



Derleme

Neonatal Sepsis

İlkay Özmeral Odabaşı, Ali Bülbül

Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Neonatal sepsis, yenidoğan döneminde ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Klinik bulgular subklinik enfeksiyondan, lokal veya sistemik ciddi enfeksiyona kadar geniş bir prezentasyona sahiptir. Bulguların ortaya çıkış zamanına göre erken başlangıçlı neonatal sepsis, geç başlangıçlı neonatal sepsis ve çok geç başlangıçlı neonatal sepsis olarak üç gruba ayrılır. İntrapartum antibiyotik tedavisi ile erken başlangıçlı neonatal sepsis sıklığında azalma olduğu görülmüştür. Bununla birlikte preterm ve çok düşük ağırlıklı bebeklerin yaşam oranının artması ile geç başlangıçlı neonatal sepsis insidansında artış ortaya çıkmıştır. Neonatal sepsiste etken patojen intrauterin kaynaklı olabileceği gibi, maternal flora, hastane veya toplum kaynaklı olabilir. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, koryoamnionit, erken uzamış membran rüptürü, resüstasyon öyküsü, düşük APGAR skoru, anne sütü ile beslenememe, hastanede yatış süresinin uzun olması, invaziv girişimler, neonatal sepsis risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Bu derlemede neonatal sepsisin tanımı, sınıflaması, epidemiyolojisi, risk faktörleri, patogenezi, klinik bulguları, tanı yöntemleri ve tedavisindeki güncel bilgiler paylaşılmıştır.

Anahtar sözcükler: erken başlangıçlı; geç başlangıçlı; neonatal; sepsis; tanı; tedavi.

Atıf için yazım şekli: "Özmeral Odabaşı İ, Bülbül A. Neonatal Sepsis. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2020;54(2):142-158".

Neonatal sepsis, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan bakteriyel, viral ya da fungal kaynaklı, hemodinamik değişiklikler ve klinik bulgularla ilişkili, sistemik durumu tanımlar. İnsidansı vaka tanımına ve çalışılan popülasyona göre farklılık göstermekle beraber 1000 canlı doğumda 1 ile 5 arasında değişmektedir. Klinik durum subklinik enfeksiyondan, ciddi fokal ya da sistemik hastalığa kadar geniş bir yelpazeye sahiptir. Enfeksiyon etkeni intrauterin veya maternal flora kaynaklı olabilirken, hastane ya da toplum kökenli de olabilir. Bulguların ortaya çıkış zamanına göre erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve çok geç başlangıçlı neonatal sepsis olarak sınıflandırılır. Erken başlangıçlı neonatal sepsis klinik bulguların yaşamın ilk 3 gününde (<72 saat) ortaya çıktığı vakaları tanımlarken, bazı araştırmacılar bu sınırı yaşamın ilk 7 günü olarak kabul etmektedir. Bununla bağlantılı olarak geç başlangıçlı neonatal sepsis yaşamın 4-30. günlerinde veya 7. günden sonra tanı alan olguları tanımlar.^[1, 2] Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis ise yenidoğan yoğun bakım

ünitesinde yatan bebeklerde, 30. günden taburcu olana kadar geçen sürede tanı alan sepsis olgularını tanımlamaktadır. Neonatal sepsis ile ilişkili 1980'lerin başından bu yana yapılan epidemiyolojik çalışmalar obstetrik bakımın iyileşmesi ve profilaktik intrapartum antibiyotik kullanımı ile özellikle *Grup B Streptokok (GBS)* kaynaklı erken başlangıçlı neonatal sepsis vakalarında azalmayı gösterirken; prematüre bebeklerin sağkalım oranlarındaki artış ve uzun hospitalizasyon süreleri ile ilişkili olarak geç başlangıçlı neonatal sepsis vakalarında artış olduğunu göstermektedir.^[3, 4]

Terminoloji

Şüpheli sepsis: Klinik bir belirti olup olmamasına bakılmaksızın, bebekte sepsis gelişim risk faktörlerinin bulunması ya da izlemde sepsis düşündürülen bulguların olması.^[5]

Klinik sepsis: Klinik ve laboratuvar bulguların mevcut olması ancak etken mikroorganizmanın gösterilememesi.^[5]

Yazışma Adresi: İlkay Özmeral Odabaşı, MD. Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 506 336 30 26 **E-posta:** ilkayozmeral@gmail.com

Başvuru Tarihi: 05.12.2019 **Kabul Tarihi:** 20.03.2020 **Online Yayınlanma Tarihi:** 12.06.2020

©Telif hakkı 2020 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfaltip.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



Kanıtlanmış sepsis: Klinik ve laboratuvar bulguların mevcut olması ve bununla birlikte steril alandan alınan kültürlerden patojen etken mikroorganizmanın gösterilmesi.^[5]

Epidemiyoloji

Araştırmalar her yıl ortalama 2.6 milyon yenidoğan bebeğin öldüğünü ve bu ölümlerin dörtte üçünün yaşamın ilk haftasında meydana geldiğini göstermektedir.^[6, 7] Yenidoğan döneminde ölüm nedenlerinin araştırıldığı, yüz doksan dört ülkenin verilerinin değerlendirildiği 2000-2013 yılları arasında yapılan bir çalışmada sepsis nedeniyle ölüm oranı %15 bulunmuştur. Bu çalışmada 2.8 milyon bebeğin yenidoğan döneminde kaybedildiği bu bebeklerin 430.000'nin sepsis ve ağır enfeksiyonlar nedeni ile öldüğü saptanmıştır.^[8] Yenidoğan sepsisi, yenidoğan ölüm nedenleri arasında prematürite ve intrapartumla ilişkili komplikasyonlardan sonra üçüncü sırada yer almaktadır.^[9] Geç yenidoğan döneminde (7-27 gün) ise ölümlerin en sık sebebinin %37.2 oranıyla sepsis olduğu belirlenmiştir.^[8] Populasyonlara göre yenidoğan ölümü ve sepsis sıklığı farklılık göstermektedir. Lawn ve arkadaşlarının, epidemiyolojik verileri sundukları raporlarında yenidoğan ölümlerinin %99'nun düşük ve orta gelirli ülkelerde, %1'nin ise yüksek gelirli ülkelerde gerçekleştiği bildirilmektedir.^[7]

Erken başlangıçlı neonatal sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1-5 arasındadır. Intrapartum antibiyotik tedavisi ile bu sıklığın azalmakta olduğu görülmüştür.^[10, 11] Bununla birlikte preterm ve çok düşük ağırlıklı bebeklerin yaşam oranının artması ile geç başlangıçlı neonatal sepsis insidansında artış ortaya çıkmıştır.^[3] Hastanede yatan yenidoğan bebeklerde geç başlangıçlı neonatal sepsis sıklığının %0.61 ile %14.2 arasında değiştiği bildirilmektedir.^[2] Doğum ağırlığına göre sınıflandırıldığında erken başlangıçlı neonatal sepsis oranı 1000 canlı doğumda; 2500 gram üstündeki bebeklerde 0.57 iken 401-1500 gram arasındaki bebeklerde 10.96 olarak bildirilmiştir.^[12] Geç başlangıçlı neonatal sepsis insidansı ise 501-750 gram arasındaki bebeklerde %51.2, 1500 gram altındaki bebeklerde %15-25 ve 2500 gram üzerindeki bebeklerde %1.6 olarak bildirilmiştir.^[2]

Risk Faktörleri

Yenidoğan İlişkili Risk Faktörleri

Yenidoğan döneminde sepsis gelişimine sebep olan en önemli risk faktörü prematür doğum ve düşük doğum ağırlığıdır. Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler normal doğum ağırlığında term bebeklere göre 3 ile 10 kat daha fazla sepsis gelişme riskine sahiptir.^[13] Bununla beraber preterm bebeklerin transplasental geçişli maternal kaynaklı IgG düzeylerinin de düşük olması risk faktörleri arasındadır.^[13] Fetal distres, düşük APGAR skoru, bebeğe canlandırma uygulan-

mış olması ve çoğul gebelik erken başlangıçlı sepsis riskini; sık kan alınması, entübasyon, mekanik ventilasyon, kateter/sonda takılması gibi invaziv girişimler, yetersiz anne sütü, uzun süre parenteral beslenme, mide asiditesinin azaltılması, cerrahi girişimler ise özellikle geç başlangıçlı sepsis riskini artırmaktadır.^[5] Gelişmekte olan ülkelerde erken neonatal sepsis risk faktörleri arasında yetersiz antenatal bakım, evde doğum oranının yüksek olması, hijyenik olmayan doğum ve göbük bakımı uygulamaları, anne veya bebekte enfeksiyon riski oluşturan durumların geç tanınması da yer almaktadır.^[14]

Maternal Risk Faktörleri

Korioamnionit, erken uzamış membran rüptürü (>18 saat), intrapartum maternal ateş (>38 °C), 37 gebelik haftasından erken gerçekleşen doğum, maternal *grup B streptokok (GBS)* kolonizasyonu ve yenidoğanda GBS enfeksiyonu riskini arttıran diğer durumlar (annenin gebeliğin son dönemlerinde vajinal-rektal GBS tarama kültürlerinin pozitif olması, önceki gebelikte GBS ile enfekte bebek öyküsünün olması, gebelik döneminde GBS pozitif bakteriüri saptanması, GBS'e yönelik intrapartum nükleik asit amplifikasyon testlerinin pozitif olması) erken neonatal sepsis riskini arttırmaktadır.^[15, 16] Erken membran rüptürü ve korioamnionit varlığında erken başlangıçlı sepsis sıklığı %1-3 arasındadır, yani erken neonatal sepsis riski 10 kat artmıştır.^[17] *Grup B streptokok*ların etken olduğu erken başlangıçlı sepsis oranı 1960'larda 1000 canlı doğumda 2, mortalite ise %50 iken günümüzde antibiyotik profilaksisi ve erken tedavi ile morbidite ve mortalite oranlarında azalma saptanmıştır.^[18] Ancak bununla beraber GBS taraması ve intrapartum antibiyotik profilaksisinin GBS enfeksiyonu riskini düşürmekle beraber elimine etmediği bilinmektedir. Profilaksinin etkinliği %86-89 arasında saptanmıştır.^[19] Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 400.000 bebeğin değerlendirildiği ve erken başlangıçlı sepsis oranının 1000 canlı doğumda 0.98 saptandığı bir çalışmada, erken neonatal sepsis tanılı bebeklerin %57'sinin annesine GBS profilaksisi uygulanmış olduğu bildirilmiştir.^[20] CDC (Centers for Disease Control and Prevention) GBS kaynaklı erken neonatal sepsisten korunmada; 35-37. gebelik haftasında GBS taramasını ve endikasyonu olan vakalarda intrapartum profilaksi uygulamasını önermektedir.^[19]

Türkiye'de 2016 yılında 500 kadının değerlendirildiği bir çalışmada GBS taşıyıcılık sıklığı %13.6 saptanmıştır.^[20] Toplam 150 gebenin tarandığı; hamile kadınlarda GBS taşıyıcılık prevalansı ve yenidoğanlarda kolonizasyon sıklığının değerlendirildiği bir başka çalışmada gebelerin yaklaşık %32'sinin ve yenidoğanların %17.3'ünün GBS ile kolonize olduğu saptanmıştır.^[21] Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada 500 gebe ve bu gebelerin yenidoğan bebekleri değerlendirilmiş olup anne ve bebek kolonizasyon oranları sırasıyla %9.2 ve %1.6; vertikal geçiş oranı ise %15.2 saptanmıştır.^[22]

Patofizyoloji ve Etken Mikroorganizmalar

Erken başlangıçlı neonatal sepsis etkenleri genellikle anneden vertikal bulaş yolu ile geçiş göstermektedir. Annenin doğum kanalında, serviks, vajen ve rektumunda bulunan mikroorganizmaların doğum öncesi veya doğum sırasında intakt veya rüptüre olmuş membranları geçerek koryoamniyonite yol açtığı bilinmektedir.^[23] Bununla beraber membranlarda rüptür saptanmayan ve sezaryen ile doğan bebeklerde özellikle doğumdan itibaren başlayan ağır klinik bulgu ve bakteriyemi bulguları plasental yolla bulaşmayı düşündürmektedir.^[24] Erken başlangıçlı neonatal sepsiste en önemli risk faktörlerinden olan koryoamniyonit fetal zarların ve amnion sıvısının akut inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla uzamış membran rüptürü sonucu amniyotik sıvının mikroinvazyonu nedeni ile gelişmektedir. Annede ateş, lökositöz, kötü kokulu veya yoğun akıntı, batında hassasiyet ve fetal taşikardi koryoamniyonitin klinik bulguları arasındadır. Ancak koryoamniyonit, klinik bulgu olmaksızın patolojik laboratuvar bulgusu ile ortaya çıkabilir.^[13] Sepsis etkenleri coğrafi farklılıklara ve ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Erken başlangıçlı neonatal sepsiste en sık rastlanan etkenler, *Koagülaz negatif stafilkoklar (KoNS)* dışlandığında GBS ve *Esheria coli (E. coli)*'dir. Bazı merkezler KoNS üremelerini hastalık etkeni kabul etmesine rağmen, bazı merkezler bu üremeleri kontaminasyon olarak değerlendirmektedir. Çalışmalarda tek bir kültürde KoNS pozitifliği saptanmış vakalar çalışma dışı bırakılırken,^[12] farklı çalışmalarda ise klinik olarak anlamlı olduğu düşünülen vakalar patojen kabul edilerek çalışmaya dahil edilmiştir.^[25] Stoll ve arkadaşları ise hemokültürde KoNS üremesi saptanmış olgular 3 grup halinde tanımlamışlardır. İki gün içerisinde alınmış ardışık iki hemokültürde KoNS üremesi olan ya da tek hemokültürde KoNS üremesi ve kan kültürü alındıktan sonra 2 gün içerisinde C-reaktif protein (CRP) yüksekliği olan olgular kesin enfeksiyon olarak tanımlanmıştır. En az 5 gün vankomisin, oksisiklin veya bir semisentetik antistafilkokal ajan ile tedavi alırken hemokültürde KoNS üremesi saptanan olgular şüpheli enfeksiyon; CRP yüksekliği eşlik etmeyen ya da antibiyotik kullanımı olmayan tek hemokültür pozitifliği olan olgular ise kontaminasyon olarak tanımlanmıştır.^[26] İngiltere kaynaklı verilerde erken başlangıçlı sepsis olgularının %58'inde GBS, %18'inde ise *E.coli* saptanmıştır.^[25] Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oranlar sırası ile %43 ve %29 olarak bulunmuştur.^[12] *Listeria monocytogenes (L. monocytogenes)*, Grup A, C ve G streptokoklar, *Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae)*, *Streptococcus viridans (S. viridans)*, *Haemophilus influenzae (H. influenzae)*, *Staphylococcus aureus (S. aureus)*, *Klebsiella* ve KoNS'lar daha nadir olmakla beraber erken başlangıçlı neonatal sepsis etkenleri arasında sayılmaktadır.^[23,27] Gelişmekte olan ülkelerde ise gram negatif bakteriler (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *E.coli*) ön planda görülmektedir.^[28] Ureaplasma parvum ve Ureaplasma urealyticum ise histolojik olarak koryoamniyonit saptanan plasenta ve amnion sıvısından en sık izole edilen etkenler olmakla beraber, Ureaplasma suşlarının solunum sisteminde kolonizasyonu preterm bebeklerde bronkopulmoner displazi ile ilişkilendirilmiştir.^[12] Ülkemizde ise farklı çalışmalar incelendiğinde en sık karşılaşılan etkenler *K. pneumoniae*, *S. Aureus*, KoNS'dır.^[29-31]

Geç başlangıçlı neonatal sepsis sıklıkla bebeğin bakımından sorumlu bireylerden, çevre veya nozokomiyal kaynaklardan horizontal yolla geçiş gösterir. Vertikal geçişin olduğu durumlarda ise bebeğin erken dönemde edindiği kolonizasyonun geç dönemde enfeksiyon olarak ortaya çıkması söz konusudur. Hipoksi, asidoz, hipotermi ve kalıtsal metabolik bozukluklar (örn., galaktozemi) dahil olmak üzere metabolik faktörlerin, yenidoğan sepsisinin riskine ve ciddiyetine katkıda bulunması muhtemeldir. Bu faktörlerin yenidoğanın konak immun cevabını bozduğu düşünülmektedir.^[32] Geç başlangıçlı neonatal sepsis irdelendiğinde gelişmiş ülkelerde %53.7-%77.9 oranında, gelişmekte olan ülkelerde ise %35.5-%47.4 oranında KoNS'lar ilk sırayı almaktadır.^[2, 4, 25, 33-35] Amerika Birleşik Devletleri'nde KoNS'lardan sonra sırası ile *S. aureus*, *Candida spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* en sık saptanan etkenler olarak sıralanmaktadır. Avusturalya'da yine sırası ile en sık saptanan etkenler KoNS'lar, *S. aureus*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Candida spp.*, *E. coli* ve *Enterobacter spp.* olarak saptanmıştır. Türkiye'de ise Aksoy ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada geç başlangıçlı neonatal sepsiste en sık etken olarak *K. pneumoniae* ve *S. Aureus* saptanmıştır.^[30] Türkmen ve ark.'nın çalışmasında ise ilk sırada *S.epidermidis* ve ikinci sırada *Candida* saptanmıştır.^[29] Özkan ve ark.'nın preterm bebeklerde yaptığı bir çalışmada ise geç başlangıçlı neonatal sepsiste en sık KoNS'lar bulunmuştur.^[31] Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında ise geç sepsis etkeni olarak en sık *S.aureus* görülürken bunu sırasıyla *K.pneumoniae* ve *S.epidermidis* izlemektedir.^[36] Bülbül ve arkadaşlarının yenidoğan yoğun bakım birimindeki hastane enfeksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında en sık saptanan etken KoNS iken ikinci sırada MSSA ve *K. pneumonia* saptanmıştır.^[37]

S. aureus enfeksiyonlarının özellikle katateri olan olgularda daha sık olduğu bildirilmektedir. İngilterede yapılan ve hemokültürde *S. aureus* üremesi olan 117 sepsis epizotunun değerlendirildiği çalışmada, olguların %50'sinde santral katater olduğu belirlenmiştir.^[38] Özellikle prematürite nedeni ile uzun süreli hastane yatışı olan bebeklerde *Candida spp.*'nin etken olduğu sistemik enfeksiyon sıklığında artış görülmektedir. Üniteler arası fark olmakla beraber, <1500 gr ağırlığında olan bebeklerde geç başlangıçlı neonatal sepsisin üçüncü sıklıktaki etkenini *Candida spp.* olduğu rapor edilmektedir.^[13]

Neonatal sepsisin viral etkenlerine bakıldığı zaman sıklıkla geç başlangıçlı neonatal sepsis ile prezente olan *Herpes Simpleks Virüs (HSV)* sık karşılaşılan etkenlerden biridir. Amerika Birleşik Devlet'lerindeki sıklığı 3200 doğumda 1 olarak bildirilmiştir.^[39] Tanı ve tedavideki ilerlemeye rağmen morbidite ve mortalite yönünden önemini korumaktadır. Antiviral tedaviden önce dissemine HSV hastalığı tanısı olan bebeklerin %85'inin, santral sinir sistemi tutulumu olanların ise %50'sinin 1 yaştan önce kaybedildiği bildirilmiştir. Geç başlangıçlı neonatal sepsite bir diğer viral etken ise enteroviruslardır. Enterovirüs enfeksiyonları spesifik olmayan letarji, zayıf beslenme, ateş, huzursuzluk, hipoperfüzyon, sarılık, meningoensefalit, miyokardit ve hepatit ile ortaya çıkabilir.^[40] Yenidoğan döneminde enterovirus sıklığı tam olarak bilinmemektedir.

Tanı Yöntemleri

Yenidoğan Sepsisinde Klinik Bulgular

Yenidoğan sepsisinde bulgu ve semptomlar genellikle spesifik değildir. Bu nedenle ayırıcı tanı önem teşkil etmektedir. Erken başlangıçlı neonatal sepsiste birden fazla organ veya sisteme ait bulgu ortaya çıkabilirken; geç ve çok geç başlangıçlı neonatal sepsiste enfeksiyon bulguları multisistemik veya fokal (menenjit, pnömoni, omfalit, osteomyelit, septik artritis gibi) olabilir.^[23] Yenidoğan sepsisi solunum sisteminde inleme, yardımcı solunum kaslarında çekilme, burun kanadı solunumu, apne, siyanoz, takipne; kardiyovasküler sistemde bradikardi/taşikardi, periferik dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, kapiller dolum süresinde uzama; sindirim sisteminde beslenme intoleransı, emmeme, kusma, ishal, batın distansiyonu, hepato-splenomegali, sarılık; ciltte sklerem, cutis marmoratus, püstül, abse, peteşi, pupura ve santral sinir sisteminde letarji, hipotonisite, uykuya meyil, zayıf veya tiz sesle ağlama, bombe fontanel, irritabilite, konvülsiyon, hipoaktivite, ısı düzensizlikleri ve emmeme ile bulgu verebilir.^[5, 13, 23, 27]

Laboratuvar Yöntemleri

Hemokültür

Neonatal sepsis tanısı için altın standart steril olması beklenen vücut sıvılarında (kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, plevral sıvı, periton sıvısı, eklem sıvısı) patojen mikroorganizmanın üretilmesidir. Bu nedenle numunenin miktarı ve numune elde etme yönteminin uygun olması önem teşkil etmektedir. Hemokültür için en az gerekli kan miktarı 0.5-1 ml olmalıdır. Tercihen iki farklı bölgeden iki farklı numune alınması önerilmektedir.^[41] Üremelerin %90'ı ilk 48 saat içinde gerçekleşir.^[42] Yenidoğan döneminde hemokültürde etkenin üretilmesi tanı koydurucu iken, üretilmemesi tanıyı

dışlamaz.^[23, 27] Kültürde üreme olmaması; alınmış numunenin yetersiz olması, annenin antibiyotik kullanması, örnek alımından önce antibiyotik dozunun uygulanmış olması, kanda bakteri miktarının az olması veya kısa süreli bakteriyemi nedeniyle ilişkili olabilir.^[5]

Hemokültür alınacak olan bölge, antibakteriyel solüsyon ile temizlenerek hazırlandıktan sonra arterial veya venöz yoldan numune alınır. İntravenöz kateter bölgelerinin sterilizasyonuna ilişkin veriler, 30 saniye veya iki ardışık temizliğin temizlenmesinin, tek, kısa (5-10 saniye) bir dezenfeksiyondan daha üstün olduğunu göstermektedir.^[43] Santral venöz kateteri olan hastalardan eş zamanlı kateterden ve periferden hemokültür alınması kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını ayırt etmekte önem taşımaktadır.^[13] Manuel laboratuvar yöntemleri ile edinilen sonuçlar antibiyotik uygulamasından önce alınmış olan kültürlerin %96'sının 48. saatin sonunda, %98'inin ise 72. saatte pozitif olduğunu göstermiştir.^[44] Bununla birlikte otomatik laboratuvar yöntemler, pozitif kültürlerin tespiti için gereken süreyi önemli ölçüde azaltmıştır.^[45] Otomatik laboratuvar yöntemlerinde antibiyotik tedavisinden önce alınmış kültürlerin %94'ünün 24 saat içinde (koagülaz negatif Stafilokok, Corynebacteria veya maya hariç) %97'sinin 36 saat içinde pozitifleştiği gösterilmiştir.^[46]

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Kültürü

Sepsis şüphesi olan yenidoğanlarda BOS kültürünün yeri tartışmalıdır. Kültür kanıtı bakteriyel menenjit her 1000 canlı doğumda yaklaşık 0.25 oranında görülür.^[47, 48] Sepsis tanılı yenidoğanların %20-25'ine, erken başlangıçlı neonatal sepsis olgularının ise %13'üne menenjit eşlik etmektedir.^[49-51] Erken neonatal sepsis tanısı olan bebeklere lomber ponksiyon yapılması konusunda görüş birliği olmamakla beraber hemokültür pozitifliği olan ve klinik olarak menenjit düşünülen bebeklere mutlaka yapılmalıdır.^[23, 27, 47] Kan kültürleri, bakteriyel menenjit olan bebeklerin %15 ila %50'sinde etken mikroorganizmayı saptayamamaktadır.^[52, 53] BOS kültürünün antibiyotik verilmeden önce veya antibiyotik uygulamasından hemen sonra alınması bakteriyolojik tanı ihtimalini arttırabilir.^[47, 54, 55] Ancak lomber ponksiyon yapmak için antibiyoterapi geciktirilmemelidir. Öte yandan asemptomatik term bebeklerde nadir görülmesine rağmen, menenjit hala yenidoğan sepsisinin bir komplikasyonu olarak görülmektedir ve tüm hasta yenidoğanların değerlendirilmesinde lomber ponksiyonu öneren kaynaklar bulunmaktadır.^[56]

İdrar Kültürü

Erken başlangıçlı neonatal sepsis tanısı alan bebeklerde özellikle ilk 72 saatte idrar miktarı kısıtlı ve pozitif idrar kül-

türü oranı düşük olduğu için erken başlangıçlı neonatal sepsis değerlendirmesinin bir parçası olarak idrar kültürünün değerlendirilmesine gerek yoktur. İdrar torbası ile alınmış olan örneklerde kontaminasyon riski yüksek olduğu için idrar yolu enfeksiyonu değerlendirmesi mesane kateri veya suprapubik mesane ponksiyonu ile yapılmalıdır.^[27] Geç başlangıçlı neonatal sepsis tanısı alan bebeklerde idrar kültürü sepsis değerlendirilmesinin bir parçası olmalıdır.^[57]

Trakeal Aspirat Kültürü

Trakeal aspirat kültürü sepsis tanısı alan ve solunum yetmezliği sebebi ile mekanik ventilasyon ihtiyacı olan bebeklerde tanıya yardımcı olabilir ancak sonuç değerlendirildiğinde kolonizasyon ve kontaminasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.^[27] Ventilatör ilişkili pnömoni düşünülen hastalarda veya sekresyon miktarı ile özelliği değişen vakalarda örnek alınabilir ancak tanısal değerinin düşük olduğu bilinmelidir.^[32] Entübasyon sonrası hızla kolonizasyon gelişmesi nedeni ile trakeal aspirat kültürlerinin uzamış entübasyon durumunda alınması önerilmemektedir.^[58]

Yüzeysel Sürüntü Kültürleri

Aksilla, umbilikal kord, dış kulak kanalı, nazofarinks ve orogastrik tüpler gibi yüzeysel bölgelerden elde edilen kültürler, steril bölgelerden izole edilen patojenlerle zayıf korelasyon gösterir. Düşük prediktif değere sahip olduğu ve etkenin belirlenmesinde hatalı varsayımlara yol açabileceği için yüzeysel sürüntü kültürlerinin rutin olarak alınması neonatal sepsiste önerilmemektedir.^[59]

Tam Kan Sayımı Komponentleri ve Periferik Yayma

Neonatal sepsis tanısında tam kan sayımı, beyaz küre sayısı (WBC: White blood cell), mutlak nötrofil sayısı ve immatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı (I/T) üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır. Birçok sepsis tarama protokolünde WBC üst limiti 30.000-40.000/mm³ olarak belirlenmiştir. Bununla beraber sepsis tanılı olguların üçte birinde lökositöz saptanmadığı dikkat çekmektedir.^[27, 60, 61] WBC'nin normal değer aralığı çok geniş olmakla beraber, numunenin alınma zamanı ve alınma yeri, bebeğin gebelik haftası ve sepsis dışı etkenlerden etkilenebilmektedir.^[27, 62-64] WBC sayısını değiştiren sepsis dışı etkenler arasında; preeklampsi, intraventriküler kanama, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, pnömotoraks, konvülsiyon ve uzamış ağlama gibi durumlar sayılabilir.^[65]

Doğumdan hemen sonra alınan tam kan sayımı örneklerinin sepsis değerlendirmesinde sensitivitesinin düşük olduğu saptanmıştır. Zayıf pozitif ve negatif prediktif değeri olması nedeni ile tam kan sayımının neonatal sepsiste biyomarker

olarak kullanımının yararlılığı kanıtlanamamıştır. Ancak çalışmalar seri normal tam kan sayımı ölçümlerinin sepsisi dışlamada güvenilir olabileceğini göstermektedir.^[61, 66, 67]

Tam kan sayımında sepsis değerlendirmesinde kullanılan diğer bir parametre nötrofil sayısıdır. Sepsis tanısında özellikle postnatal ilk 48 saatte nötropeni varlığı nötrofiliden daha değerlidir.^[60] Gebelik yaşı azaldıkça, mutlak nötrofil sayısının alt sınırının düştüğü dikkate alınmalıdır.^[68, 69] Ayrıca hipertansiyon, maternal ateş, asfiksi, mekonyum aspirasyon sendromu, doğum şekli, periventriküler kanama, retikülositoz, hemolitik hastalık ve pnömotoraks durumlarının nötrofil sayısını etkilediği bilinmektedir.^[62]

Periferik yayma değerlendirilmesinde vakuolizasyon, Döhle cisimcikleri ve toksik granülasyon bakteriyel sepsis tanısında yol göstericidir.^[27, 64, 70] I/T oranı doğumda 0.16 iken 60. saatte 0.12'ye kadar düşer. I/T oranının ≥ 0.2 olması sepsis tanısında anlamlı kabul edilir.^[68] Bununla birlikte I/T oranı perinatal asfiksi, maternal hipertansiyon, uzun süreli oksitosin indüksiyonu gibi durumlarda hatalı yoruma sebep olabilmektedir.^[15, 71] Ayrıca periferik yaymanın yapılma tekniği, incelemeyi sonuçlara kişinin bilgi ve tecrübesinin sonuçları etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

Trombositopeni ise neonatal sepsisin özgül olmayan geç bulgusudur. Trombosit sayısının postnatal ilk 10 gün için 100000/mm³'ün daha sonraki sürelerde 150000/mm³'ün altında olması sepsis ile ilişkili saptanmıştır.^[72] Bakteriyel enfeksiyon saptanan olguların %50'sinde trombosit sayısı 100.000/mm³'ün altında saptanmıştır.^[73] Bakteriyel enfeksiyonlara daha sık eşlik etmekle birlikte viral enfeksiyonlarda da trombositopeni görülmektedir.^[74, 75]

C-Reaktif Protein (CRP)

Pentamerik yapıda, 187 aminoasit içeren, hepatositlerden sentezlenen bir akut faz proteini olan CRP en kolay ulaşılabilen ve yenidoğan sepsis tanısında en sık kullanılan laboratuvar testlerinden biridir.^[76, 77] Sentezi başta interlökin-6 (IL-6), IL-1 ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) olmak üzere sitokinler tarafından uyarılır. Yarı ömrü 24-48 saat arasındadır. Yenidoğan döneminde normal alt sınırı 1 mg/dL olarak kabul edilmektedir.^[78, 79] Serumda ölçülebilir seviyeye ulaşması 10-12 saat sürer, bu nedenle neonatal sepsisin erken tanısında güvenilirliği düşüktür. Semptomların başlamasından 24 ila 48 saat sonra seri CRP ölçümlerinin sepsis tanısında duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir.^[80] Aynı zamanda seri CRP ölçümleri antibiyotik yanıtının değerlendirilmesinde kullanılır.^[81] CRP serum düzeyi temelde enfeksiyonlarla beraber yükselmesine rağmen; EMR, maternal ateş, fetal distress, zor doğum ve perinatal asfiksi gibi enfeksiyon dışı nedenlerle de yükselebilir. Bu durum erken neonatal sepsis için spesifitesinin düşük olmasına sebep olmaktadır.^[23, 27, 64]

Yüksek Sensitiviteli CRP (High Sensitivity-CRP, hs-CRP)

Yüksek Sensitiviteli CRP (hs-CRP) yenidoğan sepsisinin tanısında konvansiyonel CRP'den daha hassastır. Konvansiyonel CRP 'nin normal alt değeri 1 mg/dL kabul edilirken hs-CRP testi için bu değer 1 mg/L'dir.^[82] Yapılan çalışmalarda enfekte ve hs-CRP değeri yüksek yenidoğanlar enfekte olmayan yenidoğanlarla kıyaslandığında hs-CRP değerinde anlamlı düzeyde artış bildirilmiştir.^[83] Bir başka çalışmada ise hs-CRP değerinin <0.5 mg/L saptandığında enfeksiyon riski olmadığı, 0.5-1 mg/L değeri düşük enfeksiyon riski, 1-3 mg/L değeri orta derecede enfeksiyon riski ve >3 mg/L üzerindeki değerlerde ise yüksek enfeksiyon riski olduğu bildirilmiştir.^[84] Sonuç olarak hs-CRP'nin neonatal sepsis marker olarak kullanımındaki rolünü değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Prokalsitonin

Kalsitoninin prohormonu olan ve akut faz reaktan proteini olarak kullanılan prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşur. PCT, Calc-1 geni tarafından kodlanır, makrofaj ve hepatositler tarafından sentezlenir.^[85] Bakteriyel endotoksin maruziyetten 2-4 saat sonra PCT seviyesi hızla yükselir, 6-8 saatte pik seviyeye ulaşır ve 24 saat boyunca yüksek kalır.^[86] PCT'nin yarı ömrü 24-30 saattir. Bakteriyel sepsis başlangıcından itibaren hızlı yükselişi nedeni ile yenidoğan sepsisinin erken tanısı için CRP'ye kıyasla daha iyi bir belirteç olarak kabul edilir. Sağlıklı yenidoğanlarda, plazma PCT konsantrasyonları doğumdan sonra kademeli olarak artar, yaklaşık 24 saatte (0.1-20 ng/mL aralığında) zirve seviyelerine ulaşır ve sonra 48-72 saatte 0.5 ng/mL'den düşük normal değerlere düşer.^[87] Prokalsitoninin postnatal 72. saatten sonra 2-2.5 ng/ml üzerinde olması enfeksiyon düşündürmelidir.^[88]

Prematürite, intrakranial kanama, asfiksi, neonatal hipokse-mi, resüsitasyon, neonatal enfeksiyonun gelişmediği korio-amniyonit, maternal GBS kolonizasyonu, uzamış membran rüptürü, doğum öncesi antibiyotik kullanımı, surfaktan uygulaması, doğum sonrası antibiyotik kullanımı ve çok düşük doğum ağırlığı yalancı pozitifliklere sebep olabilir bu nedenle PCT düzeyindeki artışlar doğru yorumlanmalıdır.^[89-91] Metaanalizlerde PCT'nin kritik hastalardaki sepsisin erken teşhisi için yenidoğan döneminde yararlı bir biyobelirteç olduğu sonucuna varılmıştır.^[92]

Matriks Yardımlı Lazer Desorpsiyon İyonizasyon-Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi (Martix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight, MALDI-TOF)

Mikroorganizmanın tanımlanmasına dayalı yeni tanısal tetkikler arasında Matriks Yardımlı Lazer Desorpsiyon İyoni-

zasyon-Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi (Martix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight, MALDI-TOF) yer almaya başlamıştır. MALDI-TOF kültürde organizma mevcut olduğu anda, geniş bir gram negatif ve gram pozitif bakteri yelpazesinde cins ve türlerin hızlı ve doğru bir şekilde tanımlanmasını sağlayan bir kitle spektrometre aracıdır.^[93-95] Bu nedenle organizmaların kan kültüründen daha erken teşhis edilmesine ve hedefe yönelik antibiyotik tedavisinin daha erken başlanmasına izin verir.^[96] Yenidoğan döneminde rutin kullanımı henüz yaygın değildir.

Moleküler Yöntemler

Nükleik asit tayin yöntemleri mikroorganizmaların morfolojik, metabolik veya sitopatik özellikleri ile kültür olanağı olmayan veya yavaş üreyen organizmaların tanınmasında önemlidir. Sepsis tanısının konulmasında gram negatif ve gram-pozitif bakteri ayrımının ve tanımlamanın hızlı yapılabilmesi için moleküler teknolojiler üzerinde çalışılmaktadır. Nükleik asitlerin amplifikasyonu; hedefteki nükleik asitin çoğaltılması (polimeraz zincir reaksiyonu), nükleik asit probunun çoğaltılması (ligaz zincir reaksiyonu) veya sinyal çoğaltılması (dallı-prob DNA tayini) gibi yöntemlerle yapılabilir.^[97] Polimeraz zincir reaksiyonu, bakteri dışındaki organizmalarda bulunmayan tüm bakterilerde ortak olan 16S ribozomal RNA geninin korunmuş bölgelerini hedefler.^[98] Dutta ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; klinik şüpheli sepsis vakalarında antibiyoterapi başlamadan önce ve başladıktan 12, 24 ve 48 saat sonra PCR analizi yapılmış; PCR' in duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %96.2, %96.3, %87.7 ve %98.8 saptanmıştır.^[98] Antibiyoterapi öncesi alınan numunede PCR pozitifliği olan olguların antibiyoterapi sonrası 12. saatte de pozitifliklerinin devam ettiği ancak 24 ve 48. saatlerde PCR pozitifliği saptanmadığı gösterilmiştir. Erken tanıda faydalı olabilecek olan bu tetkiğin antibiyotik tedavisine 12 saatten daha uzun süre devam edilen hastalarda tanı için kullanımı önerilmemektedir.^[98]

Az miktarda numunenin yeterli olması ve testin cerrahi dokular, efüzyonlar gibi vücut sıvılarında da çalışılabilmesi avantaj iken, aktif enfeksiyon ile geçirilmiş enfeksiyonu ayırt edememesi ve kontaminasyonu tespit etme olasılığının yüksek olması nedeni ile klinik korelasyonun zayıf olması dezavantajları arasındadır.^[56] Sonuç olarak sepsis şüphesi olan yenidoğanlarda rutin klinik kullanım için daha büyük sayıda olgunun değerlendirildiği kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Serum Amiloid A (SAA)

Serum Amiloid A (SAA) karaciğer tarafından sentezlenen, sentezi IL-1, IL-6 ve TNF- α tarafından kontrol edilen bir apolipoproteindir.^[99] Yaralanma veya enfeksiyona cevap olarak

salgılanır. İnflamasyonda rol oynadığı ve nötrofillerden IL-8 salınımını uyardığı bilinmektedir. Sepsis tanılı preterm bebeklerde SAA, CRP, IL-6 ve WBC'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, yenidoğan bebeklerde mortalite ile SAA seviyelerinin ters orantılı olduğu bildirilmiştir.^[100] Bir başka çalışmada septik bebeklerde SAA düzeylerinin 0, 24 ve 48 saatlerde septik olmayan bebeklerdeki SAA düzeyi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte CRP'ye kıyasla SAA'nın daha keskin ve hızlı bir yükseliş gösterdiği, aynı zamanda daha hızlı normale döndüğü bildirilmiştir.^[101] Sonuç olarak SAA, hızlı ve güvenilir kitler kullanıldığı takdirde neonatal sepsisin erken dönemde saptanmasında yararlı bir belirteç olarak kullanılabilir.

Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein (LPB):

Lipopolisakkarit bağlayıcı protein, Gram negatif bakteri türleri tarafından üretilen endotoksinlerle etkileşime girerek bunları CD14 immün hücrelerine aktarır.^[102, 103] Hepatositler, epitel, kas hücreleri tarafından üretilir ve akut enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık 6-8 saat sonra seviyesi yükselir. Erken başlangıçlı neonatal sepsis tanısında yüksek sensitivite ve negatif prediktif değeri olan LPB'nin bir diğer avantajı postnatal ilk iki gün içerisinde gerçekleşen fizyolojik değişikliklerden ve obstetrik olaylardan daha az etkilenmesidir.^[104, 105]

Sitokinler ve Kemokinler

Yenidoğan sepsisi seyrinde sitokin düzeyleri hızla değişim gösterir. IL-6, IL-1b, SIL2R, IL-8 ve TNF-a gibi sitokinler bakteriyel enfeksiyonlara cevap olarak öncelikle artış gösterirler. Bu artış klinik semptomlardan veya pozitif standardize tanısal testlerden daha önce ortaya çıkmaktadır.^[56] Aynı zamanda yaşamın ilk birkaç saatinde yenidoğan bebekte sitokinlerin düzeyleri enfeksiyona yakalanma riskini göstermektedir.^[106, 107]

İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6, enfeksiyonların akut fazında B ve T lenfositlerden, monositler, endotel hücreler ve fibroblastlardan salınarak karaciğerden CRP gibi akut faz reaktanlarının üretimini uyarır.^[108, 109] Sepsis belirtici olarak IL-6 kullanmanın avantajı, CRP seviyesinin yükselmesinden daha önce, bakteriyemi başlangıcından hemen sonra konsantrasyonunda hızlı bir artış olmasıdır. Bununla birlikte yarı ömrünün çok kısa olması ve antimikrobiklerin başlamasından sonraki 24 saat içinde normalleşmesi dezavantaj olarak görülmektedir. Bu nedenle IL-6'nın dar bir fırsat penceresi vardır.^[110] Erken neonatal sepsis olgularında umbilikal korddan alınan IL-6 seviyeleri yüksek saptanmıştır.^[111, 112] Çalışmalar, IL-6'nın erken faz biyobelirteç olarak kullanıldığında, CRP'ye kıyasla daha iyi duyarlılığa ve negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir.^[70] Aynı zamanda IL-6'nın TNF-a ve CRP

gibi diğer sepsis marker ile kombinasyonun erken başlangıçlı neonatal sepsis tanısında daha yüksek duyarlılığa ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.^[113]

IL-8

Monosit, makrofaj, fibroblast ve endotel hücreleri tarafından üretilen kaynaklanan pro-enflamatuar bir sitokindir. Nötrofillerin aktivasyonu ve komotaksisinden sorumlu olduğu bilinmektedir.^[114, 115] Neonatal sepsisin hem tanınmasında hem ciddiyetinin belirlenmesinde yol gösterici niteliktedir. Yenidoğan sepsisini belirlemede sensitivitesi %80-91, spesifitesi %76-100 saptanmıştır.^[70, 116] Biyobelirteç olarak IL-8'in CRP ile kombinasyonunun, şüpheli sepsis kabul edilen yenidoğanlarda daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu, antibiyotik kullanımında azalma sağladığı gösterilmiştir.^[70] Enfeksiyon başlangıcından itibaren 2-4 saat içerisinde IL-8 seviyesi hızlı bir artış ve ardından 4 saat içerisinde düşüş gösterir. Bu durum IL-8'in de IL-6 gibi ancak enfeksiyonun erken dönem belirtici olarak kullanılmasını uygun kılar.^[117] Sonuç olarak, yenidoğan sepsisinin tanısında IL-8'in rol oynayabileceğini işaret eden çalışmalar olmakla beraber, kullanımını destekleyecek güçlü kanıtlar sunan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF-α)

Sistemik enfeksiyon ve enflamasyon sırasında aktive fago sitler tarafından üretilen proinflamatuar bir sitokindir. IL-6'ya benzer farmakokinetik özellikleri mevcuttur.^[116] TNF-α düzeyindeki artış yenidoğanın gebelik haftasından ve postnatal yaştan bağımsızdır.^[70] Septik yenidoğanlar ile sağlıklı yenidoğanların kıyaslandığı çalışmalarda TNF-α düzeyi septik olgularda anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir.^[118, 119] IL-6 ile kombine edildiğinde sepsis tanısında %60 sensitivite, %100 spesifite göstermektedir.^[120] Bir metaanaliz çalışmasında, TNF-α'nın, hem erken başlangıçlı neonatal sepsis tanısında (duyarlılık %66, özgüllük %76) hem geç başlangıçlı neonatal sepsis tanısında (duyarlılık %68, özgüllük %89) orta derecede kesinlik gösterdiğini saptanmıştır.^[121]

Diğer Kemokinler

Neonatal sepsis tanısında diğer infalamatuar markerlar ile beraber kullanılacak kemokinler arasında monokin RAN-KES, MCP-1 ve IP-10 sayılabilir.^[122] Biyobelirteç olarak kemokin kullanımı enfeksiyon başlangıcından sonra CRP'ye kıyasla çok erken dönemde yükselmesi nedeni ile avantaj sağlarken; tedavi başlangıcından sonra yaklaşık 24 saat içerisinde düzeyinin düşmesi, testin çalışılması için özellikli araçlara ihtiyaç duyulması ve teste ulaşmanın kolay olmaması gibi sebepler kullanımını sınırlandırmaktadır.^[107] Ancak yaygın ve güvenli kullanımları için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hücre Yüzey Belirteçleri

Hücre yüzey belirteçleri akım sitometri ile belirlenebilmektedir.^[64] CD11b (%100 özgüllük, %100 duyarlılık), CD64 (%83 özgüllük ve %82 duyarlılık), sCD163 gibi hücre yüzey antijenlerinin biyobelirteç olarak kullanımı konusunda araştırmalar yapılmaktadır. CD64, enfeksiyona yanıt olarak ekspresyonu artan, immünglobulin G için yüksek afiniteli bir Fc reseptörüdür.^[123] Bakteriyel enfeksiyonun başlangıcından 4-6 saat sonra aktive nötrofillerde düzeyi on kat artmaktadır. Enfeksiyon baskılandıktan sonra birkaç gün içerisinde normal düzeye iner.^[124, 125] CD64'ün PCT, CRP ve WBC ile kombinasyonun sepsisin erken tanısında sensitiviteyi arttırdığı gösterilmiştir.^[126]

CD11b (Mac-1, CR3), b2-integrin adezyon molekülünün α alt birimidir ve inaktive nötrofillerde düşük konsantrasyonda eksprese edilir. Bakteriyel enfeksiyon başlangıcından beş dakika sonra seviyesinin yükseldiği, yenidoğan sepsisinin erken saptanması için iyi bir biyolojik belirteç olabileceği düşünülmektedir.^[70] Weirich ve arkadaşlarının çalışmasında kanıtlanmış sepsis tanısı olan tüm bebeklerde CD11b tespit edilirken, sepsis olmayan yenidoğanlarda saptanmadığı bildirilmiştir. Neonatal enfeksiyonunun tanısında CD11b'nin negatif prediktif değeri, pozitif prediktif değeri, duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100, %99, %96 ve %100 saptanmıştır.^[124] Nupponen ve arkadaşları olası enfeksiyonu olan yenidoğanlar ve sağlıklı yenidoğanları kıyasladıkları çalışmalarında CD11b'nin yenidoğan sepsisinin saptanmasında %100 duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir.^[125] Adib ve arkadaşları ise CD11b'nin CRP ile kombinasyonun yenidoğan sepsisi tanısında sensitivite ve negatif prediktif değeri %100'e ulaştığını göstermişlerdir.^[127] Mevcut çalışmalar CD11b'nin yenidoğan sepsisi için biyobelirteç olarak iyi tanısal doğruluğa sahip olduğunu gös-

termiştir. Ancak tetkikin yapılabilirdiği merkezlerin yetersizliği ve yüksek maliyeti olması rutin kullanımını engelleyen faktörlerdendir.

Çözünebilir CD163 (soluble CD163-sCD 163) haptogloblin yardımı ile dolaşımdaki serbest hemoglobini temizleyerek hemolizin neden olduğu oksidatif hasarı azaltır.^[128] Gram negatif ve gram pozitif bakterilere bağlanarak TNF-α, IL-1b, IL-6 ve IL-10 gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini uyarır.^[129] CRP, IL-6, IL-8, TNF-α ve sCD163'ü karşılaştırıldığı bir çalışmada; sCD163'ün, antibiyoterapi başlanmadan önce enfekte olan ve olmayan yenidoğanların ayırımında en güçlü prediktif belirteç olduğu sonucuna varılmıştır.^[130]

Diğer Biyobelirteçler

Sepsis tanısında ve tedavi etkinliğinde kullanımı dikkat çeken diğer biyobelirteçler; suPAR, anjiyopoietinler, pentraxin 3 (PTX3), sTREM-1 ve inter alfa inhibitör proteinlerdir (Ialp).^[131-135] Ancak rutin kullanımlarını destekleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tanısal Algoritmalar

Sepsisin erken teşhisi, spesifik semptomların olmaması ve laboratuvarın suboptimal tanısal değeri nedeniyle zordur. Bu durum yüksek oranda ampirik antimikrobiyal kullanımına neden olmaktadır. Literatürde enflamatuvar yanıt parametreleri, laboratuvar tetkikleri ve fizik muayene bulgularının farklı kombinasyonları ile sepsis skorları oluşturulmaya çalışılmıştır. Töllner, klinik ve temel laboratuvar değerlendirmelerini kullanarak sepsis tanımlamak için 1982 yılında bilinen ilk yenidoğan sepsis skorlama sistemini geliştirmiştir (Tablo 1).^[136] Avrupa Tıp Ajansı Pediatri Komitesi [The Pediatric Committee (PDCO) of the European Medicines Agency (EMA)] 2010 yılında yenidoğan sep-

Tablo 1. Töllner sepsis skorlama sistemi

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Orta	Belirgin	
Bradikardi	Yok	Var		
Apne	Yok	Var		
Respiratuvar distres	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	>4cm		
GİS bulgusu	Yok	Var		
Lökosit sayısı	Normal	Lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok		Var	
Metabolik asidoz	Normal	>7.2	<7.2	

Toplam skorun 5'in altında olması normal, 5-10 arası şüpheli, 10 puanın üstü ise kesin sepsis olarak ele alınır.

sis tanımının standardizasyonu için EMA sepsis kriterleri önermiştir (Tablo 2).^[137] Ancak tek bir skorlama sisteminin sepsis tanısında kullanımının yeterliliği ve güvenilirliği kanıtlanamamıştır.

Günümüzde erken başlangıçlı neonatal sepsis olasılığını tahmin etmek ve antibiyoterapi başlanmasına ilişkin kararları yönlendirmek için online erken başlangıçlı neonatal sepsis hesaplayıcıları da kullanılmaktadır (<https://neonatal-sepsiscalculator.kaiserpermanente.org>).

Tedavi

Yenidoğan enfeksiyonlarının antimikrobiyal tedavisi şüpheli (ampirik) veya bilinen (kesin) patojenlerin tedavisi olarak ikiye ayrılmaktadır. Semptomların erken veya geç başlangıçlı olması, enfeksiyonun hastane veya toplum kökenli olması antimikrobiyal seçimini etkilemektedir. Antibiyoterapiye başlamadan önce uygun kültür örneklerinin alınması önemli olmakla beraber bu durum tedaviye başlamayı geciktirmemelidir.

Ampirik Tedavi

Erken başlangıçlı bakteriyel enfeksiyonların ampirik tedavisi ampisilin ve aminoglikosit grubu bir antibiyotik (genellikle gentamisin) içermelidir. Gentamisin ile tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmeli, antibiyoterapisi tamamlanacak olan bebeklerde serum gentamisin düzeyi görülmelidir. Tedavisi 48 saate tamamlanarak kesilen bebeklerde böbrek fonksiyon testleri normal ise gentamisin düzeyi incelemesine gerek yoktur.^[23] Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı ancak gram negatif menenjit şüphesinde tedaviye eklenmelidir.^[13] Üçüncü kuşak sefalosporinler ve vankomisin kullanımı, vankomisine dirençli enterokokların ve genişlemiş spektrumlu β -laktamaz üreten gram-negatif bakterilerin artışı ile ilişkilendirilmiştir.^[138] Direnç gelişiminin yanında uzun süreli uygulamada invaziv kandidiyazis riskinde artışa neden olmasından dolayı üçüncü kuşak sefalosporinlerin ampirik kullanımı önerilmemektedir.^[139] Ampisilin ve üçüncü kuşak sefalosporin rejiminin, ampisilin ve gentamisin kombinasyonundan daha etkili olmadığı gösterilmiştir.^[140] Ampisi-

Tablo 2. EMA sepsis skorlama sistemi

Klinik Bulgular	Laboratuvar Bulguları
<p>Vücut ısısı: >38.5 °C veya <36 °C'den az olması ve/veya ısı düzensizlikleri</p> <p>Kardiyovasküler İnstabilite: Bradikardi veya taşikardi ve/veya ritim düzensizliği İdrar miktarının <1 ml/kg/saat olması Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon</p> <p>Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi Sklerem</p> <p>Solunumsal İnstabilite: Apne veya Takipne veya Artmış oksijen ihtiyacı veya Artmış ventilasyon desteği ihtiyacı</p> <p>Gastrointestinal: Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon</p> <p>Non-spesifik: İrritabilite Letarji Hipotonisite</p>	<p>Lökosit sayısı: <4.000/mm³ veya >20.000/mm³</p> <p>İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0.2</p> <p>Trombosit sayısı: <100.000/mm³</p> <p>CRP >15mg/L (1.5 mg/dL) veya prokalsitonin ≥2 ng/mL</p> <p>Kan şekeri izleminde (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dL or 2.5 mMol/L)</p> <p>Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya Serum laktat >2 mMol/L</p>

Klinik kategorilerden en az ikisinde ve laboratuvar kategorilerden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir.

lin+gentamisin, GBS ve *L. monocytogenes*'in neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde sinerjistiktir ancak sefalosporinler, *L. monocytogenes*'e karşı etkin değildir. Geç başlangıçlı neonatal sepsisin ampirik tedavisi genellikle *Koagülaz negatif Stafilokoklar*, *S. aureus* ve Gram negatif organizmaları da kapsayacak şekilde vankomisin ve aminoglikosit grubu bir antibiyotik içerir. Ancak erken başlangıçlı sepsiste olduğu gibi, Gram negatif menenjit şüphesi varsa, üçüncü kuşak sefalosporinlerin de tedaviye eklenmesi düşünülmelidir.^[139] Karbapenem grubu antibiyotik kullanımı lokal direnç düzeyleri göz önünde bulundurularak yada hasta daha önce üçüncü kuşak sefalosporin grubu bir antibiyotik kullanmış ise düşünülebilir.^[141] Yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışında ortaya çıkan enfeksiyonların tedavisinde piperasilin+tazobaktam ve ampisilin+sulbaktam kullanımı giderek artmaktadır; ancak, tazobaktamın santral sinir sistemine penetrasyonu güvenilir değildir ve menenjit tedavisi için kullanılmamalıdır. Bununla birlikte, β -laktamaz inhibitörü sulbaktam, ampisilin ile birleştiğinde BOS'da yüksek konsantrasyonlara ulaştığı bilinmektedir.^[142] Kandidiyazis, aspergilloz ve zigomikozlar gibi mantar enfeksiyonlarından şüphelenildiğinde hızlı ve agresif tedavi başlanmalıdır. Amfoterisin B deoksilat ile ampirik antifungal tedavi, invazif kandidiyazis için risk faktörleri olan yüksek riskli bebeklerde düşünülebilir.^[13]

Klinik sepsis tanısında tedaviye 7-10 gün devam edilmelidir. Bebeğin klinik durumu ve laboratuvar tetkikleri ile tedaviye yanıt takip edilir. Tedavi başlangıcından itibaren ilk 24-48 saatte klinik bulguların düzelmesi, 48-72 saatte CRP düzeyinin, İ/T oranının ve beyaz küre sayısının normale dönmeye başlaması tedaviye uygun yanıt alındığını gösterir.^[5] Kültürler negatif olduğunda şüpheli sepsis için uygun bir antibiyotik tedavisi süresinin belirlenmesi genellikle zordur. Enfeksiyon için klinik veya hematolojik kanıt bulunmayan iyi görünen bebeklerde, standart uygulama, 48 saat sonra kültür üremesi yoksa antibiyoterapiyi kesmektir.^[139]

Etkene Yönelik Tedavi

Patojenler tanımlandıktan sonra tedavi, türe ve duyarlılığa göre tekrar düzenlenmelidir. Etkene yönelik tedavi rejimlerine bakıldığında; GBS' nin neden olduğu bakteremi ve sepsisli bebeklerde, gentamisin sıklıkla ampisilin veya penisilin ile kombine kullanılmaktadır, ancak aminoglikosit ilavesinin sonucu iyileştirdiğini gösteren yeterli veri yoktur. Bununla birlikte, tedavinin ilk birkaç gününde bu iki ilacın kombinasyonunu kullanmak ve daha sonra tedaviye sadece ampisilin veya penisilin ile devam etmeyi sürdürmek yaygın bir uygulamadır.^[24] *L. monositogenezis* tedavisinde ampisilin tek başına yeterli olmakla beraber aminoglikozidler sinerjistik etki göstermektedir. Enterokoklar, penisilin içeren bir antibiyotik ile tedavi edilmeli, sinerjistik etki dokümanite

edilmişse tedaviye aminoglikosit eklenebilir. Kültürler steril olarak sonuçlandırıldığında aminoglikozid tedavisi kesilebilir. Ampisiline dirençli enterokok enfeksiyonları aminoglikosit eklenmeden vankomisin ile tedavi edilebilir. *S. Aureus* enfeksiyonlarında duyarlılık profili sonuçlanana kadar vankomisin tedavide kullanılırken MRSA saptanan olgularda vankomisin ile tedaviye devam edilir. MSSA saptanması durumunda sefazolin, MSS enfeksiyonları ve endokardit dışında alternatif tedavi olarak kullanılabilir. *Koagülaz negatif stafilokok* enfeksiyonları vankomisin ile tedavi gerektirir. Gram-negatif enterik bakteri enfeksiyonlarında tedavi için ampisilin (eğer duyarlı ise) veya bir aminoglikosit yeterlidir. Bununla birlikte, menenjit şüphesi varsa üçüncü kuşak veya dördüncü kuşak sefalosporin (örneğin, sefotaksim, seftazidim veya *Pseudomonas* spp. etken ise sefepim) veya karbapenem kullanılmalıdır. Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üreten Enterobacteriaceae suşlarının tedavisinde en iyi seçenek karbapenem iken sefepim kullanımı da düşünülebilir. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* suşlarının neden olduğu enfeksiyonlar karbapenemle beraber kolistin veya yüksek doz tigesiklin veya aminoglikosit içeren bir rejim ile tedavi edilir. Anaerobik enfeksiyonların tedavisinde klindamisin, ampisilin+sulbaktam veya metronidazol kullanımı uygundur; MSS tutulumu mevcut ise metronidazol tercih edilir. Mantar enfeksiyonları değerlendirildiğinde Amfoterisin B deoksikolat, invaziv kandidiyazis tedavisinde tercih edilen ilk seçenektir.^[143] Flukonazol, profilaksi almamış hastalarda, duyarlı mantar enfeksiyonlarının tedavisinde flukonazol alternatif tedavi olarak kullanılabilir.^[144] Lipozomal amfoterisin veya echinocandin (caspofungin veya micafungin) hepatik veya splenik kandidiyaz tedavisinde kullanılabilir. Yenidoğan döneminde sık kullanılan antibiyotikler ve dozları **Tablo 3**'de^[145, 146] özetlenmiştir.

Tedavi süresi enfeksiyon bölgesi ve hastanın klinik cevabı ile belirlenir. Enfeksiyon odağı olmayan bakteremi genellikle 7-10 gün tedavi edilir. Çok düşük doğum ağırlığına sahip ve prematüre bebeklerde antibiyoterapi süreleri ile ilgili az sayıda randomize kontrollü çalışma olmakla beraber 32 gestasyon haftasından küçük bebeklerde antibiyoterapi süresi 10-14. güne kadar uzatılabilir.^[147] Aynı zamanda gram negatif bakteriyemi tedavisi de 10-14. güne kadar uzatılmaktadır. Komplike olmayan GBS menenjitlerinde tedavi süresi genellikle 10-14. gün olarak kabul edilirken, fokal komplikasyonlarda süre uzatılmaktadır.^[139] Gram negatif bakteriyel menenjitlerde ise 21 gün veya ilk negatif BOS kültüründen sonra 2 hafta süre ile tedaviye devam edilir.^[148]

Destekleyici Tedaviler

Neonatal sepsis tedavisinde granülosit transfüzyonları, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), G-CSF ve intravenöz immün globulin (IVIG) uygulamaları

Tablo 3. Antibiyotik dozları

Antibiyotik	Kullanım Yolu	Kullanım Şekli
AMİKASİN	IM, IV	<p>Gebelik yaşı <30 hafta: PNA ≤14 gün: 48 saatte bir 15 mg/kg/doz PNA ≥15 gün: 24 saatte bir 15 mg/kg/doz</p> <p>Gebelik yaşı 30 ila 34 hafta: PNA ≤60 gün: 24 saatte bir 15 mg/kg/doz</p> <p>Gebelik yaşı ≥35 hafta: PNA ≤7 gün: 24 saatte bir 15 mg/kg/doz PNA ≥8 gün: 24 saatte bir 17,5 mg/kg/doz</p>
AMPİSİLİN	IM, IV	<p>Gebelik yaşı ≤34 hafta: PNA ≤7gün: 12 saatte bir 50 mg/kg/doz PNA 8-28 gün: 12 saatte bir 75 mg/kg/doz</p> <p>Gebelik yaşı >34 hafta: PNA ≤28 gün: 8 saatte bir 50 mg/kg/doz</p> <p>Menenjit: PNA ≤7 gün (IV): 8 saatte bir 200-300 mg/kg/gün PNA >7 gün (IV): 6 saate bir 300 mg/kg/gün</p>
SEFOTAKSİM	IM, IV	<p>Gebelik yaşı <32 hafta: PNA <14 gün: 12 saatte bir 50 mg/kg/doz PNA 14-28 gün: 8 saatte bir 50 mg/kg/doz</p> <p>Gebelik yaşı ≥32 hafta: PNA ≤7 gün: 12 saatte bir 50 mg/kg/doz PNA 8-28 gün: 8 saatte bir 50 mg/kg/doz</p>
MEROPENEM	IV	<p>Doğum ağırlığı ≤2 kg PNA ≤14 gün: 12 saatte bir 20 mg/kg/doz PNA 15-28 gün: 8 saatte bir 20 mg/kg/doz PNA 29-60 gün: 8 saatte bir 30mg/kg/doz</p> <p>Doğum ağırlığı >2 kg PNA ≤14 gün: 8 saatte bir 20 mg/kg/doz PNA 15-60 gün: 8 saatte bir 30 mg/kg/doz</p>
PİPERASİLİN - TAZOBAKTAM	IV	<p>Doğum ağırlığı ≤2 kg PNA ≤7 gün: 8 saatte bir 100 mg/kg/doz PNA 8-28 gün: PMA ≤ 30 GH 8 saatte bir 100 mg/kg/doz PMA >30 GH 6 saatte bir 80 mg/kg/doz PNA 29-60 gün: 6 saatte bir 80mg/kg/doz</p> <p>Doğum ağırlığı >2 kg PNA ≤ 60 gün: 6 saatte bir 80 mg/kg/doz Yükleme: 20mg/kg/doz</p>
VANKOMİSİN	IV	<p>Gebelik yaşı <28 hafta: Serum Kreatinin <0.5 mg/dL 12 saatte bir 15 mg/kg/doz Serum Kreatinin 0.5-0.7 mg/dL 24 saatte bir 20 mg/kg/doz Serum Kreatinin 0.8- 1 mg/dL 24 saatte bir 15 mg/kg/doz Serum Kreatinin 1.1- 1.4 mg/dL 24 saatte bir 10 mg/kg/doz Serum Kreatinin >1.4 mg/dL 48 saatte bir 15 mg/kg/doz</p> <p>Gebelik yaşı >28 hafta: Serum Kreatinin <0.7 mg/dL 12 saatte bir 15 mg/kg/doz Serum Kreatinin 0.7-0.9 mg/dL 24 saatte bir 20 mg/kg/doz Serum Kreatinin 1-1.2 mg/dL 24 saatte bir 15 mg/kg/doz Serum Kreatinin 1.3- 1.6 mg/dL 24 saatte bir 10 mg/kg/doz Serum Kreatinin >1.6 mg/dL 48 saatte bir 15 mg/kg/doz</p>
TEİKOPLANİN	IV	<p>Yükleme: 16 mg/kg/doz İdame: 24 saatte bir 8 mg/kg/doz</p>

dahil olmak üzere nötrofillerin sayısını veya fonksiyonlarını artıran tedaviler incelenmiştir. Ancak birçok çalışma GM-CSF veya G-CSF'nin mortalitede azalma üzerine anlamlı bir etkisi olduğunu gösterememiştir.^[149-152] IVIG kullanımı değerlendirildiğinde Uluslararası Neonatal İmmünoloji Çalışma Grubu (INIS Collaborative Group) ile 7000'in üzerinde bebeği içeren Cochrane derlemesinde; yenidoğan sepsisinde kullanılan IVIG infüzyonlarının morbidite veya uzun dönemde mortalite üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir.^[153, 154] Sepsis ile ilişkili TNF- α konsantrasyonlarını azaltarak ve mikrosirkulasyonu iyileştirerek etki gösteren pentoksifilin kullanımı, randomize kontrolü iki çalışmada değerlendirilmiş, kanıtlı sepsis olan bebeklerde sağkalım oranlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir.^[155] Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Açıklamalar

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – İ.Ö.O., A.B.; Tasarım – İ.Ö.O., A.B.; Kontrol – A.B.; Materyal – İ.Ö.O.; Veri toplama ve/veya işleme – İ.Ö.O.; Analiz ve/veya yorumlama – A.B.; Kaynak taraması – İ.Ö.O.; Yazan – İ.Ö.O.; Kritik revizyon – A.B.

Kaynaklar

- American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p.762.
- Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;100:F257-63.
- Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. Pediatrics 2005;116:595-602.
- Shim GH, Kim SD, Kim HS, Kim ES, Lee HJ, Lee JA, et al. Trends in epidemiology of neonatal sepsis in a tertiary center in Korea: a 26-year longitudinal analysis, 1980-2005. J Korean Med Sci 2011;26:284-9.
- Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018. Available at: http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2017/12/yenidogan_enfeksiyonlari_tan%C4%B1_ve_tedavi_rehberi_2018.pdf. Accessed Apr 9, 2020.
- 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. Lancet 2014;384:957-79.
- Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why?. Lancet 2005;365:891-900.
- Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. Bull World Health Organ 2015;93:19-28.
- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Lancet 2012;379:2151-61.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations--United States, 2003-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:701-5.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in perinatal group B streptococcal disease - United States, 2000-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:109-12.
- Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics 2011;127:817-26.
- Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet 2017;390:1770-80.
- Osirin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. Curr Opin Infect Dis 2004;17:217-24.
- Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2012;129:1006-15.
- Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. Pediatrics 2011;128:e1155-63.
- Guzick DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. Obstet Gynecol 1985;65:11-6.
- Larsen JW, Sever JL. Group B Streptococcus and pregnancy: a review. Am J Obstet Gynecol 2008;198:440-50.
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59:1-36.
- Alp F, Findik D, Dagi HT, Arslan U, Pekin AT, Yılmaz SA. Screening and genotyping of group B streptococcus in pregnant and non-pregnant women in Turkey. J Infect Dev Ctries 2016;10:222-6.
- Kadanalı A, Altöparlak U, Kadanalı S. Maternal carriage and neonatal colonisation of group B streptococcus in eastern Turkey: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. Int J Clin Pract 2005;59:437-40.

22. Eren A, Küçükercan M, Oğuzoğlu N, Unal N, Karateke A. The carriage of group B streptococci in Turkish pregnant women and its transmission rate in newborns and serotype distribution. *Turk J Pediatr* 2005;47:28–33.
23. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editors. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 545–61.
24. Ferrieri P, Wallen LD. Newborn Sepsis and Meningitis. In: Gleason CA, Juul SE, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 553–65.
25. Vergnano S, Menon E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the Neonatal surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F9–14.
26. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285–91.
27. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:939–ix.
28. Bhat Y R, Lewis LE, K E V. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from a center in India. *Ital J Pediatr* 2011;37:32.
29. Türkmen MK, Telli M, Erisen S, Güzünler M, Eyigör M. Evaluation the Cases of Neonatal Sepsis and of Antibiotic Sensitivities in a Neonatal Intensive Care Unit. *ADU Tıp Fak Derg* 2010;11:15–20.
30. Aksoy H, Orbay E, Akın Y, Vitrinel A. A Retrospective Study of Cases with Neonatal Sepsis. *Türk Aile Hek Derg* 2002;6:18–23.
31. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Celebi S, Hacimustafaoglu M. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen. *Pediatr Int* 2014;56:60–6.
32. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J, editors. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 217–71.
33. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr* 2013;162:1120–4.
34. Hammoud MS, Al-Taiar A, Thalib L, Al-Sweih N, Pathan S, Isaacs D. Incidence, aetiology and resistance of late-onset neonatal sepsis: a five-year prospective study. *J Paediatr Child Health* 2012;48:604–9.
35. Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Velázquez JR, Rosado-Quiab U, Diego-Rodríguez N, Paz-Baeza E, et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:48.
36. Özdemir AA, Elgörmüş Y. Retrospective evaluation of the cases with neonatal sepsis and antibiotic resistance of the causing microorganisms. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2016;50:319–24.
37. Bülbül A, Taşdemir M, Pullu M, Okan F, Bülbül L, Nuhuğlu A. Nosocomial infection in the neonatal intensive care unit. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2009;43:27–32.
38. Vergnano S, Menon E, Smith Z, Kennea N, Embleton N, Clarke P, et al. Characteristics of Invasive Staphylococcus aureus in United Kingdom Neonatal Units. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:850–4.
39. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003;289:203–9.
40. Modlin JF. Treatment of Neonatal Enterovirus Infections. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;5:63–4.
41. World Health Organization. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. 2010. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44294/9789241599221_eng.pdf;jsessionid=85132E3A2460EFCB6853B8F16209D4BC?sequence=1. Accessed Apr 18, 2017.
42. Satar M, Ozlü F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *Turk J Pediatr* 2012;54:449–57.
43. Malathi I, Millar MR, Leeming JP, Hedges A, Marlow N. Skin disinfection in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993;69:312–6.
44. Pichichero ME, Todd JK. Detection of neonatal bacteremia. *J Pediatr* 1979;94:958–60.
45. Pauli I Jr, Shekhawat P, Kehl S, Sasidharan P. Early detection of bacteremia in the neonatal intensive care unit using the new BACTEC system. *J Perinatol* 1999;19:127–31.
46. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Stager CE, Hansen TN. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics* 2000;105:523–7.
47. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed?. *Pediatrics* 1995;95:803–6.
48. Holt DE, Halket S, de Louvois J, Harvey D. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F85–9.
49. Hamada S, Vearncombe M, McGeer A, Shah PS. Neonatal group B streptococcal disease: incidence, presentation, and mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:53–7.
50. Grimwood K, Darlow BA, Gosling IA, Green R, Lennon DR, Martin DR, et al. Early-onset neonatal group B streptococcal infections in New Zealand 1998-1999. *J Paediatr Child Health* 2002;38:272–7.
51. Neto MT. Group B streptococcal disease in Portuguese infants younger than 90 days. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F90–3.
52. Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr* 1980;96:1063–7.

53. Shattuck KE, Chonmaitree T. The changing spectrum of neonatal meningitis over a fifteen-year period. *Clin Pediatr (Phila)* 1992;31:130–6.
54. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001;108:1169–74.
55. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F173–8.
56. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010;37:421–38.
57. Ruangkit C, Satpute A, Vogt BA, Hoyen C, Viswanathan S. Incidence and risk factors of urinary tract infection in very low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med* 2016;9:83–90.
58. Harris H, Wirtschafter D, Cassady G. Endotracheal intubation and its relationship to bacterial colonization and systemic infection of newborn infants. *Pediatrics* 1976;58:816–23.
59. Evans ME, Schaffner W, Federspiel CF, Cotton RB, McKee KT Jr, Stratton CW. Sensitivity, specificity, and predictive value of body surface cultures in a neonatal intensive care unit. *JAMA* 1988;259:248–52.
60. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980;65:1036–41.
61. Rozycki HJ, Stahl GE, Baumgart S. Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:440–2.
62. 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;95:89–98.
63. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004;50:279–87.
64. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:223–7.
65. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Remington's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*. Philadelphia: WB Saunders, 1983. p. 679–735.
66. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:16–9.
67. Christensen RD, Rothstein G, Hill HR, Hall RT. Fatal early onset group B streptococcal sepsis with normal leukocyte counts. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:242–5.
68. 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.
69. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 2:S69–74.
70. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:125–31.
71. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:362–6.
72. Spector SA, Ticknor W, Grossman M. Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infections. *Clin Pediatr (Phila)* 1981;20:385–92.
73. Manzoni P. Hematologic Aspects of Early and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Clin Perinatol* 2015;42:587–95.
74. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr* 1995;154:138–44.
75. Papoff P. Use of hematologic data to evaluate infections in neonates. In: Christensen R, editor. *Hematologic Problems of the Neonate*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 389–404.
76. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis—a systematic review. *Infect Dis (Lond)* 2015;47:117–24.
77. Ismail AQ, Gandhi A. Using CRP in neonatal practice. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:3–6.
78. Russell GA, Smyth A, Cooke RW. Receiver operating characteristic curves for comparison of serial neutrophil band forms and C reactive protein in neonates at risk of infection. *Arch Dis Child* 1992;67:808–12.
79. Celik IH, Demirel FG, Uras N, Oguz SS, Erdevi O, Biyikli Z, Dilmen U. What are the cut-off levels for IL-6 and CRP in neonatal sepsis? *J Clin Lab Anal* 2010;24:407–12.
80. Pourcyrus M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993;92:431–5.
81. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999;104:447–53.
82. Wasunna A, Whitelaw A, Gallimore R, Hawkins PN, Pepys MB. C-reactive protein and bacterial infection in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1990;149:424–7.
83. Edgar JD, Gabriel V, Gallimore JR, McMillan SA, Grant J. A prospective study of the sensitivity, specificity and diagnostic performance of soluble intercellular adhesion molecule 1, highly sensitive C-reactive protein, soluble E-selectin and serum amyloid A in the diagnosis of neonatal infection. *BMC Pediatr* 2010;10:22.
84. Ganesan P, Shanmugam P, Sattar SB, Shankar SL. Evaluation of IL-6, CRP and hs-CRP as Early Markers of Neonatal Sepsis. *J Clin Diagn Res* 2016;10:DC13–17.
85. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001;38:483–93.
86. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal sub-

- jects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605–8.
87. Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology* 2010;97:165–74.
 88. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, 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.
 89. 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;49:60–8.
 90. 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;46:1583–7.
 91. Lee J, Bang YH, Lee EH, Choi BM, Hong YS. The influencing factors on procalcitonin values in newborns with noninfectious conditions during the first week of life. *Korean J Pediatr* 2017;60:10–6.
 92. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:426–35.
 93. Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiol Rev* 2012;36:380–407.
 94. Barnini S, Ghelardi E, Bruculeri V, Morici P, Lupetti A. Rapid and reliable identification of Gram-negative bacteria and Gram-positive cocci by deposition of bacteria harvested from blood cultures onto the MALDI-TOF plate. *BMC Microbiol* 2015;15:124.
 95. Lagacé-Wiens PR, Adam HJ, Karlowsky JA, Nichol KA, Pang PF, Guenther J, et al. Identification of blood culture isolates directly from positive blood cultures by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and a commercial extraction system: analysis of performance, cost, and turnaround time. *J Clin Microbiol* 2012;50:3324–8.
 96. Malcolmson C, Ng K, Hughes S, Kisson N, Schina J, Tilley PA, et al. Impact of Matrix-Assisted Laser Desorption and Ionization Time-of-Flight and Antimicrobial Stewardship Intervention on Treatment of Bloodstream Infections in Hospitalized Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6:178–86.
 97. Ovalı F. Bakteriyel enfeksiyonlar. In: Dağoğlu T, Ovalı F, editros. *Neonatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 759.
 98. Dutta S, Narang A, Chakraborty A, Ray P. Diagnosis of neonatal sepsis using universal primer polymerase chain reaction before and after starting antibiotic drug therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:6–11.
 99. Yuan H, Huang J, Lv B, Yan W, Hu G, Wang J, et al. Diagnosis value of the serum amyloid A test in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2013;2013:520294.
 100. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, Lis M, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfin T. The prognostic virtue of inflammatory markers during late-onset sepsis in preterm infants. *J Perinat Med* 2004;32:176–80.
 101. Arnon S, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfin T. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis. *J Perinatol* 2007;27:297–302.
 102. Behrendt D, Dembinski J, Heep A, Bartmann P. Lipopolysaccharide binding protein in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F551–4.
 103. Delsesto D, Opal SM. Future perspectives on regulating pro- and anti-inflammatory responses in sepsis. *Contrib Microbiol* 2011;17:137–56.
 104. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Goia C, Schimmel MS. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F283–6.
 105. D'Alquen D, Kramer BW, Seidenspinner S, Marx A, Berg D, Gronck P, et al. Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr Res* 2005;57:263–9.
 106. Miller LC, Isa S, LoPreste G, Schaller JG, Dinarello CA. Neonatal interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor: cord blood levels and cellular production. *J Pediatr* 1990;117:961–5.
 107. Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:879–87.
 108. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989;74:1–10.
 109. Hodge G, Hodge S, Han P, Haslam R. Multiple leucocyte activation markers to detect neonatal infection. *Clin Exp Immunol* 2004;135:125–9.
 110. Küster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 1998;352:1271–7.
 111. Smulian JC, Vintzileos AM, Lai YL, Santiago J, Shen-Schwarz S, Campbell WA. Maternal chorioamnionitis and umbilical vein interleukin-6 levels for identifying early neonatal sepsis. *J Matern Fetal Med* 1999;8:88–94.
 112. Smulian JC, Bhandari V, Campbell WA, Rodis JF, Vintzileos AM. Value of umbilical artery and vein levels of interleukin-6 and soluble intracellular adhesion molecule-1 as predictors of neonatal hematologic indices and suspected early sepsis. *J Matern Fetal Med* 1997;6:254–9.
 113. Silveira RC, Procianny RS. Evaluation of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999;88:647–50.
 114. Reinsberg J, Dembinski J, Dorn C, Behrendt D, Bartmann P, van Der Ven H. Determination of total interleukin-8 in whole blood

- after cell lysis. *Clin Chem* 2000;46:1387–94.
115. Franz AR, Sieber S, Pohlandt F, Kron M, Steinbach G. Whole blood interleukin 8 and plasma interleukin 8 levels in newborn infants with suspected bacterial infection. *Acta Paediatr* 2004;93:648–53.
116. Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F208–12.
117. Resch B, Gusenleitner W, Müller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr* 2003;92:243–5.
118. Berner R, Niemeyer CM, Leititis JU, Funke A, Schwab C, Rau U, et al. Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis. *Pediatr Res* 1998;44:469–77.
119. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birth-weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F221–7.
120. de Bont ES, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, et al. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis. *Acta Paediatr* 1994;83:696–9.
121. Lv B, Huang J, Yuan H, Yan W, Hu G, Wang J. Tumor necrosis factor- α as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a meta-analysis. *ScientificWorldJournal* 2014;2014:471463.
122. Ng PC, Li K, Chui KM, Leung TF, Wong RP, Chu WC, et al. IP-10 is an early diagnostic marker for identification of late-onset bacterial infection in preterm infants. *Pediatr Res* 2007;61:93–8.
123. Wang K, Bhandari V, Chepustanova S, Huber G, O'Hara S, O'Hern CS, Shattuck MD, Kirby M. Which biomarkers reveal neonatal sepsis? *PLoS One* 2013;8:e82700.
124. Weirich E, Rabin RL, Maldonado Y, Benitz W, Modler S, Herzenberg LA, et al. Neutrophil CD11b expression as a diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *J Pediatr* 1998;132:445–51.
125. Nupponen I, Andersson S, Järvenpää AL, Kautiainen H, Repo H. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2001;108:E12.
126. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* 2008;28:1–13.
127. Adib M, Ostadi V, Navaei F, Saheb Fosoul F, Oreizi F, Shokouhi R, et al. Evaluation of CD11b expression on peripheral blood neutrophils for early detection of neonatal sepsis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2007;6:93–6.
128. Graversen JH, Madsen M, Moestrup SK. CD163: a signal receptor scavenging haptoglobin-hemoglobin complexes from plasma. *Int J Biochem Cell Biol* 2002;34:309–14.
129. Fabriek BO, Dijkstra CD, van den Berg TK. The macrophage scavenger receptor CD163. *Immunobiology* 2005;210:153–60.
130. Prashant A, Vishwanath P, Kulkarni P, Sathya Narayana P, Gowdara V, Nataraj SM, et al. Comparative assessment of cytokines and other inflammatory markers for the early diagnosis of neonatal sepsis—a case control study. *PLoS One* 2013;8:e68426.
131. Sprong T, Peri G, Neeleman C, Mantovani A, Signorini S, van der Meer JW, et al. Pentraxin 3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease. *Shock* 2009;31:28–32.
132. Mankhambo LA, Banda DL; IPD Study Group, Jeffers G, White SA, Balmer P, et al. The role of angiogenic factors in predicting clinical outcome in severe bacterial infection in Malawian children. *Crit Care* 2010;14:R91.
133. Siahaniidou T, Margeli A, Tsirogianni C, Charoni S, Giannaki M, Vavourakis E, et al. Clinical value of plasma soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in term neonates with infection or sepsis: a prospective study. *Mediators Inflamm* 2014;2014:375702.
134. Saldır M, Tunc T, Cekmez F, Cetinkaya M, Kalayci T, Fidancı K, et al. Endocan and Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 as Novel Markers for Neonatal Sepsis. *Pediatr Neonatol* 2015;56:415–21.
135. Chaaban H, Singh K, Huang J, Siryaporn E, Lim YP, Padbury JF. The role of inter-alpha inhibitor proteins in the diagnosis of neonatal sepsis. *J Pediatr* 2009;154:620–2.
136. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Clinical studies and sepsis score. Eur J Pediatr* 1982;138:331–8.
137. European Medicines Agency (EMA). Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis. London: 2010. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-expert-meeting-neonatal-paediatric-sepsis_en.pdf. Accessed Apr 13, 2020.
138. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000;355:973–8.
139. Leonard EG, Dobbs K. Postnatal Bacterial Infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 10th ed. Elsevier; 2015. p. 734–50.
140. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics* 2006;117:67–74.
141. Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 2013;30:131–41.
142. Sullins AK, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013;15:93–117.
143. American Academy of Pediatrics. Candidiasis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. *Red Book: 2018 Report*

- of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 263.
144. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1–50.
 145. Bradley JS, Nelson JD, Barnett ED, Cantey JB, Kimberlin DW, Palumbo PE, et al. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 25th ed. American Academy of Pediatrics; 2019. Available at: https://bibop.ocg.msf.org/docs/10/L010PEDX12E-P_Nelsons-Pediatric-Antimicrobial-Therapy_2019.pdf. Accessed Apr 13, 2020.
 146. American Academy of Pediatrics. Tables of antibacterial drug dosages. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 914.
 147. Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Int J Pediatr* 2011;2011:712150.
 148. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267–84.
 149. Castagnola E, Dufour C. Role of G-CSF GM-CSF in the management of infections in preterm newborns: an update. *Early Hum Dev* 2014;90 Suppl 2:S15–7.
 150. Carr R, Brocklehurst P, Doré CJ, Modi N. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor administered as prophylaxis for reduction of sepsis in extremely preterm, small for gestational age neonates (the PROGRAMS trial): a single-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:226–33.
 151. Marlow N, Morris T, Brocklehurst P, Carr R, Cowan F, Patel N, et al. A randomised trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for neonatal sepsis: childhood outcomes at 5 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F320–6.
 152. Mathias B, Szpila BE, Moore FA, Efron PA, Moldawer LL. A Review of GM-CSF Therapy in Sepsis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2044.
 153. INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszcak E, Darlow B, Haque K, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011;365:1201–11.
 154. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD001239.
 155. Haque KN, Pammi M. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD004205.