri

CRP: c-reaktif protein; PCT: prokalsitonin

saatte 0,5 ng/mL'nin altına düşer. Endotoksinle karşılaşma sonrası 2-4 saat içinde yükselmeye başlar, 6-8. saatlerde pik yapar ve en az 24 saat o düzeyde kalır. Yetmiş ikinci saatten sonra 2-2,5 ng/mL üzerinde olması enfeksiyon düşündürmelidir (17). Doğum sonrası artması, preeklampsi, koriyoamniyonit, doğum asfiksisi, kafa içi kanama ve hipoksida de artabilmesi tanısal kullanımını sınırlamaktadır.

İnterlökin-6 (IL-6): Bakteri yapılarıyla karşılaşma sonrasında hızla, CRP'den önce yükselir, antibiyotik tedavisine başlanıp inflamatuvar cevap azaldıkça da yine hızla, genellikle 24 saatte normale döner. Yüksek negatif öngörülse sahiptir. Eşik değeri 10-500 pg/mL aralığında bildirilmiştir. Şekil 1'de IL-6-8, CRP, PCT ve hücre yüzey belirteci CD64'ün zamansal değişimleri görülmektedir (18).

Erken başlangıçlı sepsis öngörüsü için sıklıkla, gestasyon haftası, EMR ve intrapartum antibiyotik uygulaması bilgilerini kullanan skorlama sistemleri vardır (19). Klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte kullanıldığı Töllner, European Medicines Agency (EMA, Tablo 3) gibi skorlamalar tanı için yararlıdır. Bir bebekte lökopeni, nötropeni, İ/T nötrofil >0,2, CRP >1,0 mg/dL, PCT >2 ng/mL, trombosit sayısı < 100 000/mm³ olması sepsis tanısı için anlamlıdır.

ÖNERİLER

Belirti ve bulguları nedeniyle sepsis şüphesi ile değerlendirilen bir yenidoğanda, tam kan sayımı, CRP, kan kültürü istenmeli, LP yapılmalı, solunum sorunu varsa akciğer filmi çekilmeli ve tedavisi başlatılmalıdır (Şekil 2).

Tablo 3. EMA sepsis skorlaması

EMA sepsis skorlaması

Klinik bulgular

Vücut ısısı: >38,5 °C ya da <36 °C'den az olması ya da ısı düzensizliği

Solunumsal: apne, takipne Artmış oksijen ve ventilasyon gereksinimi

Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi ya da ritim düzensizliği

Gastrointestinal: Beslenme intoleransı

İdrar <1 mL/kg/saat

Emmede azalma

Hipotansiyon

Abdominal distansiyon

Bozulmuş periferik perfüzyon

Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi

Spesifik olmayan: İrritabilite

Sklerem

Letarji

Hipotonisite

Laboratuvar bulguları

Lökosit sayısı: <4 000/ mm³ ya da >20 000/ mm³

İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0,2

Trombosit sayısı: <100 000/ mm³

CRP >15mg/L (1,5 mg/dL) ya da prokalsitonin ≥2 ng/mL

Kan şekeri izlemi (en az iki kez):

Hiperglisemi (>180 mg/dL ya da 10 mMol/L) ya da

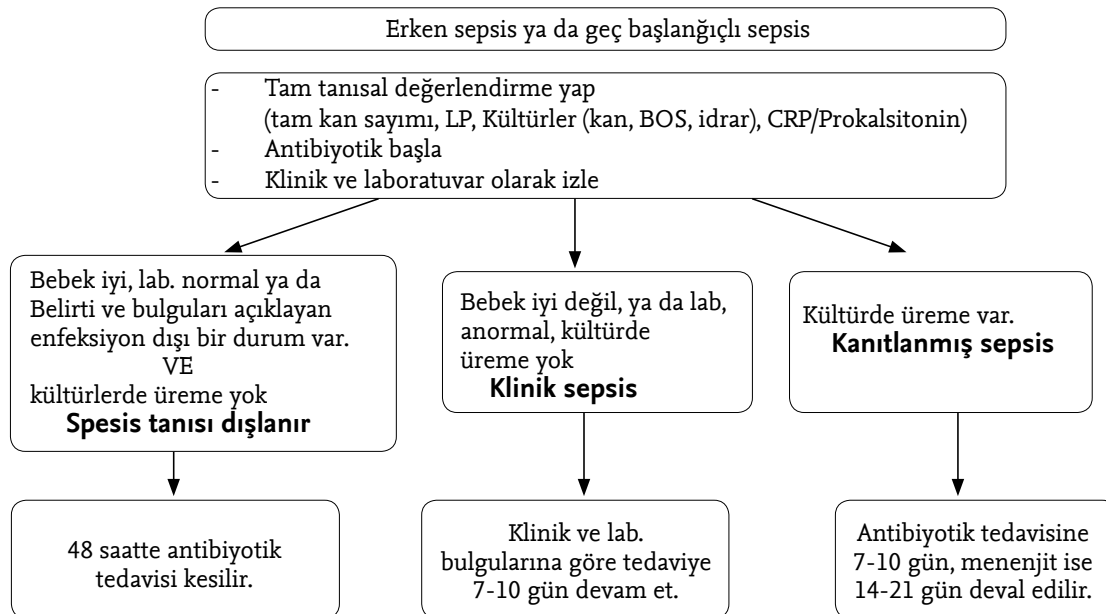
Hipoglisemi (<45 mg/dL ya da 2,5 mMol/L)

Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L ya da serum laktat >2 mMol/L

Altı klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir.

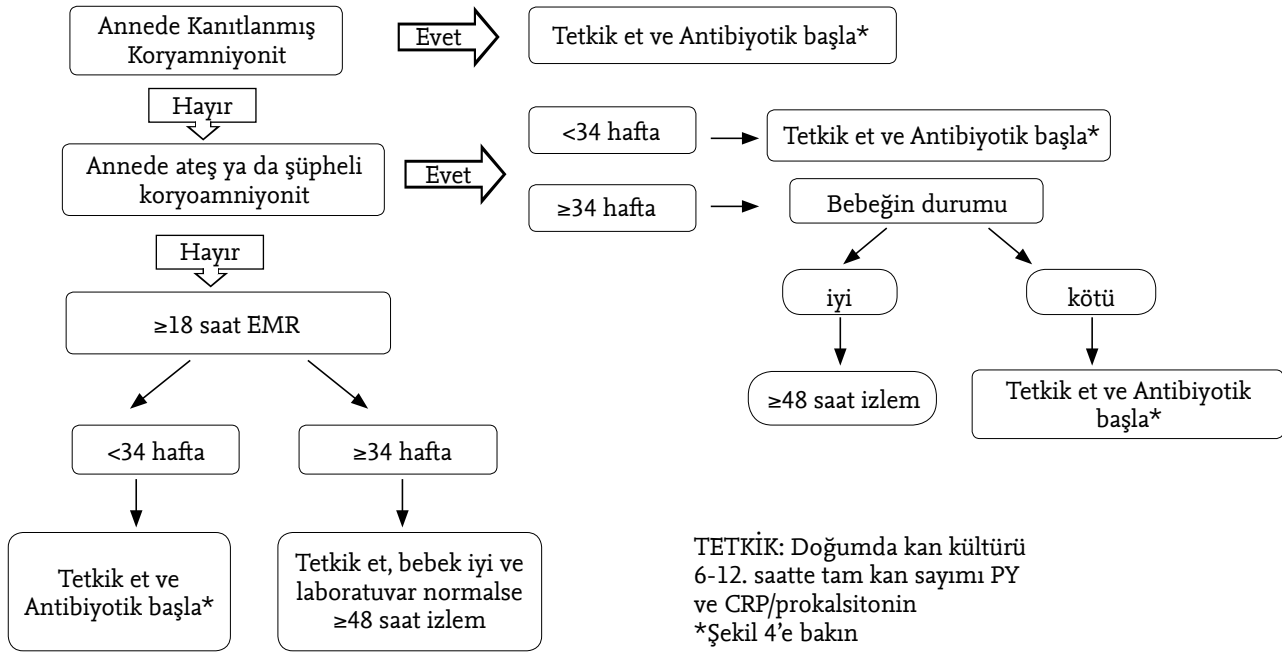
Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir.

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



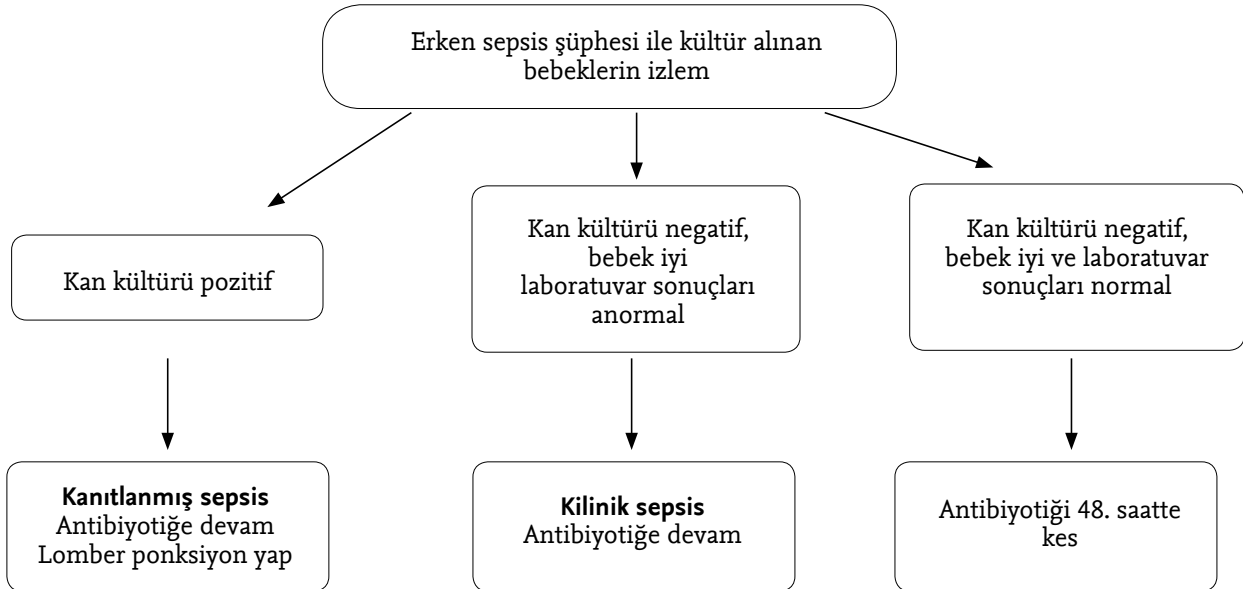
Şekil 2. Sepsis için klinik belirtisi olan bebeğe yaklaşım (erken ya da geç sepsis için)

BOS: beyin omurilik sıvısı; CRP: C-reaktif protein; LP: lomber ponksiyon



Şekil 3. Belirtisi olmayan, erken sepsis risk etmeni bulunan bebeğe yaklaşım

CRP: c-reaktif protein, EMR: erken membran rüptürü



Şekil 4. Belirtisi olmayan ancak sepsis risk etmeni olan ve antibiyotik tedavisine başlanan bebeğin izlemi

Sepsis için başlıca risk etmenlerinden olan koryoamniyonit, GBS için intrapartum antibiyotik profilaksisi, prematürite ve EMR varlığına göre tanı ve tedavi yaklaşımları Şekil 3'te görülmektedir. Antibiyotik başlanan bir bebekte lökosit, nötrofil, İ/T oranı, LP, CRP ve PCT değerlendirmeleri normal, 24 saatlik izlemede sepsis düşündürülen belirti ve bulgular yatışıyor, tekrarlanan akut faz reaktanlarının negatif olması

ya da izlemede belirti ve bulguları açıklayacak enfeksiyon dışı bir durum saptanır ve kültürlerde üreme yoksa, sepsis olasılığı düşüktür. Bu bebekte başlanmış olan antibiyotik tedavisine 48 saatin sonunda son verilir. Öte yandan, laboratuvar ve klinik seyir sepsisle uyumlu ya da kültürde üreme varsa antibiyotik tedavisi 7-10 güne, menenjit de varsa 14-21 güne tamamlanır (Şekil 4).

Tedavi

Erken sepsiste antibiyotik tedavisi

Ampirik tedavide ampisilin ya da penisilin G ve bir aminoglikozit (öncelikle gentamisin) kullanılmalıdır. Sefotaksime direnç gelişiminin çok hızlı olması ve *L. monocytogenes* ve enterokoklara etkili olmaması nedeniyle ampirik tedavide kullanılmamalıdır. Menenjit varlığı ya da olasılığında sefotaksim ile daha yüksek bakteri öldürücü serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) derişimleri sağlanması nedeniyle ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu yeğlenmelidir.

Tedaviye yanıt bebeğin durumu ve laboratuvar incelemeleriyle izlenir. Tedaviye başlanmasını izleyen 24-48 saatte belirti ve bulguların düzelme göstermesi, 48-72 saatte beyaz küre sayısı, İ/T oranı ve CRP düzeyinin normale dönmeye başlaması uygun yanıt alındığını gösterir. Klinik sepsis tedavisi 7-10 günken kanıtlanmış sepsis tedavisi 10 gündür.

ÖNERİLER

Erken sepsiste ampirik tedavide ampisilin/penisilin G ve gentamisin kullanılmalıdır. Ampirik tedavide sefalosporin kullanımından kaçınılmalıdır. Menenjit varlığı ya da olasılığında ampisilin ve sefotaksim tedavisi önerilir. Klinik sepsis tedavisi 7-10 gün, kanıtlanmış sepsis tedavisi 10 gündür.

Geç sepsiste antibiyotik tedavisi

Toplum kökenli geç başlangıçlı sepsis tedavisinde ampisilin ve gentamisin ya da 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim vs) ile 7-10 gün tedavi uygundur. Hastane kaynaklı geç başlangıçlı sepsisin ampirik tedavisi birimlerde daha sık görülen patojenlere ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir. Vankomisin eşliğinde gentamisin (ya da amikasin)/3. kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim vs) birlikte başlanmalıdır. Tedavi süresi 10-14 gündür. Çoğul dirençli Gram negatif sepsis tedavisinde antibiyograma göre bir aminoglikozit (genellikle amikasin) eşliğinde seftazidim, piperasiltazobaktam ya da karbapenem kullanılmalıdır. Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde Amfoterisin B ilk seçenektir. Son yıllarda daha sık görülen vankomisin dirençli olan Gram pozitif mikroorganizmaların tedavisinde linezolid, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, enterobakter türleri gibi Gram negatiflerin tedavisinde ise kolistin kullanılabilir (20).

Hem erken hem geç başlangıçlı sepsiste tedaviye başlanmasını izleyen 24-48 saatte belirti ve bulguların

düzelme göstermesi, 48-72 saatte beyaz küre sayısı, İ/T oranı, CRP ve PCT düzeylerinin normale dönmeye başlaması uygun yanıt alındığını gösterir.

ÖNERİLER

Toplum kökenli geç sepsiste ampisilin ve gentamisin ya da sefotaksimle 7-10 gün tedavi uygundur. Menenjit varsa ampisilin ve gentamisine sefotaksim eklenmesi önerilmektedir.

Hastanede kaynaklı geç yenidoğan sepsisinde birim özellikleri dikkate alınmalıdır. Vankomisin eşliğinde gentamisin (ya da amikasin) ya da gram negatif sepsis şüphesi var ya da fulminant gidiş varsa vankomisin eşliğinde 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim) ile tedaviye başlanmalıdır. Tedavi süresi geç yenidoğan sepsisinde 10-14 gündür.

Yenidoğan menenjiti

Klinik bulgular ve tanı

Gelişmiş ülkelerde kültürle kanıtlanmış menenjit sıklığı her 1 000 canlı doğumda 0,25; mortalite %10-15 olarak bildirilmektedir (21). Prematüre bebeklerde mortalite iki kat daha fazladır. İlk 72 saatte saptanan menenjitlerin % 70'inde GBS ve *E. Coli* etkindir. Diğer etkenlerse Gram negatif çomaklar, *L. monocytogenes* ve enterokoklardır. Geç başlangıçlı menenjit olgularında özellikle ÇDDA'lı bebeklerde KNS, *S. aureus*, *E. coli* ve Klebsiella türleri saptanmaktadır (22).

Emmeme, hipoaktivite, letarji, apne, nöbet, fontanel bombeliği, kusma, solunum sıkıntısı ve vücut ısı değişiklikleri gibi özgün olmayan bulgular varlığında, yüksek mortalite ve sekel oranı olması ve sepsise %20-25 oranında menenjitin eşlik etmesi nedeniyle menenjit dışlanmalıdır. Menenjit olan bebeklerin %15-38'inde kan kültürü negatiftir (21).

Yenidoğan döneminde BOS değerleri bebek ve çocuklardan farklıdır. Neonatal menenjitin BOS laboratuvar özellikleri şunlardır:

- o Beyaz küre sayısında artış (>20-30 hücre/mm³, duyarlılık ve özgüllük %80), Gram negatif menenjitlerde artış daha fazladır.
- o Protein derişiminin artması (pretermelerde >150 mg/dL, termelerde >100 mg/dL) (23). Parameningeal enfeksiyonlar, konjenital enfeksiyonlar ve intrakranial kanama sonrası da yüksek değerler saptanır.
- o Glukoz derişiminin azalması (pretermelerde <20 mg/dL, termelerde <30 mg/dL, ya da eş zamanlı kan şekeri değerinin %70-80'inden az olması)

Travmatik lomber ponksiyonun sıklığı %13,8-39,5 arasında değişmektedir. Pleositosis tam kan sayımındaki lökosit/eritrosit oranı ile karşılaştırılarak değerlendirilebilir. Değişik formüller kullanılmakta olup lökosit/eritrosit oranı >1: 100 olması pleositosisi gösterir. Bir μ L'de 1000 eritrosit BOS proteinini 1mg/dL yükseltir, glukoz derişimi değişmez. Yirmi dört-48 saat sonra LP tekrar edilebilir. Tedavi başladıktan sonra Gram pozitif menenjitlerde 48, Gram negatiflerde ise 72 saat sonra kültürün negatifleşmesi beklenmektedir (24).

Ventrikülit: Dördüncü günde BOS'ta halen enfeksiyon devam ediyorsa, BOS'ta hücrede azalma olmasına, hasta BOS'un steril olmasına rağmen klinik olarak düzelleme olmuyorsa ya da kötüleşme varsa ventriküler inflamasyondan şüphelenilmelidir.

Tedavi ve seyir

Erken ve geç yenidoğan menenjitinde ampirik olarak ampicilin eşliğinde sefotaksim ya da vankomisin eşliğinde sefotaksim kullanılabilir; bu tedaviye bir aminoglikozit de eklenebilir. Gram negatif çomaklarda çoklu ilaç direnci varsa meropenem kullanılmalıdır. Tedavi süresi etken Gram pozitif ise en az 14 gün; Gram negatif çomaksa 21 gün ya da negatif kültürden sonra 14 gündür (hangisi daha uzunsa). Ventrikülit ve beyin absesinde tedavi 6-8 haftaya tamamlanmalıdır. Yardımcı tedavi olarak steroidin yararı gösterilmemiştir.

Intratekal-intraventriküler tedavi; BOS'ta yeterli bakterisidal seviyeye rağmen gram negatif basiller kalıyorsa intratekal-intraventriküler gentamisin tedavisi uygulanabilir. Parenteral tedaviye ek intratekal-intraventriküler tedavi alanlarda mortalite ve morbidite arasında fark bulunmamıştır.

Yaşayan bebeklerin %21-38'inde hafif defisitler, %24-29'unda ağır nörolojik sekeller (işitme kaybı, mental retardasyon, nöbet), hidrosefali saptanmaktadır. Uzamış nöbetler, koma, inotrop kullanımı ve lökopeninin 1 yaştaki ölüm ve ağır sekeller açısından öngörücü değeri yüksektir (25).

Yenidoğan pnömonisi

Erken başlangıçlı pnömoni için EMR, maternal korioamniyonit, prematürite, fetal taşikardi ve annede intrapartum ateş; geç başlangıçlı pnömoni içinse mekanik ventilasyon, hava yollarında anomali, uzamış hastane yatışı ve mide içeriğinin aspirasyonu risk etmenleridir. Erken başlangıçlı pnömoninin gelişmiş

ülkelerde en önemli etkeni GBS'dir ve doğumun hemen ertesinde başlayan solunum sıkıntısına enfeksiyonun diğer belirtileri eklenir. Grup B streptokok pnömonisi akciğer grafisinde RDS benzeri görüntü verir. Diğer etkenler *E. Coli*, *S. Aureus*, *S pneumoniae* ve *Klebsiella* suşlarıdır. Ayrıca herpes simpleks virüs ve kandida suşları pnömoni nedeni olabilir (26).

Geç yenidoğan pnömonisinde özgül olmayan belirtilerin yanısıra bebekte ventilatör ayarlarının ve oksijen gereksiniminin artması, trakeal sekresyonun artması ya da pürülan nitelik kazanması, akciğer grafisinde yeni gelişen bulgular saptanabilir. *S. Aureus*, *S. pneumoniae* ve *S. Pyogenes* yanısıra Gram negatif çomaklar, viral enfeksiyonlar, kandida suşları etken olabilir (27).

Trakeal aspirattan gram boyama, kültür ve akciğer grafisi tanıya yardımcı olabilir. Akciğer grafisinde içinde hava bronkogramlarını olduğu konsolide alan tanı koydurucudur. Ancak düzensiz yamalı infiltrasyonlar ya da nadiren normal görünümde olabilir. Plevral efüzyon olması erken başlangıçlı pnömoninin RDS'den ayırıcı tanısında önemlidir.

Tedavide yaşamın ilk yedi gününde ampicilin eşliğinde bir aminoglikozit ya da sefotaksim; hastanede izlenirken geliştiğinde birimin özellikleri dikkate alınarak vankomisin eşliğinde aminoglikozit ya da 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim) kullanımı uygundur. Tedavi 10-14 gündür.

Yenidoğanda üriner sistem enfeksiyonu

Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) sıklığı yaklaşık %1'dir. Belirtiler genellikle ateş, zayıf beslenme, sarılık, kusma, gelişmede yetersizlik, ısı instabilitesi ve letarji gibi spesifik olmayan bulgulardır. Erkeklerde daha sıktır. En sık etken *E. coli*'yken ve *Klebsiella*, enterobakter gibi diğer Gram negatif bakteriler ve kandida türleri de sık görülür (28). Spesifik olmayan semptomları olan yenidoğanlarda rutin idrar kültürü alınması önerilmez. Geç başlangıçlı sepsiste ve üriner sistem anomalisi olan bebeklerde ÜSE açısından araştırma yapılmalıdır.

Santrifüj edilmiş idrarda her sahada >5 lökosit enfeksiyonu düşündürürken bakteriyemi varsa ≥ 10 lökosit saptanabilir. Tomurcuklu iplikçikler sistemik mantar enfeksiyonlarını düşündürür. Nitrit ve lökosit esteraz pozitifliği genellikle anlamlı değildir. İdrar torbası ile alınan idrar kültüründe koloni sayısının yorumlan-

masında dikkatli olunmalıdır (bulaş yaklaşık %50). Kesin tanı ideal olarak suprapubik aspirasyon (>1 000 cfu/mL) ya da nazik kateterizasyonla (>10 000 cfu/mL) alınmış idrar örneğinde mikroorganizmanın üretilmesi ile konur. Üriner sistem anomalileri için renal USG yapılmalıdır. Tedavi sonrası vezikoüreteral reflü için voiding sistoüretrografi ve skar gelişimi açısından DMSA sintigrafisi yapılmalıdır.

Tedaviye genellikle ampicilin ve aminoglikozid (örneğin gentamisin) ile başlanır. Sefalekssin, seftriakson ya da sefotaksim de kullanılabilir. Tedavi 7-10 gündür ve tedavi bitiminde kontrol idrar mikroskopisi ve kültürü alınarak değerlendirilir.

Omfalit ve funisit

Göbek kordonunun (funisit) ve göbek kordonu kökünün (omfalit) enfeksiyonu bu bölge ve çevresinde eritem, seröz ya da pürülan akıntı olmasıdır. Genellikle *S. aureus* ya da *E.coli*, ya da diğer gram negatif bakterilere bağlı gelişir (29). Enfeksiyonun, portal vene yayılımı ve ardından portal hipertansiyon gelişebilmesi nedeniyle tedavi acildir. Ampicilin ve gentamisin başlanır. Kültür sonuçlarına göre vankomisin ve sefalosporinler kullanılabilir. Ayrıca nutrafurazon, mupirosin gibi topikal antibiyotikler kullanılabilir.

Osteomyelit ve septik artrit

Osteomyelit ve septik artrit sıklığı 1 000 canlı doğumda 0,12 ve 1 000 yenidoğan yoğun bakım birimi başvurusunda 0,67, mortalite oranı ise %7,3 olarak bildirilmiştir (30). Sıklıkla etken *S. aureus* ya da Gram negatif çomaklardır.

Kemik ve eklem üzerinde hassasiyet, şişlik, kızarıklık, ağrı, hareket güçlüğü gibi lokal bulguların yanısıra ateş, emmeme, hipoaktivite gibi sistemik bulgular da saptanır. Lökositoz, CRP yüksekliği, sinoviyal aspirat ya da intraoperatif alınan materyal kültürlerinde üreme (%30-50) saptanabilir. Direk grafide eklem aralığında genişleme, yumuşak doku şişliği (üçüncü günde) görülürken kemikte değişiklikler ilk haftadan sonra görülebilir. Ultrasonografi, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme diğer tanı yöntemleridir.

Ampirik tedavide vankomisin eşliğinde bir aminoglikozit (gentamisin/amikasin) ya da sefotaksim başlanmalıdır. Çoğul dirençli Gram negatif çomak enfeksiyonlarında piperasilin-tazobaktam, meropenem kullanılır. Tedavi süresi 4-6 haftadır. Pü birikimi var ise

cerrahi uygulanmalıdır. Kemik gelişimi ve eklem hareketleri açısından uzun dönem izlem gereklidir (31).

Kateter ilişkili enfeksiyonlar

Amerika Birleşik Devletleri'nde sıklığı her 1 000 kateter gününde 750 g altı için 2,5; 2 500 g üzerinde 0,9 olarak bildirilmiştir (32). Koagülaz negatif stafilkoklar (KNS) en sık saptanan etken iken (%28) *S. aureus* (%19) ve candida türleri (%13) diğer sık görülen etkenlerdir (33). Kateter takıldıktan 48 saat sonra ya da kateter çıkarıldıktan 24 saat içinde gelişen enfeksiyonlarda başka bir odak yok ise kateter ilişkili enfeksiyon düşünülmelidir. Kateter ve periferik damardan alınan kültürlerde aynı mikroorganizmanın üretilmesi tanıyı güçlendirir. Ampirik tedavide vankomisin ve gentamisin/amikasin başlanması önerilir. Tedavi süresi 10-14 gündür. Klinik bulguların eşlik etmediği kateter uç kültürü pozitifliği, eş zamanlı alınan periferik kan kültürü negatifliği olan ve sistemik bulguların yokluğunda flebit saptanan olgularda sistemik tedaviye gerek yoktur.

Kateter takılması: Aseptik teknikte birlikte iyi bir el hijyeni, enfeksiyonlara karşı korumanın ilk basamağını oluşturur. Kateter takılırken tüm steril önlemler (bone, maske, steril önlük, steril eldiven ve geniş steril örtüler) alınmalıdır. Malzemeler kit halinde hazırlanmalıdır. Kontrol listeleri kullanılmalıdır. Kateter giriş yerlerine antibiyotik ve antiseptik kremlerin kullanılması önerilmemektedir.

Kateterin çıkarılması: Kan kültüründe KNS dışındaki etkenlerin üremesi durumunda kateter hemen çıkarılmalıdır. Kan kültüründe KNS üremesi durumunda, tekrarlayan KNS üremesi ya da hastanın klinik bulgularının stabil olmaması, endokardit ya da metastatik enfeksiyon durumunda kateter çıkarılmalıdır. Kateterin tekrar takılması tedavinin 3-7. gününden sonra ve kontrol kültürler negatif ise düşünülmelidir.

Kateter bakımı: Kateter yeri için steril bir alan oluşturulması, kateter giriş yerinin günlük bakımının yapılması, alkol ile temizlenmesi, çok lümenli kateterlerin kullanılmaması ve kateter giriş yeri bütünlüğünün korunması enfeksiyon açısından çok önemlidir. Total parenteral sıvı setleri 48-72 saat, lipid içerenler ise 24 saat aralıklarla değiştirilmelidir.

Kateter süresi: Umbilikal arter kateterinin 7, ven kateterinin ise 14 günden daha uzun süre kalması sepsis riskini önemli oranda artırmaktadır. Periferik sepsis riskini önemli oranda artırmaktadır. Periferik yerleşimli santral venöz kateterlerin kullanım süre-

si konusunda görüş birliği yoktur, bir aydan uzun süre kullanılabilir. Heparin uygulamasının bakteriyel kolonizasyon ve trombozu engellediğine dair çalışmalar vardır. Antibiyotik ya da etanol ile kapama, antimikrobiyal emdirilmiş kateter ve antibiyotikli örtülerin rutin kullanımı önerilmemektedir (34-36).

Mantar enfeksiyonları

Geç başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonlarının üçüncü sırada sorumlu etkenidirler. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %4-8'ini etkilerken mortalite oranı %30'dur (37). *Candida albicans* (*C. albicans*) olguların %45-55'inden sorumluyken non-albican kandida türlerinden *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. glabrata* diğer etkenlerdir (38). Beslenme intoleransı, letarji, apne, ateş gibi bulguların yanısıra trombositopeni, glukoz intoleransı, lökopeni ya da lökositoz, CRP ve PCT yüksekliği saptanabilir. Menenjit, meningoensefalit, endokardit, endoftalmis ve böbrek tutulumu görülebilir.

Sistemik kandidiyazis tedavisinde amfoterisin B deoksilat ilk tercihtir (39). Böbrek yetmezliği, hipokalemi, kemik iliği depresyonu gelişirse lipozomal amfoterisin B ya da amfoterisin B lipid kompleks ile tedaviye devam edilmelidir. Son yıllarda sistemik kandidiazis tedavisinde geniş spektrumu ve tolerabilitesi ile ekinokandinlerden mikafunginin kullanımı tedavi seçenekleri arasına girmiştir. Merkezi sinir sistemi tutulumunda amfoterisin B'ye flusitozin (bulunamazsa flukonazol) eklenmelidir. Renal kandidiazis tedavisinde böbrek penetrasyonu iyi olmayan lipid formülasyonlu amfoterisin B preparatları kullanılmamalıdır. Optimal tedavi süresi için fikir birliği olmamakla beraber çoğu birimde tedavi kültür negatif olduktan sonra en az 14 gün olacak şekilde yapılmaktadır. Ancak bazı birimlere amfoterisin B tedavisi özellikle ÇDDA bebeklerde kümülatif doz 20-25 mg olana dek devam edilmektedir. Merkezi sinir sistemi tutulumunda tedavi kültür negatifleşmesi dışında BOS incelemeleri normalleşene kadar, endokardit var ise en az altı hafta olmalıdır.

Yenidoğan enfeksiyonlarında destek tedavileri

Sepsisli yenidoğanın yaşamsal bulguları, sıvı ve elektrolit dengesi, aldığı çıkardığı, kan şekeri, kan gazları, böbrek ve karaciğer işlevleri yakın izlenmelidir. Hastanın enteral ya parenteral yolla beslenmesi sürdürülmelidir. Elektrolit ve glukoz düzeyleri normal sınırlarında tutulmalı, uygun sıvı-elektrolit tedavisi uygulanmalı, asidoz ve hipovolemi önlenmeli, şok erken tanımlanarak sıvı tedavisine ek olarak inotropik ajanlar uygulanmalı-

dır. Hipoksi düzeltilmeli, solunum yetmezliği gelişirse solunum cihazı kullanılmalıdır. Konvülsiyon varsa anti-konvülsif tedavi uygulanmalıdır. Yaygın damariçi pıhtılaşma varsa taze donmuş plazma, trombosit ya da eritrosit desteği yapılmalıdır. Kortikosteroidlerin yalnızca adrenal yetmezlik varlığında kullanılmalıdır.

İntravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi: Kanıtlanmış ya da klinik sepsis tedavisinde İVİG ve immünoglobulin M'den zengin İVİG kullanımının mortalite, iki yaşında ölüm ya da major engellilik oranlarını azaltmadığından dolayı sepsis tedavisinde İVİG kullanımı yeni çalışmalara gerek duyulmayacak şekilde önerilmemektedir (40).

Hemopoietik koloni stimüle edici etmenler ve granülosit transfüzyon tedavisi: Granülositler ve granülosit-makrofajlar için hemopoietik koloni stimüle edici etmenlerinin net bir yararı tanımlanamamış olduğundan kullanımı önerilmemektedir (41).

Pentoksifilin tedavisi: Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin immunomodülatör olarak kullanıldığı az sayıdaki çalışmanın metanalizi premature bebeklerde kanıtlanmış sepsis ve gram negatif sepsiste mortaliteyi azaltmada antibiyotik tedavisine destek olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak daha fazla sayıda hastalarla yapılan çalışmalara gereksinim vardır (42).

Mantar enfeksiyonlarının profilaksisi

Profilaktik amaçlı İV flukonazol, oral nistatin ve İV amfoterisin B birçok çalışmada kullanılmıştır. Flukonazol profilaksisi kandida sıklığını azaltmada en iyi seçeneklerden biridir (43). Bu nedenle kandida görülme sıklığının yüksek olduğu birimlerde, ÇDDA'lı bebeklere haftada iki kez 3 mg/kg flukonazol verilmesi önerilmektedir. Flukonazol profilaksisi ilk iki hafta için her üç günde bir, 2-4 hafta arası gün aşırı, 4-6 hafta arası her gün olarak önerilmektedir. Ağızdan nistatin tedavisinin invazif fungal enfeksiyon sıklığını azalttığı bulunmuştur (44). Profilaksi en fazla altı hafta ya da damar yoluna gereksiniminin ortadan kalktığına sonlandırılır.

Enfeksiyonların önlenmesi

Doğumhanede yapılacaklar

- El yıkamaya titizlikle uyulmalıdır.
- Vajinal muayenede, baş elektrodlarının yerleştirilmesinde ve cihaz yardımıyla doğum sırasında eldiven giyilmelidir.

- Grup B streptokoklar için risk etmenlerinin değerlendirilip, intrapartum antibiyotik başlanmalıdır.

Yenidoğan biriminde yapılacaklar

- Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonları azaltmanın anahtarı dikkatli el yıkamadır. Yenidoğan birimine giriş sırasında, tüm çalışanlar ve ziyaretçiler ellerini dikkatlice yıkamalıdır. Bebek ellenmeden/ellendikten sonra ya da çevre çalışma alanına dokunulduktan sonra her seferinde eller yıkanmalı ya da alkol bazlı dezenfektanlar kullanılmalıdır.
- Respiratör ekipmanın temizlenmesi ve nemlendirici steril suyunun sık sık değiştirilmelidir.
- Her bebeğe ait bir stetoskop bulunmalıdır.
- Entübasyon, umbilikal kateterizasyon, periferik santral kateter yerleştirilmesi, intravenöz kanülasyon, interkostal kateterler ve LP gibi uygulamalarda aseptik cerrahi tekniklerin kullanılmalıdır.
- Antiseptik olarak klorheksidinin iyottan daha etkindir.
- Flukonazol ya da nistatin ile fungal profilaksisi kandidemi görülme sıklığı yüksek birimlerde ÇDDA bebeklerde kullanılabilir.
- Enfekte bebek için izolasyon teknikleri uygulanmalıdır.
- Aşırı kalabalık engellenmeli ve birimin trafiği en aza sınırlandırılmalıdır.
- Anne sütünün immünolojik özellikleri nedeniyle anne sütü kullanımı artırılmalıdır.
- Laktoferrin ve probiyotik kullanımının sepsis gelişmesini önlediği ve mortaliteyi azalttığı yönünde bulgular vardır (45, 46).

Yenidoğan sepsisinde akılcı antibiyotik kullanımı

Yenidoğan sepsisine bağlı ölümlerde, özellikle düşük ve orta gelir düzeyi olan ülkelerde daha da fazla olmak üzere tüm dünya ortalamasında %30'unda nedenin antibiyotik direnci olduğu bildirilmektedir. Hindistan'da, antibiyotiklere dirençli bakteri enfeksiyonuna bağlı ölüm yenidoğan ölümlerinde ön sıralarda yer almaktadır (2013'te 58 000 yenidoğan ölümü). Yenidoğan ölümlerinde antibiyotik direncinin ön sırada yer alması şimdilik özellikle gelişmekte olan ülkelerde büyük sorundur. Ancak gelişmiş ülkeler için de beklenen bir felakettir. Antibiyotikler yenidoğan yoğun bakım birimlerinde en sık kullanılan ilaçtır. Uygunsuz antibiyotik kullanımı sonucu antibiyotik direncinin artması da kaçınılmaz sonuçtur (47).

Antibiyotik direnci sonucunda; tedavi edilemeyen enfeksiyonlar, artmış morbidite ve mortalite, hastane yatış süresinde uzama, çoklu ilaç direnci olan enfeksiyonların yayılımı ve maliyet artışı olmaktadır. Antibiyotik direncini azaltmak, çoklu ilaç direnci olan enfeksiyonların yayılımını önlemek ve hasta için daha iyi bir sonuca ulaşmak için 2007 yılında Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, Pediatrik Enfeksiyon Derneği, Epidemiyoloji Derneklerinin hazırladığı, APA'nın da kabul ettiği bir "Antibiotic Stewardship" programı yayınlanmıştır (48). Ancak bu programın özellikle antibiyotiklerin en fazla kullanıldığı yenidoğan uygulanmasının sonuçlarına ilişkin çok yayın yoktur. Bu konu ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Antibiyotik başlanan her bebekte özellikle doğru endikasyonla, uygun antibiyotik, uygun doz ve süre içinde, uygun veriliş yolu ile verilmesi yoluyla akılcı antibiyotik kullanımının mutlaka yerine getirilmesi gerekenleridir. Bir geriye dönük çalışmada antibiyotik her bir günü için NEK oranında %20 artış, 10 günün üzerinde kullanımında ise üç kat artış bulunmuştur. Başlangıçta sepsis düşünülmeyen, risk nedeni ile antibiyotik başlanan ÇDDA 365 bebekte yapılan bir çalışma da ise antibiyotik tedavisinin beş günün üzerinde verilmesi, geç başlangıçlı sepsis, NEK ve ölüm oranında artış ile ilişkili bulunmuştur (49). Antibiyotik kullanımının bağırsak florası gelişimini olumsuz etkilediği, immün disregülasyon, atopi ve astım riskini artırdığı unutulmamalıdır (50).

Sonuçta çocuk hekimi ve yenidoğan hekimi olarak her antibiyotik başlanıldığında:

- Neden başlıyorum? Gerekli mi?
- Hangi ilacı, niçin başlıyorum?
- Hangi dozda ve ne sürede vereceğim? sorularının cevabını bilimsel doğrulukta verebilmeliyiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Nizet V, Klein J. Bacterial sepsis and meningitis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J, (eds).

1. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 8 ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.p. 217-71.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127: 817-26.
3. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F257-63.
4. Turkish Neonatal Society, Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 50-7.
5. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *J Paediatr Child Health* 2010; 46: 337-42.
6. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol* 2015; 42: 1-16.
7. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol* 2015; 42: 155-65.
8. Karakuş M, Karaca Dericı Y, Günçiner Ş. Gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni. *Ege J Med* 2007; 46: 151-4.
9. Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F350-4.
10. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2008; 121: 689-96.
11. Satar M, Özlü F. Neonatal sepsis: A continous disease burden. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 449-57.
12. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012; 129: 1006-15.
13. Ferreira RB, Chodur DM, Antunes LC, Trimble MJ, McCarter LL. Output targets and transcriptional regulation by a cyclic dimeric GMP-responsive circuit in the Vibrio parahaemolyticus Scr network. *J Bacteriol* 2012; 194: 914-24.
14. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol* 2008; 28: 275-81.
15. Manzoni P. Hematologic aspects of early and late-onset sepsis in preterm infants. *Clin Perinatol* 2015; 42: 587-95.
16. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta* 2015; 451: 46-64.
17. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 302.
18. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev* 2017; 105: 25-33.
19. Probability of Neonatal Early-Onset Infection. Available from: <http://newbornsepsiscalculator.org/>.
20. Tziialla C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. *Clin Chim Acta* 2015; 451: 71-7.
21. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol* 2015; 42: 29-45.
22. Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, Elias SG, Simoes LR, Teixeira AL. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis. *J Med Microbiol* 2013; 62: 1781-9.
23. Nascimento-Carvalho CM, Moreno-Carvalho OA. Normal cerebrospinal fluid values in full-term gestation and premature neonates. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 375-80.
24. Heath PT, Okike IO, Oeser C. Neonatal meningitis: can we do better? *Adv Exp Med Biol* 2011; 719: 11-24.
25. Klinger G, Chin CN, Beyene J, Perlman M. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000; 106: 477-82.
26. Barnett E, Klein J. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J, (eds). Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.p. 278-96.
27. Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. *Pediatrics* 2003; 112: 1283-9.
28. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. *Clin Perinatol* 2015; 42: 17-28.
29. Overturf G, Muller M, Nizet V. Focal Bacterial Infections. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J, (eds). Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.p. 325-55.
30. White K, Goldberg M. Common neonatal orthopedic ailments. In: Gleason C, Devaskar S, (eds). Avery's diseases of the newborn. 9 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.p. 1351-61.
31. Muller M, Overturf G. Bacterial infections of the bones and joints. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J, (eds). Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.p. 291-305.
32. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control* 2013; 41: 286-300.
33. Hocevar SN, Edwards JR, Horan TC, Morrell GC, Iwamoto M, Lessa FC. Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 1200-6.

34. Taylor JE, Tan K, Lai NM, McDonald SJ. Antibiotic lock for the prevention of catheter-related infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD010336.
35. Balain M, Oddie SJ, McGuire W. Antimicrobial-impregnated central venous catheters for prevention of catheter-related bloodstream infection in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD011078.
36. Lai NM, Taylor JE, Tan K, Choo YM, Ahmad Kamar A, Muhamad NA. Antimicrobial dressings for the prevention of catheter-related infections in newborn infants with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD011082.
37. Kelly MS, Benjamin DK Jr, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol* 2015; 42: 105-17.
38. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 1252-7.
39. Bendel CM. Candidiasis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J, (eds). *Infectious disease of the newborn and fetus*. 9 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 1058-79.
40. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD001239.
41. Carr R, Modi N, Dore C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003066.
42. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD004205.
43. Cleminson J, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD003850.
44. Aydemir C, Oguz SS, Dizdar EA, et al. Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F164-8.
45. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Role of lactoferrin in neonatal care: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 1920-32.
46. Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN, Patole SK. Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137: e20153684.
47. Soll RF, Edwards WH. Antibiotic use in neonatal intensive care. *Pediatrics* 2015; 135: 928-9.
48. Ramasethu J, Kawakita T. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22: 278-83.
49. Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011; 159: 720-5.
50. Bedford Russell AR, Murch SH. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? *BJOG* 2006; 113: 758-65.