T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI YENİDOĞANLARDA ANTİBİYOTİK MARUZİYETİNİN ERKEN DÖNEM OLUMSUZ ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra TEKİN UZUN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özden TÜREL

HAZİRAN 2022

T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI YENİDOĞANLARDA ANTİBİYOTİK MARUZİYETİNİN ERKEN DÖNEM OLUMSUZ ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra TEKİN UZUN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özden TÜREL

İSTANBUL

HAZİRAN 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, plan aşamasında yazım sürecine kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Esra TEKİN UZUN

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecinde engin bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, tezimin her aşamasında bana yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Özden TÜREL'e,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığımız, eğitimimiz için üstün çaba gösteren, en ufak sorunumuzla dahi yakından ilgilenen Bezmialem Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Erkan ÇAKIR'a,

İhtisas sürecinde bilgi ve tecrübesinin yanında hasta yaklaşımı ile bizlere örnek olan, çocuk hekimi olmanın ne demek olduğunu bizlere öğreten değerli hocalarım Prof. Dr. Fatma Betül ÇAKIR, Prof. Dr. Emel TORUN, Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR ve Yrd. Doç. Dr. Selçuk UZUNER'e,

Asistanlık sürecinde hem meslektaşım hem de arkadaşım olarak yanımda olmalarından büyük mutluluk duyduğum, pek çok stresi beraber göğüslediğimiz, kıymetli arkadaşlarım Uzm. Dr. Lala NURMAMMADOVA, Uzm. Dr. Nigar BAYRAMOVA, Uzm. Dr. Gökçe ERGÜN, Dr. Nur TEKİN ve Dr. Türkay BABAYEVA'ya,

Birlikte çalışma imkânı bulduğum, büyük bir özveriyle çalışan çocuk kliniğinin tüm hocalarına, uzmanlarına, asistanlarına, hemşirelerine ve klinik personeline,

Beni bugünlere getiren, karşılıksız ve sonsuz fedakârlık ve şefkatle beni destekleyen, asistanlık ve tez sürecimde uzakta olsalar da manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, haklarını asla ödeyemeyeceğim annem Fatma, babam Mehmet Şirin, kardeşlerim Yusuf ve Emre'ye ve tüm sevdiklerime,

Asistanlık sürecimin büyük bir kısmında yanımda olan, karşılaştığım her zorlukta desteğini yanımda hissettiğim, bilhassa tez sürecinde çeşitli sorumluluklarımı üstlenerek yükümü hafifleten kıymetli eşim, can yoldaşım Mehmet'e ve ailesine

Minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra TEKİN UZUN

.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
KISALTMALAR vii
ÖZET x
ABSTRACT xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Yenidoğan Sepsisi 3
2.1.1. Tanımlar 3
2.1.2. Sınıflandırma 4
2.1.3. Epidemiyoloji 6
2.1.4. Risk faktörleri 7
2.1.5. Etyoloji 9
2.1.6.Patogenez 11
2.1.7. Klinik bulgular 12
2.1.8. Tanı 13
2.1.9.Tedavi 22
2.1.10.Prognoz 25
2.1.11.Korunma 26
2.2. Yenidoğanda Antibiyotik Kullanımı 29
2.2.1. Yenidoğanda antibiyotik yönetimi 32
2.3. Bağırsak Florası (Mikrobiyata) 35
2.3.1. Flora gelişimini etkileyen faktörler 37
2.3.2.Disbiyozis 44
2.4.Nekrotizan Enterokolit 45
2.4.1.Tanım 45

2.4.2.Epidemiyoloji 46
2.4.3.Etiyopatogenez 47
2.4.4.Klinik bulgular 56
2.4.5.Laboratuvar bulgular 57
2.4.6.Radyolojik bulgular 59
2.4.7.Evreleme 62
2.4.8.Ayırıcı tanı 65
2.4.9.Tedavi 66
2.4.10.Komplikasyonlar ve prognoz 72
2.4.11.Korunma 73
3.MATERYAL VE METOT 77
4.BULGULAR 81
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri 81
4.2. NEK'i Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi 84
4.3. Geç Neonatal Sepsisi Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi 85
4.4. Ölümü Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi 88
4.5. Ampirik Antibiyotik Kullanım Sürelerine Göre Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması 88
4.6. Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanım Sürelerinin Karşılaştırılması 90
5.TARTIŞMA 91
6. SONUÇLAR 97
7.KAYNAKLAR 99
8.EKLER 126

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yenidoğan Sepsisinin Özellikleri 5
Tablo 2.Töllner Sepsis Skorlama Sistemi (62)..... 14
Tablo 3. EMA Sepsis Skorlaması 15
Tablo 4. NEK Gelişiminde Yer Alan Potansiyel Tetikleyici Faktörler 54
Tablo 5. Yaş Grubuna Göre Nekrotizan Enterokolit Risk Faktörleri..... 55
Tablo 6. Modifiye Bell Kriterleri 64
Tablo 7. GBNS ve NEK'e Neden Olabilen Anneye ve Gebeliğe Ait Özellikler 82
Tablo 8. GBNS ve NEK'e Neden Olabilen Bebeğe Ait Özellikler..... 83
Tablo 9. GBNS Sınıflandırması 86
Tablo 10. Ampirik Antibiyotik Kullanım Sürelerine Göre Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması 89
Tablo A.1.NEK Evrelerine Göre Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması 126
Tablo A.2.NEK'i Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon (LR) Analizi.. 128
Tablo B.1. Geç Neonatal Sepsisi Etkileyen Faktörlerin Karşılaştırılması ... 131
Tablo B.2. GBNS'i Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi 133
Tablo C.1. Ölümü Etkileyen Faktörlerin Karşılaştırılması 135
Tablo C.2. Ölümü Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon ile Değerlendirilmesi..... 137
Tablo D.1. NEK Olan ve Olmayan Hastaların Antibiyotik Kullanım Süreleri ve Kan Kültüründe Üreyen Etkenlerin Karşılaştırılması 139
Tablo D.2. GBNS Olan ve Olmayan Hastaların Antibiyotik Kullanım Süreleri Karşılaştırılması 140
Tablo D.3 Ölüm Olan ve Olmayan Hastaların Antibiyotik Kullanım Sürelerinin Karşılaştırılması 141

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Nekrotizan enterokolitli bir bebekte karın duvarı renk değişikliği ... 57
Şekil 2. Karın grafisinde pnömatozis intestinalis 61
Şekil 3. Karaciğerde portal venöz hava, futbol topu belirtisi; pnömoperitonyum 62
Şekil 4. ÇDDA bebeklerin NEK dağılımı 85
Şekil 5. ÇDDA bebeklerde GBNS dağılımı 87
Şekil 6.Kan kültürlerinde üreyen etkenlerin dağılımı 87
Şekil 7. Hastaların aldıkları tanılara göre antibiyotik kullanım durumlarının dağılımı 90
Şekil A. NEK tanısı almayı etkileyen faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizine ait..... 130
Şekil B. GBNS tanısı almayı etkileyen faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon 134
Şekil C. Ölümü etkileyen faktörlerin tek değişkenli lojistik regresyon 138

KISALTMALAR

GBS: Grup B streptokok

YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

CDC: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezler

KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok

MRSA: Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus

VRE: Vankomisine Dirençli Enterokok

NEK: Nekrotizan Enterokolit

ASPs: Antimicrobial Stewardship Programs

DOT: Days of Therapy

RNA: Ribonükleik Asit

S IgA: Sekretuar İmmünglobulin A

C/S: Cesarean Section

İAP: İntrapartum Antimikrobiyal Proflaksi

EBNS: Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis

GBNS: Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis

ÇDDA: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı

ADDA: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı

BPD: Bronkopulmoner Displazi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

CRP: C-reaktif Protein

CMV: Sitomegalovirüs

HSV: Herpes Simplex Virüs

RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

PDA: Patent Duktus Arteriozus

İVK: İntraventriküler Kanama

EMA: European Medicines Agency

LP: Lomber Ponksiyon

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

WBC: White Blood Cell

İ/T: İmmatür/Total Nötrofil Oranı

ANC: Mutlak Nötrofil Sayısı

NPV: Negatif Prediktif Değer

IL-1: İnterlökin-1

IL-2: İnterlökin 2

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

TNF-α: Tümör Nekroz Faktör Alfa

EMR: Erken Membran Rüptürü

PCT: Prokalsitonin

SAA: Serum Amiloid A

LPB: Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein

TLR: Toll Like Reseptör

IVIG: İntravenöz İmmunglobulin

UVK: Umbilikal Venöz Kateter

PICC: Periferden Yerleştirilen Santral Kateter

İUGR: İntrauterin Gelişim Geriliği

SGA: Gebelik Yaşına Göre Küçük

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

H2 reseptör: Histamin 2 reseptör

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

PAF: Platelet Aktive Edici Faktör

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi

NO: Nitrik Oksit

TANEK: Transfüzyon İlişkili Nekrotizan Enterokolit

ES: Eritrosit Süspansiyonu

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülopati

GA: Gestasyonel Yaş

SİP: Spontan İntestinal Perforasyon

PPD: Primer Peritoneal Drenaj

ROP: Prematüre Retinopatisi

PVL: Periventriküler Lökomalazi

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

SNAP- II: Yenidoğan Akut Fizyoloji Skoru- II

CRIB II: Clinical Risk Index for Babies

OR: Odds ratio

ÖZET

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Yenidoğanlarda Antibiyotik Maruziyetinin Erken Dönem Olumsuz Etkileri

Amaç: Antibiyotikler, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören erken doğmuş yenidoğanlarda en sık kullanılan ilaçlar arasındadır. Antibiyotik yönetiminin iyi yapılmaması geç neonatal sepsis (GBNS), nekrotizan enterokolit (NEK) ve mortalite artışına katkıda bulanabilmektedir. Bu çalışmada, GBNS ve NEK için risk faktörlerinin belirlenmesi, antibiyotiklerin erken kullanımının ve kullanım süresinin bu riski arttırıp arttırmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2011-Aralık 2021 yılları arasında yatırılan 229 çok düşük doğum ağırlıklı bebeğin (ÇDDA) kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Ampirik antibiyotik seçimi ve süresi GBNS ve NEK sıklıkları ve mortalite değerlendirildi.

Bulgular: Prematürite (%100), maternal hipertansiyon (%37,6), uzamış membran rüptürü (%16,6) ve NEK (%13,6) sepsis ile ilişkili en sık risk faktörleriydi. ÇDDA bebeklerde ampirik antibiyotik kullanım oranı %87,3 bulundu. Ampisilin ve gentamisin en sık kullanılan antibiyotiklerdi. ÇDDA bebeklerin ortalama ampirik antibiyotik kullanım süreleri 6,5 ± 3,4 olup ortancası 7'dir, ampirik antibiyotik kullanım süreleri 0 ile 17 gün arasında değişmektedir. Antibiyotik kullanım süresine bakıldığında olguların %68,1'inde 5 günden fazla antibiyotik maruziyeti olduğu görüldü. GBNS ve NEK sıklığı %43,7 ve %13,6 bulundu. Tek değişkenli regresyon analizinde antibiyotik kullanımının GBNS riskini arttırdığı saptandı (OR:4,34, %95 GA). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise antibiyotik kullanımı ile GBNS

arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Nekrotizan enterolit (NEK) gelişen bebeklerin DOT (toplam antibiyotik kullanım süresi) oranı NEK görülmeyen bebeklere kıyasla daha uzun saptandı (95 gün, 27 gün, p<0,001). Ölüm sıklığı %7 saptandı ve ampirik antibiyotik kullanımı ile NEK ve ölüm sıklığı arasında anlamlı fark görülmedi. Tek değişkenli regresyon analizinde postnatal steroid kullanımının GBNS ve NEK riskini arttırdığı saptandı (OR:9,11, OR:4,64).

Sonuç: Çalışmamızda ampirik antibiyotik kullanımı ile NEK ve ölüm arasında anlamlı bir ilişki saptanmasa da ampirik antibiyotik kullanımının GBNS riskini arttırdığı gösterilmiştir. Sonuçlar gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: yenidoğan sepsisi, yenidoğanda antibiyotik kullanımı, nekrotizan enterokolit

ABSTRACT

Antibiotic Exposure and Early Adverse Outcomes in Preterm, Very Low Birth Weight İnfants

Purpose: Antibiotics are among the most commonly used medicines in premature newborns admitted to NICUs. Misuse of the antibiotics may contribute to an increased risk for late onset sepsis (LOS), necrotizing enterocolitis (NEC), and mortality. In this study, we aimed to determine risk factors for LOS and NEC and identify whether early use and duration of antibiotics increase that risk.

Material and Method: We performed a retrospective analysis of 229 very low birth weight infants (VLBW) admitted to NICU of Bezmialem University Medical Faculty Hospital between January 1, 2011 and December 31, 2021. The choice and duration of antibiotics, frequencies of LOS and NEC, and mortality were evaluated.

Results: Prematurity (100%), maternal hypertension (37.6%), prolonged rupture of membranes (16.6%) and NEC (13.6%) were the most common risk factors associated with sepsis. 87.3% VLBW newborns received empiric antibiotic therapy. Ampicillin and gentamicin were the most commonly used antibiotics. The duration of therapy with empirical antibiotics in VLBW newborns was 6,5 +/- 3,4 days. Mean duration of therapy was 7 days with the range of duration being between 0 and 17 days. 68.1% of the cases received antibiotics for more than 5 days. The frequency of LOS and NEC were 43.7% and 13.6% respectively. Using univariate analysis, antibiotic use increased the risk of LOS (OR: 4,34, %95 CI). However, no significant link was detected in multivariable analysis. The duration of antibiotic therapy (Days of therapy, DOT) was longer in patients who developed NEC than those without NEC (95 days,

27 days, p<0,001). Mortality rate was 7% and was not associated with prolonged antibiotic use. In univariate analysis, postnatal steroid use was found to be associated with an increased risk of LOS and NEC (OR: 9,11/ OR:4,64).

Conclusion: This study shows that although there is not a significant correlation between empirical antibiotics with NEC and mortality, LOS risk may increase with prolonged use of early antibiotics. These results emphasize the importance of avoiding unnecessary antibiotic use.

Key words: neonatal sepsis, antibiotic use in newborns, necrotising enterocolitis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan bebekler doğum sonrası hızla bağırsak da dahil olmak üzere mukoepitelyal yüzeylerde kolonize olan çok çeşitli bakterilere maruz kalırlar. Bebek bağırsak mikrobiyotasının sonraki gelişimi dinamiktir ve doğum şekli, beslenme, diyet ve çevre gibi faktörler tarafından şekillendirilir. Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sisteminin gelişmesinde, sindirim fonksiyonlarında ve enfeksiyonlara karşı korunmada çok önemli bir rol oynar. Kommensal aerobik ve anaerobik bakteriler ayrıca patojenik ve antibiyotiğe dirençli bakterilerin istilasının ve kalıcı taşınmasının önlenmesi için kolonizasyon direnci oluşturur (1).

Antibiyotikler, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan erken doğmuş yenidoğanlarda sık kullanılan ilaçlardandır. (2-4). Bunun nedeni bağışıklık sistemleri yeterince olgunlaşmamış olan prematürelerin enfeksiyonlar açısından artmış riske sahip olmalarıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yenidoğanlarda doğum sonrası erken dönemde antibiyotik maruziyeti, mikrobiyota biyoçeşitliliğinin azalması, gastrointestinal sistemin normal kolonizasyonunun gecikmesi ve/veya antibiyotiklere dirençli olabilecek patojenik organizmaların çoğalması gibi sonuçlara yol açabilir (4).

Apne, desatürasyon, abdominal distansiyon gibi sepsis ve nekrotizan enterokolit (NEK) bulguları olan bebeklerde sepsis değerlendirmeleri yapılarak antibiyoterapi başlanmaktadır. Antibiyotik süresinin belirlenmesinde enfeksiyon türünün mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış olması önemlidir. Kültür sonuçlarına göre antibiyotik spektrumunun daraltılması (de-eskalasyon) akılcı antibiyotik kullanımında gereklidir. Fulminan sepsisin potansiyel olarak zararlı sonuçları nedeniyle ampirik antibiyotikler için daha düşük eşiklere sahip olmak anlaşılabilir olmakla birlikte, kültür negatif sepsis için tedavi süresi merkezler arasında büyük farklılıklar gösterir. Ayrıca tedavi süresi, bebeklerin klinik bulguları veya risk indeksi ile ilişkili olmayabilir. Antibiyotikler, açık bir endikasyon veya yararın gösterilmediği durumlarda da hatalı olarak reçete edilmektedir. Biyobelirteçler, sistemik yenidoğan enfeksiyonunu ve

NEK'i benzer klinik özellikleri paylaşan diğer enfektif olmayan yenidoğan koşullarından ayırt etmek için kapsamlı bir şekilde incelenmiştir, ancak hiçbiri günlük klinik uygulamaya girmemiştir. Yetersiz miktarda alınan kan veya intrapartum antibiyotik profilaksisi nedeniyle geleneksel kültür yöntemleri ile sepsiste etkenler üretilemeyebilir. Bu durum da klinisyenleri kültür negatif durumlarda da antibiyotik tedavisine devam etmeye yöneltmektedir (5).

NEK patogenezinde anormal bağırsak kolonizasyonunun rolü göz önüne alındığında, antibiyotiklere uzun süre maruz kalmak, erken doğmuş yenidoğanlarda faydalı bağırsak florasını olumsuz etkileyerek NEK riskini artırabilir (6). Erken antibiyotiğe maruz kalma, daha sonraki yaşamda alerjik hastalıklar, obezite, diyabet ve inflamatuar bağırsak hastalığı ile de ilişkilendirilmiştir (1).

Antibiyotiklerin, özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin, aşırı kullanımı antibiyotiğe dirençli bakterilerin kolonizasyonunu arttırmaktadır. Gram-negatif bakteriler arasında aminoglikozitlere ve ampisiline karşı giderek artan direnç oranları, neonatal sepsis için ampirik tedavi olarak bu geleneksel kombinasyonu tehdit etmeye başlamıştır. Ayrıca, Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae*'lara bağlı enfeksiyonların artması yenidoğan sepsisinin yönetiminde büyük zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Küresel olarak, her yıl tahmini 200.000 yenidoğan ölümü dirençli organizmalara bağlanmaktadır. Bununla birlikte, aktif olarak gelişen bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ve antibiyotik direnci gelişimi üzerindeki farklı tipte antibiyotik maruziyetinin nispi etkisi tam olarak anlaşılamamıştır (1, 7, 8).

Bu çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi'nde Ocak 2011 -Aralık 2021 tarihleri arasında tedavi gören çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yenidoğanlarda erken dönem antibiyotik kullanım sıklığı, tedavi süresi, NEK, geç neonatal sepsis ve mortalite oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Sepsisi

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik işaret ve bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur (9). Yenidoğan sepsisi hem zamanında hem de erken doğmuş bebekler için potansiyel olarak ölümcül bir tehdit oluşturmaktadır. Sepsis, dünya çapında 1000 canlı doğumda 4 ila 22 yenidoğanı etkilemektedir (10-12). Son 20 yılda intrapartum tarama ve antibiyotik uygulamasındaki değişiklikler sepsis risk ve şiddetini önemli ölçüde azaltmış olsa da hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (11, 13, 14).

Yenidoğan sepsisine ait spesifik bulguların olmaması ve yenidoğanda sepsis tanısını düşündüren klinik bulguların yenidoğan döneminde enfeksiyon dışı nedenlerden kaynaklanabileceği ihtimali tanıyı zorlaştırmaktadır (9). Klinik bulgular ve semptomlar ile sepsisten şüphelenilen yenidoğanların çoğunun kan kültürlerinde patojenlerin izole edilememesi nedeniyle yenidoğan sepsisi için ayrıca klinik ve laboratuvara dayalı tanımlar geliştirilmiştir (15).

2.1.1. Tanımlar

Yenidoğan sepsisi için farklı tanım ve sınıflamalar mevcuttur.

Şüpheli Sepsis: Bir bebekte klinik belirti olsun veya olmasın risk faktörlerinin bulunması ya da izlemde sepsis düşündüren klinik bulgu görülmesidir.

Klinik Sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği durumları kapsamaktadır.

Kanıtlanmış Sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin gösterildiği durumlardır (9).

2.1.2. Sınıflandırma

Yenidoğan sepsisi, klasik olarak klinik belirti ve bulguların ortaya çıkış zamanına göre erken başlangıçlı neonatal sepsis ve geç başlangıçlı neonatal sepsis olarak ikiye ayrılır (12, 16); yine çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde daha uzun süre hastane yatışına gereksinim duymaları nedeni ile çok geç başlangıçlı neonatal sepsis tanımı da kullanılmaktadır (9).

2.1.2.1. Erken başlangıçlı neonatal sepsis

Erken başlangıçlı neonatal sepsisin (EBNS) başlangıç zamanı ile ilgili farklı görüşler olmakla birlikte genel kabule göre yaşamın ilk 72 saatinde başlayan belirti ve bulgular ile bunlara eşlik eden kültür pozitifliği olarak tanımlanmaktadır (9, 12). Bazı uzmanlar, yaşamın ilk yedi gününde meydana gelen grup B streptokok (GBS) sepsisini de erken başlangıçlı sepsis olarak kabul etmektedir (12, 17).

2.1.2.2. Geç başlangıçlı neonatal sepsis

Geç başlangıçlı neonatal sepsis, yaşamın 3.günü ile 30.günü arasında ortaya çıkan sepsistir. Geç başlangıçlı neonatal sepsis, daha çok doğumdan sonra çevreden alınan mikroorganizmalarla ilişkilidir (18). GBNS, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) özellikle çok düşük doğum ağrılıklı (ÇDDA) preterm bebeklerde mortalite ile ilişkilidir. GBNS de en yayın etkenler gram pozitif patojenler olmasına karşın gram negatif patojenlerin insidansı artmakta ve gram negatif patojenler daha ciddi morbiditeye ve daha yüksek mortaliteye neden olmaktadır (19).

2.1.2.3. Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis

Doğum sonrası 30. günden taburcu olana kadar geçen sürede ortaya çıkan sepsis ise çok geç başlangıçlı neonatal sepsis olarak tanımlanmaktadır (2). Uygulanan girişimsel işlemler, prematürelik, kısa bağırsak sendromu, bronkopulmoner displazi (BPD), konjenital malformasyonlar ve daha öncesinde kullanılmış geniş spektrumlu antibiyoterapiler risk faktörleri arasında bulunmaktadır (20).

Tablo 1. Yenidoğan Sepsisinin Özellikleri

	Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi (Yaşamın ilk 3 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 *E. coli* Viridan streptokoklar Enterokoklar Koagülaz negatif stafilokoklar *Staphylococcus aureus* *Haemophilus influenzae* *Listeria monocytogenes Klebsiella*	Koagülaz negatif stafilokoklar *S. aureus,* *Candida* *E. coli* Enterokoklar *Klebsiella Pseudomonas* GBS *L. monocytogenes*	Koagülaz negatif stafilokoklar *S. aureus,* *Candida* *E. coli* *Klebsiella Pseudomonas*

2.1.3. Epidemiyoloji

Sepsis, dünya çapında yenidoğan ölümlerinin prematürite ve intrapartum komplikasyonlardan sonra üçüncü en yaygın nedenini oluşturmaktadır (21, 22). Geç yenidoğan döneminde (7-27 gün) ise ölümlerin en sık nedeninin %37,2 oranıyla sepsis olduğu belirlenmiştir (23, 24). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), her yıl 4 milyon yenidoğanın öldüğünü ve ölümlerin önde gelen nedeninin enfeksiyonlar olduğunu belirtmiştir (21). Yenidoğan enfeksiyonlarının insidansı hakkında bilgi sahibi olmak, önleyici ve müdahale edici stratejiler geliştirmek ve ülkeler içinde ve ülkeler arası karşılaştırma yapmak açısından önemlidir (21).

Yenidoğan döneminde ölüm nedenlerinin araştırıldığı, yüz doksan dört ülkenin verilerinin incelemeye dahil edildiği 2000-2013 yılları arasında yapılan bir çalışmada sepsis nedeniyle ölüm oranı %15 bulunmuştur. Farklı populasyonlarda yenidoğan sepsis ve mortalite sıklığı arasında farklılıklar bulunmaktadır. Lawn ve arkadaşlarının, epidemiyolojik verileri sundukları raporlarında yenidoğan ölümlerinin %99'nun düşük ve orta gelirli ülkelerde, %1'nin ise yüksek gelirli ülkelerde gerçekleştiği bildirilmektedir (23, 25). Prematüre bebeklerde neonatal sepsiste mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir (9).

Neonatal sepsis insidansı gelişmiş ülkelerde daha düşük olmakla birlikte 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmektedir (26). Geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde ise neonatal sepsis insidansının daha yüksek olduğu, klinik olarak tanı konulan yenidoğan sepsisi oranlarının 1000 canlı doğumda 49-170'e kadar ulaştığı rapor edilmiştir (27). Geç başlangıçlı sepsis insidansı ise 501-750 gram arasında %51, 1500 gram altı bebeklerde %15-25 arasında saptanırken, 2500 gram üzerinde %1,6 olarak bildirilmiştir (9, 28). Zamanında doğmuş yenidoğanlarda erkek bebekler, kız bebeklere göre daha yüksek sepsis insidansına sahiptir, ancak erken doğmuş bebeklerde cinsiyetler arasındaki bu fark ortadan kalkar (12). Ülkemizde ise geç başlangıçlı sepsis insidansı %6,4-14, mortalite %0-75 arasında bildirilmiştir (9).

EBNS insidansı, GBS kolonizasyonu açısından hamilelerin taranması ve intrapartum antibiyotik profilaksisi uygulanmasından sonra azalmaya başlamıştır. Ancak, GBNS insidansında azalma saptanmamıştır (18).

Fleischmann-Struzek ve ark. tarafından pediatrik ve neonatal sepsisin küresel yükünü belirlemek üzere 2019 yılında yapılan derlemeye göre 100 bin canlı doğumda popülasyon temelli neonatal sepsis tahmini 2202 olarak hesaplanmıştır. Aynı makaleye göre neonatal sepsisin mortalitesi %11 ila %19 arasında bulunurken, küresel çaptaki durum ile birlikte değerlendirildiğinde yenidoğanlar için yıllık insidans 3 milyon vaka olarak tahmin edilmektedir (29). Bu derleme ile küresel yük açısından düşünüldüğünde neonatal sepsisin ciddi mortaliteye sahip bir klinik durum olduğu anlaşılmaktadır (30).

2019 yılında Aldemir ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada, EBNS'de mortalite oranı %19,8 iken GBNS için %4,1 olarak saptanmıştır. Yine aynı yayında prematüre bebeklerin, term bebeklere göre hem EBNS hem de GBNS'de mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur (21)

Dünya çapında neonatal sepsis nedeniyle yüksek oranda ölüm bildirilmekle birlikte, tanısal farklılıklar, objektif değerlendirme ölçütleri ve ayırıcı tanı güçlükleri nedeni ile yenidoğan sepsisine bağlı ölüm oranlarının gerçek küresel insidans verilerinden daha yüksek olma ihtimali bulunmaktadır (29).

2.1.4. Risk faktörleri

2.1.4.1. Neonatal ve çevreye ait risk faktörleri

Yenidoğan döneminde sepsis gelişimine neden olan en önemli risk faktörü erken doğum ve düşük doğum ağırlığıdır. Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin, normal doğum ağırlıklı zamanında doğan bebeklere göre üç ila on kat daha fazla sepsis gelişme riski vardır (12, 23). Fetal distres, düşük Apgar skoru, doğumda resüsitasyon uygulanması ve çoğul gebelikler erken sepsis riskini artırır (9). Gelişmekte olan ülkelerde yetersiz doğum öncesi bakım, evde doğum oranının yüksek olması, sağlıksız doğum ve göbek kordonu bakımı uygulamaları, anne veya bebekte enfeksiyon riski oluşturan durumların geç tanınması gibi faktörler de erken sepsis riskini arttırır (23).

Sık kan alma, entübasyon, mekanik ventilasyon, kateter/prob yerleştirme, parenteral beslenme gibi invaziv işlemler, yetersiz emzirme, cerrahi müdahaleler özellikle geç başlangıçlı sepsis riskini artırır (9). Postnatal steroid (31), histamin

reseptör tip 2 antagonistleri gibi bazı ilaçların kullanımı da artmış sepsis riski ile ilişkili bulunmuştur (32). Ayrıca uzun süreli antibiyotik kullanımının fungal kaynaklı sepsis riskinde artış yaptığı gösterilmiştir (33).

Hastanede yatış süresinin uzaması, hijyen kurallarına azalmış uyum sepsis riskini arttıran faktörler arasındadır. Perinatal asfiksi, hiperbilirubinemi, galaktozemi, malformasyonlar, patent duktus arteriosus, mekonyum aspirasyon sendromu sepsis riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (34). Erkek yenidoğanların kız cinsiyete göre sepsise daha yatkın olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır, ancak bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır (35).

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı da özellikle dirençli etkenlerle sepsis riskini artırır (12). EBNS'de beş günden fazla ampirik olarak özellikle üçüncü kuşak sefalosporin grubu antibiyotik kullanımı, GBNS riskini artırmaktadır (12). Enteral beslenmenin gecikmesi gram negatif mikroorganizma enfeksiyonu için risk oluşturmakta ve intestinal flora oluşumunu da geciktirmektedir. GİS patolojisinin bulunması da (NEK, kısa bağırsak, bağırsak atrezisi, fonksiyonel Hirschprung hastalığı gibi anormallikler) YYBÜ'de GBNS için risk faktorü olarak görülmektedir (36).

2.1.4.2. Maternal ve peripartum risk faktörleri

Koryoamniyonit, erken membran rüptürü (>18 saat), intrapartum maternal ateş (>38 ºC), 37. gebelik haftasından önce doğum, maternal grup B streptokok (GBS) kolonizasyonu erken neonatal sepsis riskini artırmaktadır (23, 37, 38). Erken membran rüptürü ve koryoamniyonit varlığında erken sepsis insidansı %1-3'tür, yani erken neonatal sepsis riski 10 kat artar (23). Grup B streptokok kaynaklı erken sepsis oranı 1960'larda 1000 canlı doğumda 2 iken ve mortalite %50 iken günümüzde antibiyotik profilaksisi ve erken tedavi ile morbidite ve mortalite oranlarını azaltmıştır (23). Ancak GBS taraması ve intrapartum antibiyotik profilaksisi GBS riskini ortadan kaldırmaz (23, 39).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 400.000 bebeğin değerlendirildiği ve 1000 canlı doğumda erken başlangıçlı sepsis oranının 0.98 olduğu bir çalışmada, erken

neonatal sepsis tanısı alan bebeklerin %57'sinin annelerine GBS profilaksisi yapıldığı bildirilmiştir (23, 40).

2016 yılında Türkiye'de 500 kadının değerlendirildiği bir çalışmada GBS taşıyıcılarının insidansı %13,6 olarak saptanmıştır (41). Annenin bakteriyel vajiniti, idrar yolu enfeksiyonu, ikiz gebelik, doğumda sık vajina muayenesi ve anne yaşının 20'nin altında veya 30'un üstünde, nullipar veya multipar olması da risk faktörleri olarak sayılmaktadır (36, 37, 42). Ayrıca annenin immun yanıtının yetersiz olması sepsis için önemli bir risk faktörü sayılmaktadır. GBS'nin spesifik polisakkarit antijenlere karşı anne serumunda bulunan Ig G antikorlarının, yenidoğanlarda ilgili GBS suşuna karşı koruyucu olduğu ve antikor seviyesi düşük olan anne bebeklerinde EBNS riskinde artış olduğu saptanmıştır (18).

2.1.5. Etyoloji

Sepsise neden olan patojenler coğrafi farklılıklara ve ülkelere göre değişkenlik gösterir. Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisine neden olan mikroorganizmalar genellikle anneden dikey olarak bulaşır (23). Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinde en yaygın patojenler GBS ve *Escherichia coli'dir (E. coli*). Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), kan kültürlerinde en sık kontaminasyona neden olan etkenler olup aynı zamanda özellikle prematürelerde, en sık geç başlangıçlı sepsis etkenidir. KNS'lerin hangi durumlarda kontaminasyon, hangi durumlarda sepsis etkeni kabul edileceğine dair farklı yaklaşımlar vardır (23, 40). Stoll ve ark. kan kültüründe KNS üremesi olan olguları üç grupta tanımlamıştır. İki gün içinde alınan ardışık iki kan kültüründe KNS üremesi olan veya tek kan kültüründe KNS üremesi olup kan kültürlerinden sonraki iki gün içinde C-reaktif protein (CRP) yüksekliği olan hastalar kesin enfeksiyon olarak tanımlanmıştır; CRP yüksekliği veya antibiyotik kullanımına eşlik etmeyen kan kültürü pozitifliği olan olgular kontaminasyon olarak tanımlanmıştır (43). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne (Center for Disease Control and Prevention [CDC]) göre, 48 saat içinde alınan iki ayrı kan kültüründe aynı KNS'nin üremesi ve ateş (>38° C, rektal ölçümle), hipotermi (<37° C, rektal ölçümle), apne ya da bradikardi semptomlarından en az birinin görülmesi durumunda KNS'ler sepsis

etkeni olarak kabul edilir (44). Ülkemizde yayınlanan rehberlerde, KNS'lar yenidoğan sepsisinde etken organizmaları arasında sayılmaktadır (9).

İngiltere'den alınan verilerde erken sepsis olgularının %58'inde GBS, %18'inde *E.coli* saptanmıştır (45). Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oranlar sırasıyla %43 ve %29 olarak bulunmuştur (40).

Daha az yaygın olmakla birlikte *Listeria monocytogenes* (*L.monocytogenes*) yenidoğanda invaziv hastalığa neden olur, gebelik sırasında geçirildiğinde ise ölü doğuma neden olduğu bilinmektedir (46). Bunların dışında; diğer streptokoklar (en yaygın olarak viridans grubu Streptokoklar ve ayrıca *Streptococcus pneumoniae), Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), Enterococcus türleri, Enterobacter türleri gibi gram-negatif enterik basiller ile *Haemophilus influenzae (H.influenzae)* da EBNS'de etken olarak görülmektedir (18, 47). Herpes simpleks virüsü (HSV), enterovirüsler, respiratuar sinsityal virüs (RSV), influenza virüsü, sitomegalovirüs (CMV), adenovirüsler dahil olmak üzere viral enfeksiyonlar, EBNS'de etken olarak görülmektedir ve klinik olarak bakteriyel sepsisten ayırt edilmesi gerekmektedir (18, 47). Fungal patojenler nadiren EBNS'de etken olarak görülür, en sık candida türleri etken olarak görülmektedir ve özellikle ÇDDA'lı pretermlerde enfeksiyona sebep olur (47).

Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi genellikle bebeğin bakımından sorumlu kişilerden, çevresel veya hastane ilişkili kaynaklardan yatay geçiş gösterir. Geç başlangıçlı neonatal sepsis incelendiğinde, gelişmiş ülkelerde %53,7-%77,9; gelişmekte olan ülkelerde %35- %47,4'ünde etken organizma olarak KNS ilk sırada yer almaktadır (23, 28, 45, 48). Amerika Birleşik Devletleri'nde, *S. aureus, Candida spp., E. coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp,* KNS'den sonra en sık görülen faktörler olarak listelenmiştir (23). Avustralya'da en sık saptanan organizmalar sırasıyla KNS, *S. aureus, Klebsiella spp., Pseudomonas spp., Candida spp., E. coli* ve *Enterobacter spp.'di(23).*

Ülkemizde Özkan ve ark. erken doğmuş bebeklerde, geç başlangıçlı yenidoğan sepsisinde KNS'nin en yaygın faktör olduğu göstermiştir (49). Özdemir ve ark.'nın çalışmasında geç başlangıçlı sepsisin en sık nedeni *S. aureus* iken, bunu

sırasıyla *Klebsiella pneumoniae (K.pneumoniae)* ve *Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis)* izledi (50). Bülbül ve ark.'nın çalışmasında hastane kaynaklı neonatal sepsiste KNS en sık etken olarak saptanırken ikinci sırada MSSA ve *K. pnömonisi* saptandı(51) . Aldemir ve ark.'nın yaptığı çalışmada KNS (%49,8) en sık izole edilen patojendi. KNS'yi *K. Pneumoniae* (%12,3), diğer gram-negatif bakteriler (%19) (örn. *Serratia spp., Pseudomonas spp., Enterobacter spp., Achromobacter xylosidans*) izledi (21). Kurumlar arasında farklılık olsa da *Candida spp* 'nin çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde geç başlangıçlı yenidoğan sepsisinin en sık üçüncü etkeni olduğu bildirilmektedir (12, 23).

Herpes Simplex Virus (HSV), neonatal sepsisin en sık görülen viral etkenlerinden biridir (23). Geç başlangıçlı neonatal sepsisteki diğer bir viral faktör enterovirüslerdir. Enterovirüs enfeksiyonları, spesifik olmayan uyuşukluk, kötü beslenme, ateş, huzursuzluk, hipoperfüzyon, sarılık, meningoensefalit, miyokardit ve hepatit ile kendini gösterebilir (23, 52). Enterovirüsün yenidoğan dönemindeki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Pretermlerde ise Respiratuar Sinsityal Virus(RSV) ön plandadır (23).

2.1.6.Patogenez

Yenidoğan sepsisi oldukça karmaşık ve dinamik bir durumdur. Enfeksiyon etkenleri çevreden bebeğe veya anneden bebeğe farklı yollardan bulaşır. Yenidoğan immün sisteminin immatür olması nedeniyle enfeksiyona yeterli yanıt oluşturulamaz (53). Endojen immünglobulin sentezi 24. gestasyonel haftada başlar, anneden bebeğe koruyucu antikor geçişi 32. gestasyonel haftadan önce gerçekleşmemektedir (54). Bu nedenle preterm yenidoğanlarda plasental yolla geçen immünglobulin miktarı azalmaktadır (18). Yenidoğanlar ve özellikle preterm yenidoğanlar diğer yaş grubundaki çocuklara göre enfeksiyona daha duyarlıdır (55).

Doğal bağışıklığın bir parçası olarak bariyer işlevi gören deri yapısı, özellikle prematüre yenidoğanlarda gebelik yaşının azalmasıyla henüz olgunlaşmamıştır ve santral venöz kateterler, endotrakeal tüpler gibi invaziv cihazlara sıklıkla ihtiyaç

duyulması, fiziksel bariyerin ihlaline neden olur (11, 36, 56). Gestasyonel yaş azaldıkça monosit sayısı artar; ancak kemotaksisleri ve antijen sunma yetenekleri azalır. Bu durum azalmış bir inflamatuar yanıta neden olur. Doğum sonrası ilk birkaç günden sonra makrofajların sayısı artar ancak proinflamatuar aktiviteleri baskılanmıştır (11, 57). Dendritik hücreler henüz olgunlaşmamıştır, çeşitli kimyasal immun regülatörlerin ekspresyonu azaltılmıştır ve adaptif yanıt etkin bir şekilde aktive edilemez (11, 57). Yenidoğan kompleman kaskadı reaksiyonlarında yer alan proteinler, normal yetişkin seviyelerinin sadece %10 ila %80'i kadardır, bu da azalmış hücre alımı, fagositoz ve hücre lizisi ile sonuçlanır (11, 57).

Yenidoğan, antenatal dönemde uterus ortamının sterilitesi nedeniyle hafıza tepkisi başlatmak için maruziyetten yoksundur; bu nedenle yenidoğanda kazanılmış bağışıklık henüz yeterince gelişmemiştir. $CD8^+$ hücrelerinin sitotoksisitesinin azaltılmasının fetüse kazandırdığı anti-inflamatuar etkiler fetüsün maternal antijenlere karşı bağışıklık tepkisinden kaçınmasını sağlar (11, 58). Anti-inflamatuar özellik, her ne kadar antenatal dönem için faydalı olsa da postnatal dönemde yenidoğanın enfeksiyona duyarlılığını arttırır. Proinflamatuar bir yanıt oluşturmak için kritik olan Th1 hücrelerinin sayısı düşüktür. Parazitlere ve alerjenlere karşı bir anti-inflamatuar yanıt oluşturan Th2 hücreleri daha fazladır (11, 57).

İmmünglobulin konsantrasyonları düşük olduğu gibi, düşük nötrofil deposu ve azalmış nötrofil fonksiyonları, preterm yenidoğanların invaziv enfeksiyonlara duyarlılığını artırır (47). T hücre fonksiyonları nispeten korunmuştur ancak yenidoğanlarda nötrofillerin kemotaksis yeteneği henüz gelişmemiştir (59).

2.1.7. Klinik bulgular

Sepsise ait spesifik bulguların olmaması ve yenidoğan döneminde sık karşılaşılan enfeksiyon dışı durumların da benzer bulgulara yol açması, tanının erken konularak tedaviye erken başlanılmasını oldukça zorlaştırmaktadır (9, 15).

EBNS'de belirti ve bulgular çoğu yenidoğanda ilk 24 saat, %90'ında ise ilk 48 saat içinde ortaya çıkmaktadır. EBNS'de çoğunlukla birden çok organ ya da sistem

tutulumu görülürken, GBNS'de multisistemik tutulum görülebildiği gibi pnömoni, artrit, osteomiyelit, menenjit gibi tek odaklı enfeksiyon da görülebilir (9).

Klinik bulgular, hafif semptomlardan derin septik şoka kadar değişebilmektedir. Sepsise ait belirti ve semptomlar spesifik olmadığından, bebeğin normal aktivitesinde azalma ve beslenme düzeninde görülen herhangi bir farklılık, sistemik bir enfeksiyonun olası bir göstergesi olarak kabul edilmelidir (60).

Yenidoğan sepsisinde sistem bulguları arasında; solunum sisteminde, inleme, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, burun kanadı solunumu, apne, siyanoz, takipne görülebilir; kardiyovasküler sistemde bradikardi, taşikardi, periferik dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, uzamış kapiller dolum süresi; gastrointestinal sistemde beslenme intoleransı, emme güçlüğü, kusma, ishal, batın distansiyonu, hepatosplenomegali, sarılık; hematolojik sistemde peteşi, purpura, kanama; cilt bulguları arasında püstül, apse, omfalit, cutis marmoratus, sklerema; merkezi sinir sisteminde huzursuzluk, emmeme, hipoaktivite, uykuya eğilim, tonus azalması, nöbet ve ısı düzensizliği görülmektedir (9, 12, 23).

Ayırıcı tanıda, yenidoğanın geçici takipnesi, apne, mekonyum aspirasyonu, aspirasyon pnömonisi, respiratuvar distress 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 (9).

2.1.8. Tanı

Yenidoğan sepsisinde, belirti ve semptomlar genellikle spesifik değildir. Bu nedenle ayırıcı tanı çok önemlidir (23). Yenidoğan döneminde sepsise ait klinik bulgular; sepsis dışı nedenler ile karışıp tanıda gecikmeye neden olabileceği gibi, sepsis dışı durumlar sepsis olarak değerlendirilip gereksiz antibiyotik kullanımına da neden olabilmektedir. Serum inflamatuar biyobelirteçleri (akut faz reaktanları, inflamatuar sitokinler) tanıda yardımcı olabilir, ancak kesin tanı için hiçbir laboratuvar testi tek başına yeterli değildir. Bu nedenle, etkilenen bebeklerin tanımlanmasında gecikmeler olabilir. Etkilenen bebeklerin belirlenmesindeki bu gecikme, uzun süreli ve gereksiz tedaviye, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına, sağlık

harcamalarının artmasına ve özellikle serebral palsi veya intraventriküler kanama gibi daha yüksek komplikasyon riskine yol açabilir (61).

Sepsis tanısı için altın standart, kan kültüründe etkenin üretilmesidir. Sepsis tanısını birkaç saat içerisinde koyduracak yöntemler üzerine yapılan çalışmalar halen devam etmektedir; ancak hâlâ duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek testler bulunamamıştır. Yenidoğan sepsisi tanısında birden fazla testin birlikte kullanılması gerekmektedir (9).

Yenidoğan sepsisi tanısında yaşanılan güçlükler nedeniyle, klinik bulgular ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilebileceği çeşitli skorlama sistemleri ve hesaplayıcılar geliştirilmiştir. Töllner (Tablo-2) ve European Medicines Agency (EMA) (Tablo-3) gibi skorlamalar bunlardan bazılarıdır. EMA sepsis skorlamasında, klinik ve laboratuvar bulgulardan en az ikisinin varlığında klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir. Töllner skorlamasında <5 puan; sepsis yok, 5-10 puan; sepsis olasılığı, >10 puan; sepsis olarak değerlendirilir.

Tablo 2.Töllner Sepsis Skorlama Sistemi (62)

Puan	**0**	**1**	**2**	**3**
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin*
Dolaşım bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Var	Belirgin	
Bradikardi, Apne	Yok	Var		
Respiratuvar distres	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	>4cm		
GİS bulgusu	Yok	Var		
WBC sayısı	Normal	Lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin*
Trombositopeni	Yok		Var	
Metabolik asidoz	Yok	>7,2	<7,2	

***4 puan verilir (toplam puan<5 sepsis yok, 5-10 sepsis olasılığı, >10 sepsis**

Tablo 3. EMA Sepsis Skorlaması

Klinik Bulgular	
Vücut ısısı: >38,5ºC veya <36°C'den az olması veya ısı düzensizliği	**Solunumsal**: Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği İdrar<1ml/kg/saat Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon	**Gastrointestinal**:Beslenme intoleransı, emmede azalma, abdominal distansiyon
Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi, Sklerem	**Non-spesifik:**İrritabilite, Letarji ,Hipotonisite
Laboratuvar Bulguları	
Lökosit sayısı: <4000/mm3 veya >20.000/mm3	
İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0,2	
Trombosit sayısı:<100.000/mm3	
CRP >15mg/L (1,5 mg/dL) veya **prokalsitonin** ≥2 ng/mL	
Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dl veya 2,5 mMol/L)	
Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mMol/L	
6 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	

2.1.8.1.Laboratuvar tetkikleri

Kan kültürü: Sepsis tanısı için altın standart etkenin kan kültüründe üretilmesidir. Kan kültürünün spesitivitesi %50-80 arasında değişmektedir. Üremelerin büyük çoğunluğu (%90) ilk 48 saat içinde görülmektedir (27). Kan kültürü alınmadan önce antibiyotik başlanması, anneye doğum öncesi antibiyotik verilmesi, kandaki bakteri yoğunluğunun düşük olması, aralıklı ve kısa süreli bakteriyemi olması veya alınan kan miktarının az olması nedeniyle kan kültüründe mikroorganizma üretilemeyebilir (9). Yenidoğanlarda kan kültürü için alınması gereken en az kan hacmi 0.5-1 ml'dir (23). Pozitif kan kültürü tanı koydururken negatif kan kültürü sepsis tanısını dışlamaz. Kan kültürü uygun şartlarda alınmaz ise kontaminasyon riski yüksektir**.**

Bos kültürü: Sepsis belirtileri nedeni ile antibiyotik başlanan her bebekte, tedavi öncesinde; kan kültüründe üreme olup daha önce lomber ponksiyon yapılmamış bebeklerde ve antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan bebeklerde lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır (9, 37). Kan kültürü pozitif olan tüm yenidoğanların yüzde otuzunda, beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü de pozitiftir (11). Sepsis belirtisi olmayıp risk etmeni nedeniyle doğumdan sonra antibiyotik tedavisi başlanan bebekler, genel durumu LP yapılmasına uygun olmayan bebekler, trombositopenisi olan, ponksiyon yapılacak bölgede cilt bütünlüğü bozuk olan ve meningomyelosel kesesi bulunan bebeklere LP yapılması önerilmemektedir (9).

İdrar kültürü: Yenidoğanlarda İlk 72 saatte idrar yolu enfeksiyonları görülmez, bu nedenle erken başlangıçlı neonatal sepsis değerlendirmesinin bir parçası olarak suprapubik mesane aspirasyonu veya idrar kateterizasyonu önerilmez. Bununla birlikte, idrar yolu enfeksiyonları erken doğmuş bebeklerde yaşamın ilerleyen günlerinde sık görülür ve geç başlangıçlı sepsiste üropatojenler göz önünde bulundurularak idrar kültürü de alınmalıdır (11, 12).

Trakeal aspirat kültürü: Ventilatör ilişkili pnömoni düşünülen hastalarda veya sekresyon miktarı ve özelliğinde değişiklik olduğunda alınmalıdır. Kolonizasyon ile enfeksiyonu ayırt etmek zor olabilir. Tanısal değeri düşüktür (9, 26). Entübasyondan hemen sonra alınırsa değerli olabilir. Bununla birlikte, birkaç gündür entübe olan bir bebekte neden olan bir patojeni göstermekten ziyade alt solunum yolu kolonizasyonunu yansıtabilir (63).

Diğer kültürler: Diğer bölgelerin (örn. gastrik aspirat, vücut yüzey bölgeleri [örn. koltuk altı, kasık ve dış kulak kanalı]) gram boyaması veya kültürü, sepsis değerlendirmesine çok az katkıda bulunur ve yapılmamalıdır (63).

Tam kan sayımı: 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. Sepsis tarama protokollerinin çoğunda WBC üst limiti 30.000-40.000/mm3 olarak belirlenmiştir (23, 64).

WBC sayısının sepsis için pozitif belirleyici değeri çok azdır. Kanıtlanmış sepsis vakalarının %50'sinde WBC değerinin normal aralıkta olduğu bilinmektedir (9, 37). 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 olabilmektedir. WBC sayısı doğumdan sonraki İlk 24 saat için 6.000-30.000/mm3 arasındayken daha sonra 5.000-20.000/mm3 arasına gerilemektedir (9).

Tam kan sayımının pozitif ve negatif prediktif değerinin zayıf olması nedeni ile neonatal sepsiste biyomarker olarak kullanımının yararlılığı kanıtlanamamıştır. Ancak yapılan çalışmalar seri normal tam kan sayımı ölçümlerinin sepsisi dışlamada güvenilir olabileceğini göstermektedir (23, 65).

Lökopeninin, neonatal sepsis tanısı için düşük duyarlılığa (%29) ve yüksek özgüllüğe (%91) sahip olduğu gösterilmiştir. Tam kan sayımının, neonatal sepsis ile korelasyon gösteren diğer bileşenleri; mutlak nötrofil sayısı (ANC) ve immatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı (İ/T)'dır (66). Gebelik yaşı azaldıkça mutlak nötrofil sayısının alt sınırı azalır (66). ANC ve İ/T oranının neonatal sepsisi dışlamak için yüksek negatif prediktif değere (NPV'ye) sahip olduğu gösterilmiştir (37, 66). Enfekte olmamış yenidoğanda İ/T oranı, ilk 24 saatte 0.16'dır. Sonraki beş gün içinde kademeli olarak azalarak 0.12'ye geriler. İ/T oranının 0,2'den büyük olması neonatal sepsis lehine kabul edilir. Ancak perinatal asfiksi, maternal hipertansiyon, doğum stresi ve oksitosin ile uzun süreli indüksiyon gibi durumların İ/T oranını etkilediği bilinmektedir (66).

Hornik ve arkadaşları, düşük WBC ve ANC sayılarının ve yüksek İ/T oranlarının neonatal sepsis olasılığının artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir

(67). Murphy ve ark. iki normal İ/T oranı ve steril kan kültürünün neonatal sepsis tanısında %100 NPV'ye sahip olduğunu göstermiştir (65, 66).

Son yıllarda yenidoğan sepsisinde nötrofil/lenfosit oranının biyobelirteç olarak kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar İnflamatuar olaylarda nötrofil sayısının artması ve lenfosit sayısının ise azalması temeline dayanmaktadır (68).

Trombositopeni, yenidoğan sepsisinde geç ortaya çıkan ve özgün olmayan bir bulgudur. Trombositopeninin, bakteri veya bakteriyel ürünlerin trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adezyonu arttırması ve çeşitli immun mekanizmalar yoluyla trombosit yıkımına yol açarak geliştiği düşünülmektedir (69). Sepsis tanısında trombositopeni diğer hematolojik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde anlamlıdır. Yorulmaz ve ark.'larının yenidoğan sepsisi ile ilgili çalışmasında tüm sepsisli olguların %17,38 inde trombositopeni tespit edilmiştir (69).

C-reaktif protein: C-reaktif protein (CRP), en kapsamlı olarak çalışılan, kolayca elde edilebilen ve neonatal sepsis tanısında en sık kullanılan laboratuvar parametresidir (66, 70).CRP, hepatositlerden sentezlenen 187 amino asit içeren pentamerik yapıya sahip olan bir akut faz proteinidir. CRP'nin sentezi başlıca interlökin (IL)-6, IL-1 ve tümör nekroz faktörü-α (TNF- α) gibi sitokinler tarafından uyarılır (66). Yenidoğan döneminde normal alt sınırı 1 mg/dL olarak kabul edilmektedir (23).

CRP'nin yarı ömrü 24 ila 48 saattir ve kanda saptanabilir seviyelere ulaşması yaklaşık 10 ila 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 (66). Aynı zamanda seri CRP ölçümleri antibiyotik yanıtının değerlendirilmesinde kullanılır. Seri ölçümlerde saptanan normal CRP değerleri, neonatal sepsis tanısını dışlamak açısından güçlü bir göstergedir (%99 NPV) ve antibiyotik tedavisini sonlandırmak açısından yol gösterici olabilir (66).

CRP serum düzeyi temelde enfeksiyonlarla beraber yükselmesine rağmen; EMR, maternal ateş, fetal distress, zor doğum, perinatal asfiksi, steroid kullanımı gibi enfeksiyon dışı nedenlerle de yükselebilir (9). Bu durum erken neonatal sepsis için spesivitesinin düşük olmasına sebep olmaktadır. 37 çalışmayı içeren yakın zamanda

yayınlanmış bir meta-analizde, CRP'nin %30-80 arasında değişen bir duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir. CRP'nin 24-48 saat içinde artan bir duyarlılık ve özgüllük eğilimi olduğu gösterilmiştir (71).

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 (66). Abdollahi ve ark. 'nın çalışmasında, hs-CRP'nin IL-6 ile karşılaştırıldığında iyi bir duyarlılık ve özgüllük göstermede başarısız olmasına rağmen, konvansiyonel CRP ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (66, 72). Yenidoğan sepsis belirteci olarak hs-CRP'nin rolünü değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (66).

Prokalsitonin: Prokalsitonin (PCT), kalsitoninin peptit öncüsüdür (73). PCT düzeyleri kalsitonin düzeylerinden etkilenmez. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar sırasında makrofajlar ve hepatositlerden sentezlenir (66). PCT, bakteriyel enfeksiyonlar için CRP'den daha spesifiktir ve enfeksiyona yanıt olarak CRP'den daha hızlı yükselir (73). PCT'nin diğer bir avantajı, serum konsantrasyon seviyesi ile gebelik yaşı arasında ilişki saptanmamış olmasıdır (46). PCT doğum sonrası 24. saatte pik değerine ulaşır (ortalama 1,5-2,5 ng/ml), postnatal 48-72. 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. PCT'nin yarı ömrü 24-30 saattir.72. saatten sonra 2-2,5 ng/ml üzerinde olması enfeksiyon düşündürmelidir (9, 74). Prokalsitoninin doğum sonrası, preeklampsi, koriyoamniyonit, perinatal asfiksi, intraventriküler kanama ve hipokside de artabilmesi yenidoğan sepsisi tanısında kullanımını sınırlamaktadır (9).

Serum Amiloid A: Serum amiloid A (SAA) karaciğer tarafından sentezlenen bir apolipoproteindir. Erken akut faz reaktanı olan SAA'nın sentezi, IL-1, IL-6 ve TNF-a tarafından düzenlenir. Enfeksiyon ve yaralanmalara yanıt olarak salınır. SAA inflamasyonda rol oynar ve nötrofillerden IL-8 salınımını uyarır (66).

CRP'den daha erken ve daha keskin bir şekilde yükselen SAA, sepsis başlangıcından sekiz saat sonra bile prognostik değere sahiptir (75). Bengnér ve ark. yenidoğan sepsisinde SAA kullanımı ile ilgili yaptıkları çalışmada, SAA'nın çalışılan tüm zaman aralıklarında septik grup ve kontrol grubu arasındaki en büyük farkı

oluşturduğunu göstermişlerdir (75). Sonuç olarak SAA, hızlı ve güvenilir kitler kullanıldığında neonatal sepsisin erken dönemde tanınmasında yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (23).

Presepsin: Presepsin son zamanlarda neonatal sepsis tanısında güvenilir şekilde kullanılmaya başlanan bir biyobelirteçtir. CRP ve PCT'ye göre doğum süreci ve dış faktörlerden daha az etkilenmektedir. Kumar ve ark.'nın yenidoğan sepsisi ile ilgili yaptıkları çalışmada, CRP, PCT ve presepsin karşılaştırılmış ve kültürle kanıtlanmış sepsis vakalarında presepsin duyarlılığı %100 ve negatif prediktif değeri %97,3 olarak bulunmuştur (76).

Lipopolisakkarit bağlayıcı protein: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein, gram negatif bakteri türleri tarafından üretilen endotoksinlerle etkileşime girerek bunları CD14 (yüzey farklılaşma antijeni) immün hücrelerine aktaran bir akut faz proteinidir (23). Hepatositler, epitel hücreleri ve kas hücreleri tarafından üretilir. Akut enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık 6-8 saat sonra kandaki seviyesi yükselmeye başlar. 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 (23).

Sitokinler: Neonatal sepsis patogenezinde bakteriyel enfeksiyon sırasında oluşan immun yanıtın rol oynadığı düşünülmektedir. İnflamatuar cevabı düzenleyen protein, glikoprotein ve lipitlerdir. Neonatal sepsisli bebeklerde, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti gibi çok sayıda sitokinin arttığı gösterilmiştir (77, 78).

Sepsis esnasında kan sitokin seviyeleri, akut faz reaktanlarından önce artar ve hızlı bir artış gösterme eğilimindedir (46). Yenidoğanda sepsis kliniği ortaya çıkmadan ve hızlı sonuçlanan laboratuvar testleri sonuçlanmadan önce kan sitokin seviyeleri artmaktadır (46). Sitokinler, plasenta yolu ile anneden bebeğe geçemez ve bu nedenle göbek kord kanında sitokin saptanması yenidoğan bebekte sepsis meydana geleceğinin öngörülmesi açısından önem taşımaktadır (46).

TNF-α, sistemik enfeksiyon ve enflamasyon sırasında aktive fagositler tarafından üretilen proinflamatuar bir sitokindir, TNF- α enfeksiyon başlangıcından sonraki 2-4 saat içinde hızlı bir artış gösterir (66). TNF α düzeyindeki artış,

yenidoğanın gebelik haftasından ve postnatal yaşından etkilenmez. IL-6, enfeksiyonların akut fazında B ve T lenfositlerden, monositler, endoteliyel hücreler ve fibroblastlardan salınarak karaciğerden CRP gibi akut faz reaktanlarının üretimini uyarır (23). 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 öngörüsel doğruluğa sahiptir. Eşik değeri 10-500 pg/ml aralığında bildirilmiştir(9).

İnterlökin-8, monosit, makrofaj, endotel hücreleri tarafından üretilen proinflamatuar bir sitokindir. Nötrofillerin aktivasyonu ve kemotaksisinden sorumlu olduğu bilinmektedir (79). Yenidoğan sepsis tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gibi enfeksiyonun şiddeti hakkında da yol göstericidir (46, 66). Enfeksiyonun başlamasından 2-4 saat sonra artmaya başlar ve ardından hızla azalır.

Pentraksin: Pentraksin, mononükleer hücre ve endotel kaynaklı glikoprotein yapıda bir akut faz reaktanıdır. Mikroorganizma üzerindeki reseptörleri tanımada, apopitotik ve nekrotik hücreleri temizlemede rol alan doğal immun sistemin bir parçasıdır. Endotoksinler ve sitokinler üretimini uyarır. Yapısal olarak %98 oranında TNF-α ile benzerlik göstermektedir (66).

Hücre yüzey belirteçleri: Hücre yüzey belirteçleri, akım sitometri ile belirlenebilmektedir. CD11b (%100 özgüllük, %100 duyarlılık), CD64 (%83 özgüllük ve %82 duyarlılık), sCD163, CD32, CD16, CD69 gibi hücre yüzey antijenlerinin neonatal sepsis tanısında biyobelirteç olarak kullanımı konusunda araştırmalar yapılmaktadır (16, 23). Ancak hücre yüzey moleküllerinin neonatal sepsis tanısında rutin kullanımı henüz önerilmemektedir.

Moleküler biyolojik yöntemler: Yapılan çalışmalara göre moleküler yöntemler, artan duyarlılık ve hızlı tanı avantajları da dahil olmak üzere kan kültürüne göre belirgin avantajlar sağlar. Moleküler analizler,12 saatten kısa sürede tamamlanabilir ve kan kültüründen daha hassas olabilir (80). Moleküler patojen tespit yöntemleri, hibridizasyon (FISH or microarrays.) ve amplifikasyon (PCR) temeline dayanır (80). FISH (Floresan In Situ Hibridizasyon), PNA (Peptit Nükleik Asit) FISH, Geniş aralıklı PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) analizleri, Patojene Spesifik PCR, Multipleks PCR, MALDI-TOF MS (Matrix-assisted desorption ionization-time of flight mass spectrometry) gibi çeşitli moleküler biyolojik yöntemlerin neonatal sepsis

erken tanısında kullanımı ile ilgili çalışmalar yürütülmektedir. Bu yöntemlerin yenidoğanlarda rutin klinik kullanımı için daha büyük sayıda olgunun değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir (23).

2.1.9.Tedavi

Yenidoğan sepsis tedavisi, gestasyonel yaş, enfeksiyon odağının yeri, şüpheli mikroorganizma, semptomların erken veya geç başlangıçlı olması, enfeksiyonun hastane veya toplum kökenli olması ve antimikrobiyal direnç gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Sepsis düşündüren klinik bulguların varlığında gerekli tetkiklerin yapılıp hemen antibiyoterapiye başlanması konusunda fikir birliği vardır (73). Yenidoğan enfeksiyonlarının antimikrobiyal tedavisi, şüpheli (ampirik) veya bilinen (kesin) patojenlerin tedavisi olarak ikiye ayrılmaktadır (23).

Erken başlangıçlı neonatal sepsiste tedavi: Erken neonatal sepsise en sık neden olan etkenler GBS ve *E. Coli*'dir. Bu nedenle EBNS'nin ampirik tedavisinde bu iki etkeni kapsayan ampisilin ve bir aminoglikozit (öncelikle gentamisin) kombinasyonu kullanılmalıdır (18). Ampisilin, GBS'ler, *L. monocytogenes,* proteus suşlarına, enterokokların çoğuna ve *E.coli* suşlarının yaklaşık olarak yarısına, aminoglikozitler ise bazı enterobacteriaceae türlerine (*E.coli,* klebsiella, enterobakter ve proteus suşlarının çoğuna ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya [*P.aeruginosa*]) karşı etkilidir (81). Ampisilin ve gentamisin kombinasyonuna karşı bildirilen antibiyotik direnci %10'nun altındadır (55). Ampisilin ve bir aminoglikozidin birlikte kullanılması GBS ve *L. Monocytogenes* üzerinde sinerjistik etkiye sahiptir (64). Sefotaksime hızlı direnç gelişimi, sefotaksimin *L. monocytogenes* ve enterokoklara etkili olmaması, uzun süreli uygulamada invaziv kandidiyazis riskinde artışa neden olması gibi etkenlerden dolayı ampirik tedavide sefotaksim kullanılmamalıdır. Ancak, menenjit varlığı ya da olasılığında, sefotaksimin BOS geçişi daha iyi olduğu için, ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir (23, 82).

Tedaviye yanıt bebeğin klinik durumu ve laboratuvar incelemeleriyle izlenmelidir. Tedaviye başladıktan sonraki 24- 48 saat içinde belirti ve bulguların düzelme göstermesi, 48-72 saatte beyaz küre sayısı, İ/T oranı ve CRP düzeyinin

normale dönmeye başlaması tedaviye yanıtın iyi olduğunun göstergesidir. Klinik sepsis tedavisi 7-10 günken kanıtlanmış sepsis tedavisi 10 gündür (9).

Geç başlangıçlı neonatal sepsiste tedavi: Toplum kökenli geç başlangıçlı sepsis tedavisinde ampisilin ve gentamisin veya 3. kuşak sefalosporinin (sefotaksim vs.) tedavide 7-10 gün süre ile kullanılması uygundur. Hastane kaynaklı geç başlangıçlı sepsisin ampirik tedavisi, ünitelerde daha sık görülen patojenlere ve bu patojenlerin antibiyotik dirençlerine göre düzenlenmelidir (9). Geç başlangıçlı neonatal sepsiste ampirik tedaviye, KNS, *S. aureus* ve gram negatif organizmaları da kapsayacak şekilde metisilin dirençli gram pozitif mikroorganizmalara da etkili vankomisin ve aminoglikosit grubu bir antibiyotik ile başlanmalıdır. Menenjit şüphesi varsa, tedaviye vankomisin ve 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim vs.) kombinasyonu ile başlanmalıdır (9). Vankomisin ve gentamisin kombinasyonu iyi bir gram negatif ve gram pozitif etkiye sahiptir ancak beraber kullanımının renal toksisiteyi arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (83). Tedavi süresi 10-14 gündür. Çoğul dirençli Gram negatif sepsis tedavisinde, antibiyograma göre bir aminoglikozit (genellikle amikasin) eşliğinde seftazidim, piperasilin-tazobaktam ya da karbapenem kullanılmalıdır (9). Ayrıca daha önce üçüncü kuşak sefalosporin grubu bir antibiyotik kullanımı varsa karbapenem kullanılabilir (23). Son yıllarda daha sık görülen, vankomisin dirençli gram pozitif mikroorganizmaların tedavisinde linezolid, karbapenem; dirençli *Acinetobacter baumanni*, enterobakter türleri gibi gram negatiflerin tedavisinde ise kolistin kullanılabilir (9).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı esnasında görülen geç başlangıçlı neonatal sepsis tedavisinde piperasilin-tazobaktam ve ampisilin-sulbaktam kullanımı giderek artmaktadır; ancak, piperasilin-tazobaktamın santral sinir sistemine penetrasyonu güvenilir olmadığından menenjit tedavisi için kullanılmamalıdır. Bununla birlikte, β-laktamaz inhibitörü sulbaktamın, ampisilin ile birleştiğinde BOS'da yüksek konsantrasyonlara ulaştığı bilinmektedir (23). Prematüre doğum, çok düşük doğum ağırlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, deri ve mukoza bütünlüğünü bozan girişimler ve parenteral beslenme gibi faktörler yenidoğanda sistemik mantar enfeksiyonu için önemli risk faktörleridir (84). Kandidiyazis, aspergilloz ve zigomikozlar gibi mantar enfeksiyonlarından şüphelenilen yenidoğanlarda hızlı ve agresif bir şekilde antifungal tedavi başlanmalıdır. Antifungal

tedavide ilk seçenek Amfoterisin B'dir (12). Anaerob etken tespit edildiğinde piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam veya metronidazol tercih edilebilir (12).

Kanıtlanmış ya da şüpheli erken yenidoğan sepsisinde ampisilin ve bir aminoglikozit ile tedavi süresi 7-10 gündür veya klinik cevap oluştuktan sonra en az 5-7 gün tedaviye devam edilmelidir (9, 84). Geç neonatal sepsiste tedavi süresi 10- 14 gündür. Klinik belirtiler ve laboratuvar bulguları ile sepsis düşünülen bebeklerde, kan kültüründe üreme olmasa da klinik sepsis tanısı ile tedavi süresi 10-14 güne tamamlanmalıdır (9). Menenjitte tedavi süreleri kanıtlanmış gram pozitif bakteriyel menenjitte en az 14 gün, gram negatif bakteriyel menenjitte en az 21 gün olmalıdır, kemik ve eklem enfeksiyonlarında 3-6 hafta gibi uzun süreli tedavi gerekir. Tedavi başlangıcından 24-48 saat sonra alınan kan kültürünün negatif sonuç vermesi beklenir. Tedaviden 24-48 saat sonra alınan kontrol kan kültüründe üreme olması durumunda kateter enfeksiyonu, antibiyotik direnci, antibiyotik tedavisinin yetersizliği, endokardit, enfekte trombüs, abse gibi ihtimaller düşünülmelidir. Bu durumda antibiyotik değişikliği, tedavi süresinin uzatılması, kateterin çekilmesi gibi çözümler gerekebilir. Kültürde üreme olduğunda, etkenin antibiyotik duyarlılığı dikkate alınarak antibiyotik tedavisi revize edilmeli, etkili olan en dar spektrumlu antibiyotik kullanımı amaçlanmalıdır (9, 84). Yenidoğanlarda antibiyotiklerin akılcı kullanımı, mümkün olduğu kadar dar spektrumlu ilaçlar kullanmayı, kolonizasyonu değil enfeksiyonu tedavi etmeyi ve tedavinin süresini sınırlamayı içerir. Antibiyotik kullanım programları, antibiyotiklerin uygun kullanımını (ilaç, doz, süre, veriliş yolu) desteklerken, klinik sağkalımı arttırma ve antimikrobiyal direnç gelişimini azaltmayı amaçlar (84).

Destekleyici tedaviler: Sepsis tanısı alan yenidoğanların izleminde vital bulgular, sıvı ve elektrolit dengesi, aldığı çıkardığı, kan şekeri, kan gazları, böbrek ve karaciğer işlevleri yakın izlenmelidir. Hastanın enteral veya parenteral yolla beslenmesi sürdürülmelidir (9). Elektrolit ve glukoz düzeyleri normal sınırlarda tutulmalı, asidoz ve hipovolemi önlenmeli, şok erken tanımlanarak sıvı tedavisine ek olarak inotropik ajanlar uygulanmalıdır (9). Hipoksi düzeltilmeli, solunum yetmezliği gelişirse solunum cihazı kullanılmalıdır. Konvülziyon varsa antikonvülsif tedavi uygulanmalıdır. Yaygın damar içi pıhtılaşma varsa taze donmuş plazma, trombosit ya da eritrosit desteği yapılmalıdır. Kortikosteroidler yalnızca adrenal yetmezlik varlığında kullanılmalıdır (9).

İntravenöz immünglobulin (IVIG): Maternal immünoglobulinlerin fetal transferinin büyük çoğunluğu, 32. gebelik haftasından sonra gerçekleşir, bu nedenle 32.gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerin ciddi bakteriyel enfeksiyonlarında IVIG kullanımının faydalı olabileceği öne sürülmüştür (85).

Ancak IVIG kullanımının değerlendirildiği Uluslararası Neonatal İmmünoloji Çalışma Grubu (INIS Collaborative Group)'nun 7000'den fazla bebeği içeren Cochrane derlemesinde; yenidoğan sepsisinde kullanılan IVIG infüzyonlarının morbidite veya uzun dönemde mortalite üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir (23, 86). Hatta bu konuda daha ileri düzey bir araştırma bile önerilmemektedir (86).

Pentoksifilin: Bir ksantin türevi olan pentoksifilin, genellikle sistemik gram-negatif enfeksiyonla ilişkili olan TNF-alfa'nın salınımını engeller. Sınırlı veriler, antibiyotik tedavisine pentoksifilin eklenmesinin sepsisli yenidoğanlarda mortaliteyi azalttığını göstermektedir (85). Pentoksifilin'in ayrıca sepsiste koagülasyon ve endotel hücre fonksiyonu üzerine de faydalı etkileri mevcuttur (87). Sepsiste pentoksifilin'in renal kan akımı da dahil olmak üzere hemodinamiyi düzelttiği ve hiperdinamik cevaptan hipodinamik cevaba geçişi önlediği gösterilmiştir (87). Altı çalışmanın (416 yenidoğan) meta-analizinde, pentoksifilin tedavisi hastanede kalış sırasında tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma ile ilişkilendirilmiştir (87). Pentoksifilin, yenidoğan sepsisinin tedavisinde rutin olarak önerilmeden önce bu bulguları doğrulamak için daha büyük çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır (85).

Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF) / Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF): Granülositler ve granülosit- makrofajlar için hemopoietik koloni stimüle edici faktörlerinin net bir faydası tanımlanamamış olduğundan kullanımı önerilmemektedir (9).

2.1.10.Prognoz

Zamanında doğan bebeklerde, sepsisin uzun dönem etkileri, öncelikle tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş GBS enfeksiyonundan kaynaklanır (11, 47). Sepsisli bebeklerin uzun dönem izlemleri, en çok prematüre ve ÇDDA popülasyonlarında çalışılmıştır. Prematüre ve ÇDDA bebeklerde görülen

komplikasyonların sepsisten mi yoksa prematürelikten mi kaynaklandığı bilinmemektedir, ancak çalışmalar yenidoğan sepsisi ile artan komplikasyon riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Sepsis öyküsü olan bebeklerde, etkilenmemiş yenidoğanlarla karşılaştırıldığında büyüme geriliği ve serebral palsi, bronkopulmoner displazi, nöbet, evre 3 veya 4 prematüre retinopatisi gelişme riski yüksektir. Diğer potansiyel sonuçlar taburcu olurken oksijen gereksinimi, bilişsel eksiklikler, görme bozukluğu, işitme bozukluğu veya kayıp ve motor gecikmeleri içerir (11).

Yenidoğan sepsisinde ölüm oranları gebelik haftasına ve patojene göre değişir. Zamanında doğan bebeklerde ölüm oranları düşüktür; EOS için %2 ila %3 ve LOS için %0,3. 22 ila 24 hafta arasında doğan bebekler için ölüm oranı daha yüksektir ve EOS için yaklaşık %50 ve LOS için %4'e yaklaşır (11, 14). Gram pozitif enfeksiyonlar %10 ölüm oranına sahiptir (11). Gram negatif enfeksiyonlar, %45'lik bir ölüm oranına sahiptir ve tüm LOS ölümlerinin %60'ına neden olur (10, 11).

2.1.11.Korunma

Erken neonatal sepsiste önleme: Son yapılan çalışmalar, tüm gebelerin 35-37. gestasyonel haftasında GBS kolonizasyonu açısından taranmalarını önermektedir (61). Mevcut öneriler doğrultusunda 35 ile 37 gestasyonel haftada olan gebelere GBS kolonizasyonu açısından tarama ve GBS kolonizasyonu saptanan gebelere, profilaksi uygulaması yapılmaktadır. İntrapartum antibiyotik profilaksisi GBS kaynaklı GBNS'yi önlememektedir. GBNS'de etkenler çoğunlukla doğumdan sonra çevreden edinilmektedir. Sağlık çalışanlarına yönelik enfeksiyon kontrol stratejileri GBNS insidansını azaltmada en etkili yöntem olmuştur (88).

Enfeksiyon kontrol ölçütleri: Hastaneden edinilen enfeksiyonların 1/3'ü etkili programlar dahilinde efektif bir şekilde önlenebilmektedir (89).

Sürveyans: Örnekleri toplama, yönetim ve organizasyon, analiz ve verilerin yayınlanması surveyans çalışmasının aşamalarıdır. Aktif surveyansın temeli, sistemin problemlerini saptamak ve değiştirilebilir risk faktörlerini tanımlamaktır (90).

El hijyeni: El hijyeni elin sabun, su veya antiseptik sıvılar ile temizlenmesini içeren bir terimdir. El hijyeni uygulamaları önlem ve kontrolün en ekonomik, en hızlı ve en efektif yönüdür. El antisepsisi hastane kaynaklı enfeksiyonları belirgin olarak azaltmaktadır. Her yenidoğan servisinde el hijyeni uygulamalarına yönelik uygulanabilir ve sürdürülebilir kurallar ve hazırlanmalıdır (90). YYBÜ'ye girişte kirli ellerin mekanik temizliği yapıldıktan sonra eller dirseklere kadar betadine veya klorheksidin içerikli solüsyonlar ile yıkanmalıdır. Üniteye girişten sonra ellerde görünür bir kir yoksa eller alkol bazlı dezenfektanlar ile temizlenebilir. Sabunlar, temizlik maddeleri ve alkol bazlı dezenfektanlar ünitede kolay ulaşılabilir olmalıdır. Hastalara her dokunuştan önce ve sonra eller mutlaka uygun şekilde temizlenmelidir. Bütün invaziv girişimlerden önce el hijyeni sağlanmalıdır. Bütün aksesuarlar çıkarılmalıdır. Ellerin en az 30 saniye süre ile antiseptik materyallerle ovalanarak temizlenmesi önerilmektedir. Kontaminasyonu engellemek için tercihan musluklar sensörlü ayak pedallı olmalı, hiçbiri yoksa musluklar kâğıt havlu ile kapatılmalıdır (90).

Cilt bakımı: Enfeksiyonlara karşı ilk savunma yeri olan cilt, yenidoğanlarda özellikle preterm bebeklerde tam olarak gelişmemiştir. Bu nedenle infeksiyonlara açık bir risk oluşturur. Stratum korneum, hem mekanik hem de kimyasal özelliği ile infeksiyon riskini azaltmaktadır. Stratum korneum tabakası 32. gestasyon haftasında matür hale gelmektedir (90). Cilt bakımı ile ilgili etkili ve kabul görmüş bir program yoktur. Genellikle emülsiyonlarla günlük cilt bakımı önerilmektedir (89, 90).

Kateter bakımı: Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, YYBÜ'de en sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Santral hat ile ilgili enfeksiyonlar, büyük ölçüde, yerleştirme sırasındaki kötü tekniğin ve kateter bölgesinin bakımının devam etmesinin bir sonucudur (91). Kateter ilişkili infeksiyonların önemli bölümünü, santral venöz kateterler oluşturur. Sıvı, ilaç, kan ürünü uygulamaları ve kan tetkiklerinin yapılması bu bölgenin kontaminasyon riskini artırmaktadır (90). Kateter infeksiyonlarının mortalitesi %12-15 arasında olup, tedavi maliyeti çok yüksektir. İdeal olarak umbilikal arter kateteri 5 gün, umbilikal ven kateteri (UVK) ise 14 gün içerisinde çıkarılmalıdır. Kateterlerin ucundaki 3 yollu musluklar her 24-48 saatte bir değiştirilmelidir (90). Kan kültüründe KNS saptanırsa, tekrarlayan kültürlerde KNS saptanması veya klinik bozulma olması durumunda kateterin çekilmesi önerilmektedir. Periferden takılan santral kateter (PICC) herhangi bir komplikasyon

meydana gelmedikçe intravenöz sıvı tedavisi tamamlanıncaya kadar kullanılabilir (90).

İzolasyon: İnfekte ve kolonize olmuş kişiler yoluyla direkt olarak, kontamine objeler yoluyla indirekt olarak temas yoluyla ve hava ve damlacık yoluyla ortaya çıkan bulaşlar kontrol edilmelidir. Bu nedenle enfekte hastalar izole edilerek izlenmelidir. Temas, hava yolu ve damlacık yolu ile bulaşlar icin ayrı izolasyon tedbirleri uygulanmalıdır (90).

Anne sütü: Anne sütüyle beslenmenin kullanımı, erken doğmuş bebeklerde daha düşük sepsis ve nekrotizan enterokolit riski ile ilişkilendirilmiştir (91). Anne sütünün, bebekleri geç başlangıçlı sepsisten koruduğu gösterilmiştir. ÇDDA bebeklerde yaşamın ilk saatlerinde 0,5 ml/kg "trofik" anne sütü verilmesi, normal bakterilerle (laktobasil ve bifidobakteriler) bağırsak kolonizasyonunu kolaylaştıracaktır. Anne sütü ayrıca yararlı bağırsak florasını uyarabilen salgı antikorları, bağışıklık hücreleri, laktoferrin ve prebiyotikler içerir. Bu tür bakteriler, bağışıklık sisteminin, mukozal bariyer fonksiyonunun, bağırsak hareketliliğinin ve sindirim fonksiyonlarının gelişimi için kritik öneme sahiptir (83).

Ünitelerin tasarımı ve tıbbi ekipmanın kullanımı: Yeterli alan ve yeterli personel, yaklaşımın temelidir. Yoğun bakım kuvözlerine 7.5- 9 m² 'lik alan ve 1-2 hastaya 1 hemşire, ara bakım kuvözlerine 4.5m² ve 3 hastaya 1 hemşire; normal bakım gören bebeklere 2 m² ve 5 hastaya 1 hemşire önerilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi bir kuvöze minimum 3 m² alan düşmesini, havalandırmanın 2.7 m3/saniye olmasını tavsiye etmektedir (90). Her bebeğe ait derece, aspirasyon seti, steteskop, laringoskop, oksijen maskesi, personelin giyeceği resmi forma olmalıdır. Ortak kullanılan teknik aletlerin aparatları her kullanımdan sonra mutlaka temizlenmelidir ve aparatlar tek kullanımlık olmalıdır (90).

Sağlık çalışanları için eğitici programlar ve geribildirim: Uygulamaların sağlık çalışanları tarafından bilinerek doğru bir şekilde uygulanması enfeksiyon sıklığını azaltabileceğinden periyodik eğitim programları düzenli olarak uygulanmalı ve sağlık çalışanlarına geribildirimler düzenli aralıklarla yapılmalıdır (90).

İnfeksiyon kontrol çalışması yapan personelin rolü: Görevli personel YYBÜ icindeki calışma disiplininin sağlanmasında, enfeksiyon önlemlerinin alınmasında, ortaya çıkan infeksiyonların tanımlanmasında, ilaç uygulaması, hemşire

bakımı, direkt veya indirekt yolla infeksiyonun önlenmesinde temel vazifeyi yüklenir (90).

Antibiyotik ve destek tedavisi: Antibiyotiklerin kullanımı veya yanlış antibiyotiklerin kullanımı, yenidoğanların mikroflorasındaki değişikliğe ve antibiyotik direnci gelişimine neden olabilir. Bu açıdan her yoğun bakım ünitesinin ve hastanenin akılcı antibiyotik kullanım ilkeleri yazılı olarak bulunmalı ve bu ilkeler aktif sürveyans verilerine dayalı olarak mutlaka güncellenmelidir (90).

Diğer öneriler: Postnatal anne kanguru bakımı uygulaması özellikle preterm ve ÇDDA'lı yenidoğanlarda pratik, düşük maliyetli ve etkili bir müdahaledir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde kanguru bakımı uygulanmasının, erken emzirmeyi, kilo alımını ve erken taburculuğu sağladığı gösterilmiş olup bunların hepsi yenidoğan sepsisinin önlenmesinde önemli faktörler olarak bulunmuştur (92).

Laktoferrin, takviyesi, erken doğmuş yenidoğanlarda sepsisi önlemek için önerilmiştir. Laktoferrin, demir bağlayıcı bir glikoproteindir. Sekiz çalışmadan oluşan bir meta-analizde, enteral laktoferrin takviyesinin, kültürle kanıtlanmış bakteriyel GBNS oranını plaseboya kıyasla azalttığı bildirilmiştir. Ancak bu konudaki çalışmalar yetersizdir (85).

Prematüre bebeklerde GBNS'nin önlenmesi için probiyotikler önerilebilmektedir ancak probiyotiklerin GBNS'yi önleme ve mortaliteyi azaltmadaki etkinliği kanıtlanmamıştır ve uygun dozlama, suş seçimi, güvenlik ve bu ürünlerin düzenlenmesi ile ilgili önemli endişeler ve belirsizlikler vardır (85).

Sistemik mantar enfeksiyonu oranı yüksek (yani yüzde 5 ila 10'dan fazla) yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ'ler) bakılan aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebekler için önerilen flukonazol proflaksisinin kandidal kolonizasyonu ve invaziv enfeksiyonu azalttığı gösterilmiştir (85).

2.2. Yenidoğanda Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotikler Alexander Fleming tarafından keşfedildiğinden bu yana modern çağda klinisyenler tarafından milyonlarca hayatı kurtarmak için hem terapötik hem de profilaktik olarak kullanılmıştır. Özellikle yenidoğanlar için erken başlangıçlı Grup B streptokok (GBS*; Streptococcus agalactiae*) sepsis insidansı, antenatal ve postnatal

antibiyotik kullanımını içeren önleyici yaklaşımların benimsendiği 1996 yılından bu yana 10 kat azalmıştır. Ancak, bu yaklaşım nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'ndeki annelerin yaklaşık %30'u intrapartum antibiyotiklere maruz kalmaktadır (93).

Yenidoğan bebekler, yüksek oranda antibiyotik kullanımına maruz kalan benzersiz bir popülasyondur. Antibiyotik tedavisi yenidoğan bakımının temel taşıdır ve antibiyotikler YYBÜ'lerde en sık kullanılan ilaç sınıfıdır; kesitsel veriler, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %85'inin antibiyotik aldığını göstermektedir (5, 94, 95).

GBS önleme rehberlerinin bir sonucu olarak, toplam yenidoğan popülasyonunun yaklaşık %10'u doğum sonrası ilk günlerde antibiyotiklere maruz kalmaktadır ve aşırı derecede erken doğmuş popülasyonun neredeyse %100'ü ampisilin ve bir aminoglikozide maruz kalmaktadır (3, 38, 64, 93, 96, 97). Erken doğan bebekler zamanında doğan bebeklere göre erken başlangıçlı sepsisten daha büyük oranda etkilenmektedir (40, 93). Haftalarca YYBÜ'de kalan erken doğmuş bebekler aynı zamanda geç başlangıçlı sepsis açısından da yüksek risk altındadır (93, 98). Prematüre doğan yenidoğanlar, cilt ve mukozal bariyerlerinin henüz olgunlaşmamış olması, immun sistemlerinin immatür olması ve yoğun invaziv prosedürlere maruz kalmaları nedeni ile sepsis açısından büyük risk altındadır (93, 99, 100).

Yenidoğanda enfeksiyonların belirti ve bulgularının özgül olmaması ve birçok farklı problemle karışabilmesi nedeniyle ampirik antibiyotik tedavisi sıkça uygulanmaktadır (38, 64, 93, 96, 97). 200'den fazla YYBÜ'ni kapsayan bir örneklemde ampisilin, gentamisin ve vankomisin en sık reçete edilen birinci, ikinci ve dördüncü sıradaki ilaçlardır (3, 93). Cantey ve arkadaşları, YYBÜ'de izlenen 1607 yenidoğanda kullanılan antibiyotiklerin sadece %5'inin kültürle kanıtlanmış sepsis için olduğunu ortaya koymuştur (93, 101). Bu çalışmaların da gösterdiği gibi YYBÜ'de antibiyotik alan bebeklerin çoğu enfekte değildir. Bu kritik gelişim döneminde erken antibiyotik maruziyeti, sonraki kolonizasyon ve dirençli organizmalarla enfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu bebeklerin tıbbi açıdan daha yüksek risk altında olduğu ve daha sonra uzun hastane yatışlarının gerektiği ve dolayısıyla hassas topluluklara antibiyotik

direnci sağladığı düşünüldüğünde, bunun önemli halk sağlığı etkileri bulunmaktadır (94, 102).

Yenidoğanlarda antibiyotik kullanımında merkezler arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır (93, 96, 103). Fransız YYBÜ' lerinde 41 antimikrobiyalin kullanımına ilişkin yakın tarihli bir ankette, 1-32 farklı doz rejimi/ilaç tanımlanmıştır (93, 104). Kanıtlanmış enfeksiyon ve mortalite oranları açısından benzer özelliklere sahip 127 California YYBÜ lerinde 50 binden fazla YYBÜ hastasının gözden geçirildiği bir çalışmada, YYBÜ antibiyotik kullanımında 40 katlık bir varyasyon gözlemlenmiştir (93, 105).

Birim çapında çoklu ilaca dirençli bakteri salgınları, YYBÜ'lerde giderek daha fazla rapor edilmektedir (94, 106-109). Harold Neu 1992'de, kromozom değişiklikleri veya plazmitler ve transpozonlar yoluyla genetik materyal değişiminin bir sonucu olarak bakterilerin antimikrobiyal ajanlara dirençli hale geldiği konusunda uyarmıştır. 1992'de gram pozitif ve gram negatif patojenler, orijinal antibiyotiklerin neredeyse tamamına dirençli hale geldi. Harold Neu kapsamlı toplum ve hastane bazlı antibiyotik kullanımının sorunu körüklediğini varsaydı. Ayrıca, direnci sınırlamak için antibiyotik kontrol programlarının, daha iyi el yıkama ve diğer enfeksiyon kontrol uygulamalarının yanı sıra daha güçlü antibiyotiklerin benimsenmesi ve geliştirilmesi gerektiğini öne sürdü (93, 110). ABD Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC), Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 2 milyondan fazla insanın hastalandığını ve dirençli bakterilerin bir sonucu olarak 23.000'den fazla kişinin öldüğünü tahmin etmektedir(93).

Mikrobiyomun çeşitliliği, bağışıklık sisteminin normal olgunlaşması dahil olmak üzere normal büyüme ve gelişmeye katkıda bulunur (93, 111). Doğum sonrası ilk günlerde antibiyotiklere artan maruziyet yenidoğanlarda azalmış bağırsak mikrobiyal çeşitliliği ile ilişkili bulunmuştur (93, 112). Antibiyotikler, erken doğmuş bebekler için ciddi sağlık riskleri oluşturur, çünkü artan antibiyotik maruziyeti, daha sonra nekrotizan enterokolit, geç başlangıçlı sepsis, invaziv kandidiyazis, kronik akciğer hastalığı, retinopati, beyin hasarı ve ölüm gelişimi ile ilişkilidir (5, 94, 96, 108, 113-115). Zamanında doğan bebekler için ise erken antibiyotiğe maruz kalma, gecikmiş emzirme, çocuklukta hırıltı, obezite, otoimmünite ve disbiyoz ile ilişkilidir (94, 116-119). Son on yılda, tek ve çok merkezli raporlar, geniş spektrumlu

antibiyotiklerin, özellikle de sefalosporinlerin kullanımını mortalite ve kandida enfeksiyonları ile ilişkilendirmiştir (93, 120, 121).

2.2.1. Yenidoğanda antibiyotik yönetimi

Antimikrobiyal yönetim çabaları, hastaya özel sonuçları iyileştirerek ve ayrıca antimikrobiyal direncin genel yükünü azaltarak bireye ve topluma fayda sağlar. Antibiyotik yönetimi ayrıca azalan ilaç maliyetleri, antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların azalmasıyla uzun hastane yatışlarının önüne geçilmesi ve antibiyotiğe bağlı advers olayların sıklığının azalması yoluyla sağlık sisteminde önemli miktarda ekonomik tasarruf sağlayabilir (122).

Antibiyotik yönetimi, uygun antibiyotik kullanımını optimize etmek için çok disiplinli kapsamlı bir yaklaşımdır. Yüksek neonatal antibiyotik maruziyeti oranları ve bu tür kullanımla ilgili olumsuz sonuçlara ilişkin artan kanıtlar göz önüne alındığında, antibiyotik yönetim çalışmaları büyük önem kazanmaktadır (94, 122-127). Antibiyotikler YYBÜ'lerde çok fazla kullanılmaktadır ve kanıtlar yenidoğan antibiyotik kullanımının değiştirilebilir olduğunu göstermektedir (94, 105, 127, 128). Antibiyotik kullanımının ölçülmesi, kullanımı iyileştirmenin ilk adımıdır. Yetişkin ve pediatrik popülasyonlar için çeşitli antibiyotik kullanım ölçütleri önerilmiştir. Yenidoğan uygulamalarında kabul görmüş tek tip antibiyotik kullanımı ölçütleri yoktur (94, 101). Hastaneler arası antibiyotik kullanımının karşılaştırılması, antibiyotik yönetimi uygulama kılavuzları ve ulusal politikalar tarafından önerilmektedir (94, 129, 130). Kuruluşlar tarafından bakım kalitesinin göstergeleri olarak YYBÜ'lerde antibiyotik kullanımı için kriterler belirlenmeye başlanmıştır (94).

2.2.1.1. Antibiyotik kullanım ölçütleri

Antimikrobiyal yönetim programları (Antimicrobial stewardship programs, ASPs), klinik ortamlarda antibiyotik kullanımını optimize etmeye odaklanır. Yakın

zamana kadar ASP'lerin başarısı dolaylı olarak ölçülmekteydi (94, 131). *Clostridioides diificile* ve diğer hastane kaynaklı antimikrobiyal dirençli enfeksiyonların insidans oranları, standart ASP performans ölçütleriydi (94, 131). Bu tür metriklerin doğal sınırlamaları vardır ve genellikle yenidoğan popülasyonları için geçerli değildir. Son zamanlarda ASP performansının doğrudan ölçümü için bir baskı oluşmuştur (94, 131).

Tanımlanmış günlük doz (Defined daily dose, DDD): En sık kullanılan antibiyotik kullanım ölçütleri, ilaç tüketimini değerlendirir. Yetişkin hastalarda yürütülen çalışmalar arasında, yaygın olarak kabul edilen, bir hastanın terapötik amaçlar için herhangi bir günde alabileceği ilaç miktarı, günlük doz (DDD) olarak tanımlanır. DSÖ İlaç İstatistikleri Metodolojisi İş Birliği Merkezi tarafından geliştirilen bu teknik, ana endikasyon için kullanılan bir ilacın günlük ortalama idame dozunu varsayar (94, 132). Bu tanım, ağırlığa dayalı dozlama hakkında fikir vermediği için pediatrik popülasyonda pratik değildir (94).

Terapi günleri (Days of therapy, DOT): Tedavi günleri (DOT) ASP'ler tarafından ve antimikrobiyal yönetim araştırmalarında yaygın olarak kullanılan bir ölçüm yöntemidir. DOT, dozdan bağımsız olarak bir hastanın antibiyotik aldığı gün sayısıdır (94, 132). DOT, genellikle 1000 hasta günü başına bildirilen toplam antimikrobiyal tedavi günleri olarak tanımlanabilir. Bir hasta belirli bir günde birden fazla antibiyotik aldığında, 1'den fazla DOT sayılır. Örneğin, yedi gün boyunca bir antibiyotik alan bir bebek 7 DOT'a katkıda bulunurken, yedi gün boyunca iki antibiyotik alan bir bebek 14 DOT'a katkıda bulunur. Önlemin teorik, ancak önemli bir sınırlaması, dolaylı olarak kullanıcıları geniş spektrumlu monoterapi reçete etmeye teşvik edebilmesidir (94, 133). Uygun şekilde iki dar spektrumlu ilaç alan bir bebek, bir geniş spektrumlu ilaç alan benzer bir bebeğin DOT'unu iki katına çıkaracaktır. Sınırlamalarına rağmen DOT, yenidoğanlar dahil olmak üzere pediatrik popülasyonlara geniş çapta uygulanabilir ve neonatal antibiyotik kullanımını bildirmek için kullanılmıştır (94, 134).

Terapi süresi (Length of therapy, LOT): Tedavi süresi (LOT), aynı zamanda tedavi günleri olarak da bilinir. Farklı antibiyotiklerin sayısından bağımsız olarak bir hastanın antibiyotik aldığı gün sayısı olarak tanımlanan yönetim literatüründe

kullanılan bir ölçüdür (94, 132). LOT her zaman DOT'tan (tedavi günleri) daha düşük veya buna eşit olacaktır çünkü ikincisi her antibiyotik için hesaplanır. Örneğin, iki gün boyunca ampisilin ve gentamisin alan bir bebek, 4 DOT ve 2 LOT'a katkıda bulunur. Bazı analizlerde DOT'a ek olarak LOT bildirilmiş olmasına rağmen, bugüne kadar neonatal antibiyotik kullanımı çalışmalarında LOT nadiren kullanılmıştır (94, 101).

Antibiyotik kullanım oranı (Antibiotic use rate, AUR): Antibiyotik kullanım oranı (AUR), yakın zamanda YYBÜ antibiyotik kullanımının bir ölçüsü olarak kullanılmıştır. AUR, bir bebeğin bir veya daha fazla antibiyotiğe maruz kaldığı gün sayısının toplam hastanede kalış süresine (hasta düzeyinde) bölünmesiyle tanımlanır ve oran veya yüzde olarak ifade edilir. AUR ayrıca günde birden fazla ilacı veya ilaç aktivite spektrumunu hesaba katmaz. Diğer metrikler gibi, AUR hastanede yatış süresinden ve mortaliteden önemli ölçüde etkilenir, benzer miktarda antibiyotiğe maruz kalan çocuklarda daha kısa kalış süresi veya daha kısa ölüm süresi daha yüksek bir AUR ile sonuçlanacaktır. AUR'yi hastaneler arası bir kıyaslama aracı olarak kullanma konusunda endişeler bulunmaktadır (94, 122)

Antibiyotik spektrum indeksi (ASI): Daha önce tartışılan antibiyotik kullanım ölçütlerinin önemli bir sınırlaması, ilaç kalitesi yerine ilaç miktarını ölçmeleridir. Bu, ASP'lerin amacının antibiyotik kullanımını azaltmak değil, optimize etmek olduğu göz önüne alındığında önemlidir. Antibiyotik spektrum indeksi (ASI), ilaç aktivite spektrumunu açıklayan yeni bir ölçümdür (94, 135). Bu, farklı antibiyotiklerin bir bebeğin gelişen mikrobiyotası üzerinde değişen biyolojik etkileri olduğu düşünüldüğünde önemlidir. Direnç mekanizmaları doğrudan ilaç spektrumu ile ilgilidir ve bu nedenle tüm ilaçlar eşit olarak kabul edilmemelidir (94, 136). ASI, daha geniş spektrumlu bir ajanı yansıtan daha yüksek ASI ile, her ilaç için 1 ila 13 arasında değişen, klinik olarak ilgili patojenlere karşı aktivite için puanlar atar. Bir bebek için tek bir günde reçete edilen tüm antibiyotiklerin ASI'si toplanarak, o gün için toplam ASI elde edilebilir. Örneğin, aynı gün ampisilin (ASI=2) ve gentamisin (ASI=5) alan bir bebek, o gün için toplam ASI 7 olarak hesaplanır. ASI, maruz kalmanın hem miktarını hem de kalitesini benzersiz şekilde yansıtır (94).

Standartlaştırılmış antimikrobiyal uygulama oranı (Standardized antimicrobial administration ratio, SAAR): 2018'de Van Santen ve meslektaşları, antibiyotik kullanımını ölçmek ve karşılaştırmak için geliştirilen, standart antimikrobiyal uygulama oranı (SAAR) adı verilen yeni bir metriği tanımladı: (94, 137). SAAR, gözlemlenen-öngörülen kullanım oranı kullanılarak hesaplanır; burada SAAR=1, gözlemlenen antibiyotik kullanımı ile öngörülen antibiyotik kullanımının eşit olduğu anlamına gelir (bir istatistiksel model kullanılarak tahminde bulunulur) (94, 137, 138). SAAR >1 aşırı kullanımı ve SAAR <1 yetersiz kullanımı gösterir (94, 131).

Sonuç olarak hiçbir ölçüm yenidoğan antibiyotik kullanımını mükemmel bir şekilde ölçemese de bu durum, yeni doğan bebeklerde antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımını ölçmek ve azaltmak için mevcut ölçümleri uygulamamızı engellememelidir. Mevcut metriklerin sürekli analizleri ve yeni metriklerin eşzamanlı olarak keşfedilmesi, antibiyotik kullanımını izleme yeteneğimizi geliştirmek için çok önemlidir (94).

Antibiyotikler yenidoğan yaşamının kaçınılmaz bir gerçeğidir. Bununla birlikte, antibiyotikler çoğunlukla enfekte olmayan bebeklerde kullanılır. Kullanımlarının geniş varyasyonları vardır ve birçok antimikrobiyal hakkında yenidoğana özgü farmakokinetik veriler artmaktadır, ancak çoğu antimikrobiyal için eksiktir. Kanıta dayalı antibiyotik yönetim programları aracılığıyla antibiyotiklerin seçici kullanımı da, herhangi bir enfeksiyonun oluşumunu azaltmada etkili görünen klinik yaklaşımlar gibi yardımcı olacaktır (93).

2.3. Bağırsak Florası (Mikrobiyata)

İnsan mikrobiyomu, en iyi şekilde "insan vücudunda veya üzerinde yaşayan tüm mikrobiyal yaşamın toplamı" olarak tanımlanan bir mikrobiyal topluluktur (139, 140). Mikrobiyom, sağlıklı bir konakçıda doğumdan ölüme kadar gelişir ve konağın bağışıklık sistemi ile homeostatik bir dengeyi korumak için sürekli olarak etkileşim içindedir. Doğumdan sonra insan mikrobiyomunun devam eden evrimi hem adaptif

hem de doğuştan gelen bağışıklık sistemi gibi konakçı faktörlerin yanı sıra diyet, ilaç ve toksin maruziyeti ve hastalık gibi dış faktörler tarafından yönetilir (140-142).

İnsan bağırsak florası doğadaki en karmaşık ekosistemlerden biridir (143). Tipik olarak insan vücudu, 100 trilyon mikroorganizma içerir ve bu vücuttaki toplam çekirdekli hücre sayısının yaklaşık 10 katı kadardır. Bu karmaşık bakteriyel kompozisyonun sahip olduğu gen hacmi, insan vücudundaki toplam gen sayısının 100 katı kadardır. Mikrobiyom olarak da adlandırılan bu gen havuzu, konak genomunun depolama gücünün çok üzerinde bir genetik bilgi deposudur (144). Bu mikroorganizmalar, hem kendi aralarında hem de bulunduğu konakla ilişkileri açısından özgün ve dinamik bir ekosistem oluşturur (145).

Mikrobiyomun konağa sağladığı özellikleri araştırmaya yönelik yapılan hayvan modelli bir çalışmada, steril deneklerde enfeksiyonlara yatkınlık, intestinal vaskülaritede azalma, sindirim enzimlerinde yetersizlik, intestinal bariyerde zayıflık, sitokin ve immünglobulin üretiminde azalma, küçük Peyer plakları ve intraepitelyal lenfositlerde azalma tespit edilmiştir (146). Benzer yöntemlerle yapılan başka bir çalışmada ise, tek tür (*Bacteroides thetaiotaomicron*) ile kolonize olan deneklerde konak gen aktivasyonu sonucu sindirimsel aktivite, metabolizma, anjiogenez, mukozal bariyer fonksiyonları ve enterik sinir sistemi gelişiminde artış gözlenmiştir (147). Farklı araştırmalarda da intestinal flora bakterilerinin bağırsak kaynaklı immünizasyona ve glukoz sindirimine yardımcı olduğu gösterilmiştir (146, 148).

Yenidoğan bağırsağında bulunan en yaygın bakteriler (tanımlanan tüm türlerin %93,5'i) dört farklı filuma aittir: *Actinobacteria, Proteobacteria, Firmicutes* ve *Bacteroidetes*. Daha sonra filumun içinde mikroorganizmalar belirli bir alt sınıf, cins, tür ve suş temelinde sınıflandırılır. Bununla birlikte, mikrobiyal kolonizasyonun gastrointestinal sistemde eşit bir dağılımı yoktur, proksimal ve distal kolon mikroorganizmaların en yoğun bulunduğu iki segmenttir (140).

Yenidoğanların bağırsaklarının steril olduğu ve kommensal mikropların ancak doğumdan sonra edinildiği düşünülürken, son zamanlardaki çalışmalar intrauterin ortamın steril olmadığını göstermiştir. Aagard ve arkadaşları *Tenericutes, Firmicutes, Bacteroidetes, Roteobacteria* ve *Fusobacteria*'ya ait patojenik olmayan ortak mikroorganizmaları içeren benzersiz bir plasental mikrobiyal flora tanımladılar (149, 150). Collado ve arkadaşları amniyotik sıvının, proteobakterilerin baskınlığı ile

karakterize edilen farklı bir mikrobiyal topluluğa ev sahipliği yaptığını bildirdi (150, 151).

Ayrıca, 16S rRNA dizilimine dayanan yakın tarihli bir mikrobiyal profil çalışması, mekonyumdaki mikrobiyal popülasyonun, maternal plasentadakinden etkilendiğini göstermektedir (150, 152). Yenidoğan bağırsak mikrobiyomunun erken kolonizasyonuna dair bu kanıtlar, plasenta gibi antenatal bir kommensal bakteri kaynağına maruz kalınabileceğini ve bu maruziyetin gebelik süresine göre değişebileceğini düşündürmektedir (140, 149). Fetüs nörolojik olarak olgunlaştıkça, özellikle üçüncü trimester itibariyle büyük miktarlarda amniyotik sıvı yutmaya başlar. Son çalışmalarda gösterildiği gibi fetal bağırsak, uterus ortamındaki organizmalar tarafından kolonize edilebilir. Mekonyumun steril olmadığını öne süren son çalışmalar bu teoriyi desteklemektedir (140, 153). Her bireyin mikrobiyomu, daha önce tanımlanmış olan 1000' den fazla bağırsak bakteri türünün yalnızca %15'i tarafından kolonize edilir ve bu da mikrobiyomun bireyler arası oldukça önemli bir değişkenliğe sahip olduğunu göstermektedir (140, 142, 154).

Doğumdan sonra yenidoğan bağırsak mikrobiyomunun gelişimi mikrobiyota ve konağın bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim tarafından yönetilir. Bunun nasıl geliştiği tam olarak tanımlanmamıştır. Bebeğin bağırsak mikrobiyomu, ilk yaştan itibaren hızlı bir şekilde olgunlaşmaya başlar ve 3 yaşına kadar, bağırsak florası yetişkin bağırsak florasına benzeyen çeşitlilik ve karmaşıklığa ulaşır. Bir bireyin nihai yetişkin bağırsak mikrobiyomunun profili, muhtemelen ilk kolonize edici mikrobiyota, genler, normal bağırsak gelişimi, diyet ve çevre arasındaki bir etkileşim tarafından belirlenir (140, 155-158).

2.3.1. Flora gelişimini etkileyen faktörler

Bebekliğin ilk günlerindeki kolonizasyonunu ve kolonize olan bakteri türlerini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar; genetik yatkınlık, gebelik yaşı, maternal mikrofloranın kompozisyonu, doğum şekli, beslenme şekli (anne sütü, formül mama), hastaneye yatırılıp yatırılmadığı, kullanılan antibiyotikler, gebeliğin son döneminde annenin beslenmesi, annenin doğum sonrası diyeti, probiyotiklerin kullanılıp kullanılmadığı, bebeğin kendi sağlık durumu, immünolojik durumu, bağırsağın anatomik gelişimi, peristaltizm, safra asitleri, bağırsak transit zamanı,

pH'sı, mukozal reseptörler, stresin olup olmadığı ve yaşanılan bölgenin gelişmişlik düzeyi veya mikroflorası'dır. Bağırsak florasına yönelik araştırmalarda, ülkelerin gelişmişlik düzeyinin yenidoğanlarda farklı mikroflora oluşumuna neden olabileceği belirtilmiştir. Tespit edilen bu farklılıklar yenidoğanın doğum sırasında karşılaştığı bakteri tür ve sayısı, hijyen politikaları, anne sütü kompozisyonu, kullanılan formül mama içerikleri, gıda ve suyla alınan bakterilerin farklılığı ile açıklanmaya çalışılmaktadır (159-163). Bu bölümde gebelik yaşı, doğum şekli, beslenme şekli, antibiyotik kullanımı, hastaneye yatış, aile yapısı ve çevresel faktörlerin etkisinden söz edilecektir.

2.3.1.1 Gebelik yaşı

Doğum şekli ve beslenme, term yenidoğanlarda bağırsak mikrobiyatasını etkileyen ana faktörlerdir. Sağlıklı, zamanında doğan yenidoğanların bağırsak mikrobiyatası, 3 yaşına kadar yetişkin tipi mikrobiyatanın özelliklerine ulaşır. Zamanında doğan yenidoğanların aksine, erken doğmuş bağırsak mikrobiyatasının gelişimi, ağırlıklı olarak düşük gebelik yaşından etkilenir (155, 164, 165). Preterm yenidoğanlar ve gestasyonel yaşa göre küçük yenidoğanlar olgunlaşmamış bağışıklık sistemine sahiptir ve bağırsak bariyeri özellikle dış etkilere karşı hassastır (155, 164, 166)

Preterm yenidoğanlarda ayrıca erken membran rüptürü, annede görülen enfeksiyonlar, artan sezaryen insidansı, perinatal ve postnatal geniş spektrumlu antibiyotik maruziyeti, histamin 2 reseptör (H2) blokerler gibi gastrointestinal sistemin kompozisyonunu etkileyen ilaçlara maruziyet, değişmiş bağırsak motilitesi, uzamış tam enteral beslenmeye geçiş süresi, yoğun bakım enfeksiyon kontrol standartları ve dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara açık olma, daha düşük anne sütü ile beslenme oranları gibi birçok faktör bağırsak mikrobiyatası gelişimini olumsuz etkilemektedir (140, 155, 167). Bu faktörler göz önüne alındığında, erken doğmuş bir bebeğin bağırsak mikrobiyotasının patojenik organizmalarla kolonizasyonda bir artış olduğu ve mikrobiyal çeşitliliğin azaldığı gösterilmiştir (140, 168, 169). Ek olarak, preterm bağırsak mikrobiyomu, term muadillerine kıyasla daha az stabildir ve ayrıca yetişkin kolonizasyon paternine geçişte geciktiği düşünülmektedir (140, 141, 156, 167). Arboleya ve arkadaşları zamanında,

vajinal yolla doğmuş ve anne sütüyle beslenen bebekleri, erken doğmuş bebeklerle karşılaştırarak yaptıkları çalışmada, erken doğmuş bebeklerin *Enterococcus, Enterobacter* ve *Lactobacillus* gibi fakültatif anaerob popülasyonlarının ve Staphylococcus sayılarının arttığını, *Bifidobacterium, Bacteriodes* ve *Atopobium* gibi anaerobların sayısının ise azaldığını gösterdiler (140, 141, 167, 170). Butel ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada, sağlıklı, zamanında doğmuş ve anne sütüyle beslenen bebeklerin, yaşamlarının 7.gününde *Bifidobacterium* tarafından kolonize edilirken erken doğmuş bebeklerin ise *Bifidobacterium* tarafından kolonize olmadığı gösterildi (171).

Yukarıda tarif edildiği gibi değişen mikrobiyal çeşitliliğe ek olarak, prematüre bebeklerin bağışıklık sistemleri henüz olgunlaşmamıştır ve yetersiz bağırsak epitel hücre bariyeri işlevine sahiptir, bu da onları patojenler tarafından istilaya yatkın hale getirir ve bağışıklık sistemleri tarafından abartılı inflamatuar yanıtları tetikleyebilen nekrotizan enterokolit (NEK) gibi hastalık süreçlerine yol açabilir (140). Preterm yenidoğanlarda düşük bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ve muhtemelen preterm bağırsak mikrobiyomu içindeki patojenik bakterilerin genel olarak baskınlığı ile birleşen bu immün fonksiyon bozukluğu, yaşamı tehdit eden *Enterobacter* ve koagülaz negatif *Staphylococcus* sepsis riskini arttırmaktadır (140, 156).

2.3.1.2. Doğum şekli

Erken dönemde, bağırsak mikrobiyotasının ilk ve en önemli belirleyicilerinden biri doğum şeklidir. Doğum şekli, bebekle ilk temas edecek olan mikrobiyal popülasyonu belirler. Vajinal doğum yoluyla doğan bebeklerin bağırsak florasında annenin vajinal florasını yansıtan, *Lactobacillus* ve *Prevotella* türleri bulunur. Sezaryen ile doğan bebeklerin bağırsak florası annelerinin cilt florasına benzer bakteri topluluklarını bulundurur (172). Yapılan çalışmalar, sezaryenle doğan bebeklerin bağırsak florasında daha az anaerob (örneğin, *Bacteroidetes)* kolonizasyon olduğunu, mikrobiyata çeşitliliğinin azaldığını göstermiştir (112, 173, 174). Mikrobiyal popülasyonun kolonizasyonunun geciktiğini (175) ve vajinal yolla doğan bebeklerden daha sık atopik hastalıklar (173) ve metabolik bozukluklara (176) sahip olduğunu göstermiştir. Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde doğum şeklinin yenidoğan bağırsağındaki bakteri kolonizasyonunun erken aşamasını etkilediğini ve sadece

perinatal dönemde değil, bebeklik döneminde ve yetişkinlikte bile bağırsak mikrobiyotasının bileşimi üzerinde önemli bir rol oynadığını açıkça göstermektedir (170).

2.3.1.3. Beslenme şekli

Beslenmenin yenidoğan bağırsak mikrobiyotasının erken kolonizasyon döneminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Anne sütü, prebiyotik olarak işlev gören amino asitler, vitaminler, mineraller ve oligosakkaritler içerir. Oligosakkaritler mineral emiliminde, bağışıklık sisteminin ve gastrointestinal yapının gelişiminde rol oynar. (164, 177).

Anne sütündeki oligosakkaritler bir prebiyotik türüdür. *Bifidobacteria* ve *Bacteroidetes* türleri dahil olmak üzere spesifik mikroorganizmaların çoğalmasını desteklediği; *Enterobacteriaceae* gibi patojenik bakterilerin çoğalmasını engellediği bildirilmiştir (178). Oligosakkaritler, glikokonjugatlar ve insan sütünün doğal bileşenlerinin enteropatojenlerin saldırısını önlediği düşünülmektedir (140, 142, 179). Anne sütüyle beslenen bebekler, anne sütünden karbonhidratlar, yağ asitleri ve laktoferrin gibi besinlerin, bakterilerin ve antimikrobiyal proteinlerin bir karışımını aldıkları gibi aynı zamanda kendi mikrobiyotalarının gelişimini etkileyecek olan salgısal Immünglobulin A (sIgA) alırlar (140, 180). İnterlökin-10, epidermal büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü-β1 ve eritropoietin gibi insan sütünün diğer bileşenleri, bağırsak içindeki bakteriyel patojenlere karşı inflamatuar yanıtta önemli rol oynamaktadır (140, 142). Anne sütüyle beslenen bebeklerde, anneden salgısal IgA geçişi aynı zamanda sağlıklı, işlevsel bir bebek mikrobiyomunun bozulması olan disbiyozise yol açabilecek patojenlere karşı koruyucu bir etki sağlar. (140, 154).

Staphylococcus, Streptococcus, Bifidobacterium ve *Lactobacillus* dahil olmak üzere insan sütünde canlı bakteriler de bulunur (140, 181). Maternal bağırsakta bulunan bakterilerin bir kısmının, süt bezlerine "entero-mammary pathway" denilen endojen yolla ulaştığı ve muhtemelen anne sütünün bakteriyel bileşimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (140, 168). Bu sonuçlar, anne sütü aracılığıyla bebeğin bağırsağına floranın dikey transferini göstermektedir (156).

Formül ile beslenen bebekler, farklı kolonizasyon paternlerine ve gelişen bağırsak florası üzerinde immünomodülatör etkilere yol açan farklı bir dizi karbonhidrat, bakteri ve besin maddesine maruz kalırlar. (140, 177). Formül mama ile beslenen bebeklerin florasının süt bazlı veya soya bazlı formül bileşiminden bağımsız olarak *Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides, Prevotella* ve *Lactobacillus* türlerini içerdiği görülmüştür (156, 180, 182, 183).

2.3.1.4. Hastaneye yatış

Yenidoğan Yoğun Bakım ünitelerinde izlenen bebeklerde bağırsak florasının gelişimi, izlem sırasında kullanılan tedaviler, beslenme şekli, sağlık personelinin cilt florası ve hastane florasına maruziyet gibi birçok farklı faktörden etkilenmektedir. Yoğun bakım ünitelerinin klinik olarak patojen mikroorganizmalar için rezervuar oluşturduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır (184). Schwiertz ve arkadaşları erken doğmuş bebeklerin doğumdan sonra oldukça çeşitli bir bakteri topluluğu edindiğini, ancak hastaneye yatmanın bir sonucu olarak zamanla benzer bir suş bileşimi geliştirme eğiliminde olduğunu göstermiştir (185).

Hastanede kalış süresinin artması, farklı mikroorganizmalara maruz kalma veya antibiyotik tedavisinden kaynaklanabilecek kolonizasyon ve bebek bağırsak mikrobiyatasının gelişimindeki gecikmelerle ilişkilendirilmiştir (186, 187). Örneğin *C. difficile* tarafından artan kolonizasyon hem prematüre bebeklerde hem de doğumdan sonra hastaneye yatırılan bebeklerde gözlenmiş olup bu durum ortamdaki yüksek *C. difficile* taşıma oranına ve ortamdaki *C. difficile* sporlarının kalıcılığına bağlanabilir (112, 187). Brooks ve arkadaşları 16S rRNA gen dizileme tekniklerini kullanarak yaptıkları çalışmada, YYBÜ de aynı odada takip edilen iki preterm yenidoğandan yaşamlarının üçüncü gününden itibaren düzenli olarak toplanan yenidoğan dışkı örnekleri ve yüzey odası örneklerinin florasının benzer olduğunu gösterdi (164, 184). Bu çalışmalar, uzun süreli hastanede kalış süresinin mikrobiyotanın fizyolojik gelişimini engelleyebileceğini ve patojenlere maruz kalmayı artırabileceğini göstermektedir (164).

2.3.1.5. Aile yapısı ve çevresel faktörler

Bağırsak florasına yönelik yapılan çalışmalarda, aile yapısı ve yaşam şekli az çalışılmış faktörlerdendir. Bir yaş civarında kardeşi olmayan bebeklerde daha fazla enterobakter (*E. coli* olmayan) ve *Clostridia* görülürken, daha az oranda anaerobik ve fakültatif bakteri görülmektedir. Dolayısıyla, tek çocuklar, sezeryan (C/S) ile doğan çocuklara benzer şekilde daha az matur kolonizasyon paternine sahiptir (188). Yine tek çocukların bağırsağında birinci ayda, kardeşi olanlara kıyasla daha az sayıda *Bifidobacter* saptanmıştır. Kardeşler arasında ise *S. aureus* geçişinin olduğu ancak kardeşlerin birbirine birçok bakteri geçişine neden olarak *S. aureus* üremesini engelleyen karmaşık bir flora oluşturduğu gösterilmiştir (112).

İkizlerde erken dönem bağırsak mikrobiyomunun gelişimi üzerine 2013 yılında yapılan bir araştırma, aynı zamanda, bir YYBÜ'nün karmaşık, çoklu maruziyet ortamında bile benzer bağırsak mikrobiyom gelişimini paylaştıklarını göstermektedir, (140, 169).

2.3.1.6. Antibiyotik kullanımı

Çocukluk çağında antibiyotik kullanımı dünya genelinde oldukça yaygındır, ancak antibiyotiklerin mikrobiyotanın gelişimi ve insan sağlığı üzerindeki etkileri henüz yeterince bilinmemektedir (189, 190). Çocuklarda antibiyotik maruziyeti, artan obezite riski (190, 191), diyabet (190, 192), enflamatuar bağırsak hastalığı (190, 193), astım (190, 194) ve alerji (190, 195) ile ilişkilendirilmiştir.

Preterm veya çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, doğumda rutin olarak ampirik antibiyotik tedavisi aldıkları için antibiyotik maruziyetinin olumsuz etkileri açısından yüksek risk altındadır (114, 196, 197). Yetişkinlerde olduğu gibi, bebeklerlerde de antibiyotik maruziyetinden hemen sonra bağırsak mikrobiyatası olumsuz etkilenmektedir (196). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar antibiyotik tedavisini takiben bebek mikrobiyatasındaki hem filogenetik çeşitliliğin hem de mikrobiyal yükün baskılandığını öne sürmektedir. Örneğin, yaşamın ilk haftasında ampisilin ve gentamisin alan erken doğmuş bebeklerde fekal mikrobiyotanın, tedavi edilmeyen bebeklere kıyasla daha düşük çeşitliliğe sahip olduğu gösterilmiştir (197). Prematüre bebeklerin penisilin, ampisilin, sefaleksin, gentamisin, amikasin,

eritromisin, vankomisin, klindamisin ve teikomisin dahil olmak üzere çeşitli antibiyotiklerle tedavisinin bağırsak mikrobiyatasında potansiyel olarak patojenik olan *Enterobacteriaceae* yüzdesini arttırıp *Bifidobacteriaceae, Lactobacillales* spp yüzdesini düşürdüğü saptanmıştır (196-198). İntrapartum antibiyotik proflaksisi (İAP) uygulanmış anne bebeklerinde de erken gastrointestinal mikrobiyal kompozisyonun etkilendiği bilinmektedir. İki farklı çalışmada İAP maruziyeti olan bebeklerde mutlak *Aktinobacteri* ve *Bacteroides* seviyeleri daha düşük bulunmuştur (199, 200).

Bebeklerde antibiyotik tedavisi ayrıca, YYBÜ bebeklerinde önde gelen morbidite nedeni olan nekrotizan enterokolit (NEK) geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (196, 201). Prematüre bebeklerle ilgili bir çalışmada, >5 gün süren ampirik antibiyotik tedavisi, sepsis, NEK ve ölüm oranlarında anlamlı artış ile ilişkilendirilmiştir (114, 196). Bu sonuçların artan *Enterobacteriaceae* ve azalan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium spp.* ile ilişkili olduğunu düşünülmektedir (196, 198, 202).

Antibiyotik tedavisi sıklıkla insan bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunu etkileyerek *Clostridium difficile* (*C. difficile)* gibi fırsatçıların çoğalmasını kolaylaştırır. Bağırsak mikroflorasının antibiyotik kaynaklı değişimi, karbonhidratların ve primer safra asitlerinin mikrobiyal metabolizmasının azalmasına yol açarak ozmotik veya sekretuar ishallere neden olduğu gibi bağırsak mukozasını kaplayan enterositlerin apoptozuna yol açar. İntestinal bariyerin bozulması intestinal hücrelerin lümendeki sıvıyı reabsorsiyon kabiliyetini azaltır ve bunun sonucunda ishal gelişir (203, 204). *C. difficile, Clostridium perfringens (C. perfringens)* ve *Staphylococcus Aureus (S. Aureus)* antibiyotik ilişkili ishali olan hastaların dışkısında sıklıkla görülen bakteri türleridir (173).

Bazı çalışmalarda daha kısa süreli antibiyotik tedavileri (1-3 gün ve 5-7 gün arasında) ile birkaç hafta boyunca floranın baskılandığı ve değiştiği, iyileşmenin postnatal üçüncü haftadan sonra gerçekleştiği görülmüştür (197, 205). Son çalışmalar geniş spektrumlu antibiyotiklerin, mikrobiyotayı düşünülenden çok daha uzun süre bozabileceğini göstermiştir. Ayrıca uzun süreli tedavilere bağlı tekrarlanan antibiyotik kullanımları eksik iyileşmeye ve bağırsak mikrobiyotasının sürekli modifikasyonuna yol açabilir (206).

2.3.2.Disbiyozis

Disbiyozis anormal kolonizasyon veya vücudun herhangi bir bölgesinin florasını oluşturan mikroorganizmaların dengesizliğidir (207). Sağlıklı bebeklerde mikrobiyom iyice yerleştikten sonra bile, diyet değişiklikleri, antibiyotik maruziyeti veya enfeksiyon ortamında disbiyoz veya mikrobiyal bileşimde veya çeşitlilikte değişiklikler meydana gelebilir. Disbiyotik koşullar, patojenik türlerin istilasını ve büyümesini destekleyebilir ve bağışıklık sisteminin bir pro- ve anti-inflamatuar kontrol ve denge sistemini koruyan ince ayarlanmış düzenleyici devrelerini bozabilir. Yenidoğan mikrobiyomu, sağlıklı, zamanında doğan bebeklerde ve özellikle dinamik doğası nedeniyle erken doğmuş bebeklerde kırılgan ve kolayca etkilenebilir. Bu nedenle, mikrobiyom, konağın kısa ve uzun vadeli sağlığını önemli ölçüde etkileyebilecek dış etkilere karşı son derece hassastır (140).

Maternal mikrobiyotanın fetüse ve yenidoğana geçişi eubiosis gelişiminde önemli bir rol oynadığından, bu fizyolojik süreci bozan her faktör disbiyozis olarak tanımlanan anormal bağırsak kolonizasyonunda etkilidir (190). Erken doğmuş bebeklerin mikrobiyotalarında genellikle mikrobiyal çeşitliliğin azaldığı ve patojenik bakterilerin (örn. *Enterobacter* ve *Staphylococcus*) sıklığının arttığı görülür (170). Preterm bebeklerde disbiyozisin beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit, geç başlangıçlı sepsis ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde olumsuz nörolojik sonuçlar ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (169, 190).

Yenidoğanlarda disbiyozis ile ilişkilendirilen hastalıklardan biri NEK'tir. Preterm bebeklerde NEK gelişimi multifaktöriyeldir ve henüz tam olarak anlaşılamamış bir süreçtir. Patogenezde arka planda genetik bir yatkınlık, olgunlaşmamış bağırsak bariyeri ve NEK gelişimine elverişli bir mikrobiyal ortamın etkileşimleri kritik rol oynar (140, 190). Yapılan bir çalışmada NEK'li bebeklerin bağırsak mikrobiyotasında *Enterobacteriaceae*'nın arttığı ve *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium spp.*'nin azaldığı gösterilmiştir (196, 198). Ayrıca NEK'li bebeklerin tanı almadan önceki süreçte ortalama gün sayısı olarak daha fazla antibiyotik tedavisi aldığı görülürken, NEK'in yaygın ampirik antibiyotik kullanımıyla ilişkili olabileceği düşünülmekte ve bununla ilgili çalışmalar yapılmaktadır (96, 196). Gelişmekte olan insan bağırsak mikrobiyomunun metagenomik analizleriyle birlikte NEK'li prematüre

bebeklerden elde edilen veriler bağırsak mikrobiyotasının disbiyotik olduğunu göstermektedir (141).

Geç başlangıçlı sepsis, yenidoğanlarda (özellikle prematürelerde) bağışıklık sisteminin olgunlaşmamış olması nedeniyle önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (12). Geç başlangıçlı sepsis ile disbiyozis arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada kesin bir nedensellik olmamakla beraber; sepsisli yenidoğanların sepsis öncesi dışkılarında benzer bakterilerin görüldüğü, anormal mikrobiyal kolonizasyonun mukozal bariyerin bozulması ve luminal içeriğin sekonder translokasyonu yoluyla geç başlangıçlı sepsis riskini artırabileceği savunulmuştur (208).

Erken bağırsak disbiyozisinin bir bebeğin immünolojik, hormonal ve metabolik gelişimi üzerinde uzun süreli olumsuz etkileri olabilir. Yaşamın erken dönemlerinde bağırsak "eubiyozisi"nin yeniden kurulması erken disbiyozisin olumsuz uzun vadeli etkilerini azaltması açısından büyük önem taşır (190).

2.4.Nekrotizan Enterokolit

2.4.1.Tanım

Nekrotizan enterokolit, bağırsak mukozasının enflamasyonu ve iskemik nekrozu sonucu ortaya çıkan acil gastrointestinal bir patolojidir. Şiddetli inflamasyon, enterik gaz oluşturan organizmaların invazyonu ve gazın barsak duvarı ve portal venöz sisteme diseksiyonu ile ilişkili, bağırsak mukozasının iskemik nekrozu ile karakterize bir hastalıktır (209).

Terminal ileum ve kolon en sık tutulan bölgeler olmakla birlikte ciddi vakalarda tüm bağırsaklar etkilenebilir (210). NEK'in erken tanınması ve agresif tedavisi klinik sonuçları iyileştirmiş olsa da NEK, yenidoğan yoğun bakımda hayatta kalanlarda, özellikle erken doğmuş ÇDDA bebeklerde önemli uzun vadeli morbiditeden sorumludur (209). NEK'nin büyük çoğunluğu (>%90) erken doğmuş ÇDDA bebeklerde görülür (211). ÇDDA bebeklerin yaklaşık %10'unu etkiler ve mortalite oranı %10-30'dur. ADDA bebeklerde ise mortalite oranı %30-50 arasında değişmektedir (212).

19. yüzyılın sonlarında tanımlanan nekrotizan enterokolitin, 20. yüzyılın ortalarında prematürelerde daha sık görüldüğü farkedilmiştir. Bu tarihlerde Berdon ve

ark.(213) daha sonra Mizrahi ve ark. (214) NEK semptom ve bulgularını incelemişlerdir. Başlangıçta cerrahi girişim daha çok kullanılırken, sonrasında medikal tedavi daha çok yaygınlaşmıştır. İlk olarak 1978 yılında Bell ve ark. (215)tarafından NEK sınıflandırması yapılmıştır. Walsh ve Kliegman (216) 1986 yılında Bell sınıflamasını modifiye etmiştir. Tüm bu çalışmaların sonucunda NEK'te ortak bir sınıflandırma geliştirilmiştir.

2.4.2.Epidemiyoloji

Nekrotizan enterokolit'in gerçek insidansı, bu konuda yapılmış çalışmaların veri toplanmasındaki tutarsızlıklar ve güvenilir verilerin yetersiz olması nedeniyle bilinmemektedir. Özellikle, şüpheli veya kanıtlanmamış NEK prevalansını belirlemek oldukça zordur. Amerika Birleşik Devletleri'nde, kanıtlanmış veya ileri evre NEK (Bell evre II ve III) insidansının 1000 canlı doğumda yaklaşık 1 ila 3 olduğu tahmin edilmektedir (209).

Nekrotizan enterokolit (NEK), çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların %5-12'sini etkiler ve erken doğmuş yenidoğanlarda gastrointestinal hastalığa bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (217).

NEK insidansı doğum ağırlığı ile ters orantılıdır, NEK 401-750 g ağırlığındaki bebeklerin %11,5'ini, 751-1000 g ağırlığındaki bebeklerin %9'unu, 1001-1250 g ağırlığındaki bebeklerin %6'sını ve 1251-1500 g ağırlığındaki bebeklerin %4'ünü etkiler (218).

NEK sıklığı her ne kadar düşük gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığı ile artsa da zamanında doğan bebeklerin %10'unu etkiler (219). NEK gelişen term bebeklerin tipik olarak anne sütüyle beslenmediği gözlemlenmiştir ve NEK gelişimi konjenital kalp hastalığı, primer gastrointestinal bozukluklar, sepsis, IUGR, perinatal asfiksi gibi altta yatan bir patolojiyle ilişkilendirilmiştir (209). Son yıllarda NEK insidansındaki artış neonatolojideki gelişmelerle birlikte ÇDDA ve ADDA bebeklerde sağkalımın artmasıyla ilişkilendirilmiştir (219).

NEK gelişme zamanı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. NEK term bebeklerde sıklıkla yaşamın ilk haftasında görülürken, preterm bebeklerde ise genellikle 1. veya 2. haftadan sonra ortaya görülmektedir (220).

Düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, düşük gestasyonel yaş, mekanik ventilasyon gerekliliği, kan kültüründe gram negatif üremesi, PDA ve vazopressör gereksinimi durumlarının mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (221). Aynı zamanda cerrahi geçiren ve bütün bağırsak katmanlarında tutulumu olan bebeklerde, ölüm oranı diğer bebeklere göre anlamlı derecede artmıştır (222). NEK için tıbbi olarak tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında cerrahi ile tedavi edilenlerde, mortalite oranlarında %21'den %30-50'ye varan artışlar bildirilmiştir (223). Epidemiyolojik çalışmalarda NEK siyah ırkta daha sık olup, bu durum kötü prenatal bakım ve izlemi ile ilişkilendirilmiştir (224).

Türk Neonatoloji Derneği'nin verilerine göre çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde NEK görülme sıklığı %9,1'dir (210). Türkiye'den Kavuncuoğlu ve arkadaşları 9 yıllık süre zarfında 8666 preterm bebeğin değerlendirildiği çalışma ile; NEK sıklığının %3,8 olduğunu, hastaların %10 'na cerrahi tedavi uygulandığını ve hastaların %11'nin kaybedildiğini, kaybedilen hastaların %75'inin 28 haftanın altında olduğunu, %64'ünün 1000 g'ın altında olduğunu ve cerrahi yapılan hastaların %24'nün kaybedildiğini göstermişlerdir (224).

2.4.3.Etiyopatogenez

Nekrotizan enterokolit, en sık ileum ve kolonda görülmekle birlikte gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümünü tutabilir. Ciddi vakalarda ise tüm bağırsaklar etkilenir (210). NEK'te transmural tutulum görülür. Histolojik olarak en erken görülen bulgu koagülasyon nekrozudur. Koagülasyon nekrozu, ilerleyerek mikro trombüslere neden olur ve bunun sonucunda yama tarzında mukozal ülserasyon, ödem, hemoraji ve intestinal perforasyon görülebilir. Hasara uğrayan bağırsaklarda renk değişikliği ve ödeme bağlı şişlik de görülebilir. Submuköz ve subseröz alanlarda bakteriler tarafından üretilen azot ve hidrojen iyonlarından oluşan gazların birikimi sonucu pnömatozis görülür. Pnömatozis intestinalis NEK'te görülen en karakteristik bulgudur ve radyolojik olarak da tespit edilebilir (211, 225) .

NEK patogenezi uzun yıllar yapılan çalışmalara rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. NEK'in %90 oranında prematüre bebeklerde görülmesi temel etiyolojinin intestinal immatüriteye dayandığını düşündürse de hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülen bir çok risk faktörü bulunmaktadır (210). Günümüzde NEK patogenezinde rol oynayan ana faktörlerin prematürite, mikrobiyal disbiyozis, beslenme ve hipoksi olduğu bilinmektedir (226).

2.4.3.1.Prematürite

NEK çoğunlukla prematüre bebeklerde görülür. Aşırı prematüre bebekler, uzunca bir süre NEK gelişimi açısından risk altındadır. NEK riski, postkonsepsiyonel yaş 35-36 hafta olana kadar yüksek kalır. Doğumdan NEK başlangıcına kadar geçen süre, gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. Daha düşük gebelik yaşına sahip bebeklerde (28 haftadan küçük), geç prematüre bebekler ya da term bebeklere göre NEK oluşana kadar geçen süre daha uzundur (227). NEK'in gebelik yaşı azaldıkça neden daha geç ortaya çıktığı tam aydınlatılamamış olmakla birlikte bu durum, NEK'in bağırsak gelişiminin belli bir aşamasında meydana geldiğini ve çeşitli perinatal ve postnatal faktörlerden etkilendiğini göstermektedir (211).

Bağırsak epiteli, enterositler, sıkı bağlantılar, kadeh hücreleri ve patern tanıma reseptörleri aracılığıyla lümen çevresi ile vücut arasında fiziksel bir bariyer sağlayan karmaşık bir ağdır. Enterositlerin immatür olması, oklüdinler ve klaudinler ile etkileşim üzerinden sıkı bağlantıları etkiler ve bu durum artan mukozal geçirgenlik, bakteriyel invazyon ve bakteriyel translokasyonla ilişkilidir (228). Enterositler ayrıca, bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkararak, toll-like reseptörleri aracılığıyla antijenlerin tanımlanmasında önemli bir rol oynar (228, 229). Bakteriyel membranlarda bulunan bir endotoksin olan lipopolisakkarit, enterositler tarafından TNF-a, interferon-y, IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuar sitokinlerin salınımını arttırır ve bu da aşırı nitrik oksit üretimine yol açar. Artan nitrik oksit seviyeleri, artmış bağırsak epitelyal apoptozisi, azalmış epitel hücre proliferasyonu ve göç ile ilişkilidir (228).

Goblet hücreleri mukus üretiminden sorumludur ve bağırsak bariyerinin korunmasında önemli bir rol oynar. Bu hücreler, bağırsak homeostazını destelekmekten sorumlu olan, müsin adı verilen glikoproteinlerden oluşan mukus salgılar (228). MUC2 geninin ürünü, Goblet hücrelerinin morfolojisini ve müsin üretimini düzenlemekten sorumludur. MUC2'nin azalmış ekspresyonu, prematüre

bebeklerde NEK gelişimi için önemli bir risk faktörü olabilir, çünkü müsin üretimi, bağırsak bariyeri bütünlüğünü düzenlemede önemli bir rol oynar (228).

Pattern tanıma reseptörleri, inflamasyon sürecinde salınan patojenik molekülleri algılayabilir. Toll-like reseptörler (TLR'ler), enterositlerde bakteriyel invazyona karşı bir bağışıklık yanıtı başlatan transmembran reseptörlerdir (228, 230). Bu TLR'ler, özellikle toll-like reseptör-4'ün (TLR4), NEK gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Enterositlerde yüksek düzeyde TLR4 aktivasyonu, inflamatuar sitokinlerin aktivasyonunun artmasına, enterositlerin proliferasyonunun ve migrasyonunun azalıp apoptozisinin artmasına ve bakteriyel translokasyona yol açar (228).

Olgunlaşmamış bağırsak motilitesi ve sindirim, erken doğmuş bebekleri NEK'e yatkın hale getirebilir (201). Prematüre bebeklerde, enteral beslenmenin gastrointestinal sistem maturitesini arttırdığı gösterilmiştir. Fetal hipoksi veya perinatal asfiksi, intestinal motiliteyi daha da azaltır. İntestinal motilitenin azalmasıyla, epitel ile temas halinde olup bağırsak hasarına yol açabilecek zararlı maddelerin birikme olasılığı artar (201). Prematüre bebeklerin bağırsağında mukozal enzimlerin (pepsin, proteazlar) ve laktoferrinin yetersiz olması ve mide PH'ının daha yüksek olması, azalmış besin sindirimi ile ilişkilidir (210). Bozulmuş besin sindirimi, gecikmiş geçiş süresi ile birleştiğinde, olgunlaşmamış konakçı ve bariyer savunması olan bağırsaklarda mukozal hasara neden olabilir (201).

2.4.3.2.Mikrobiyal disbiyozis

Mikrobial disbiyozisin NEK gelişiminde anahtar rol oynadığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Sağlıklı bir mikrobiyotanın bariyer ve sindirim fonksiyonları, vasküler gelişim ve sekretuvar IgA üretimini içerecek şekilde intestinal matürasyonu sağladığı ve patojen bakterilerin kolonizasyonunu önlediği bilinmektedir. Gerek antenatal, gerek postnatal antibiyotik tedavisi, sezaryen doğum, H2 reseptör blokerlerinin kullanımı ve mama ile beslenme mikrobial disbiyozise yol açarak NEK gelişimine katkıda bulunmaktadır (210). Komensal bakteriler, bağırsak bariyer fonksiyonu, sindirim ve anjiyogenez için önemli olan genlerin ekspresyonunu düzenleyebilir (218). Bu sayede kommensal bakteriler inflamatuar yanıtı dengeleyerek bağırsak homeostazını sürdürmede kritik rol oynar (201).

Bakteriyel kolonizasyon ve disbiyozisin NEK'e yatkınlık oluşturduğu fikri, yaklaşık 50 yıl önce NEK tanısı almış 100'den fazla bebek üzerinde yürütülen ve gram-negatif bakterilere, özellikle Escherichia coli'ye yönelik bir yatkınlığı düşündüren çalışmalara dayanmaktadır (214, 228). Radyografide muhtemelen bakteriyel fermantasyon ile üretilen submukozal gazı temsil eden pnömatozis intestinalis varlığı, ayrıca NEK patogenezinde bakteriyel kolonizasyonun rolünü doğrular (228). Çalışmalar, Clostridia türlerinin NEK'li bebeklerde radyografide görülen pnömatozis intestinalisten sorumlu olabileceğini göstermiştir (228, 231, 232). Ancak Clostridia türlerinin NEK ile ilişkili tek patojen olduğu söylenemez. Günümüzde çoğu kişi NEK'in tek mikrobiyal kolonizasyon ve enfeksiyondan değil, çoklu organizmalarla ilişkili mikrobiyal disbiyozise sekonder inflamasyondan kaynaklanabileceğini öne sürmektedir (228).

Dışkı kolonizasyon çalışmaları, mikrobiyal disbiyozisin, NEK'li prematüre bebeklerde mukozal hasara ve bağırsak geçirgenliğini arttıran bir inflamatuar yanıtın başlamasına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Son veriler kontrol grubuna kıyasla NEK'li prematüre bebeklerin dışkı kültürlerinde gram-negatif, patojenik basillerin aşırı temsil edildiğini ve kommensal, zorunlu anaerobların miktarlarının azaldığını göstermiştir (228, 233, 234). Meta-analizler, Proteobacteria fazlalığının NEK tanısından önce görüldüğünü ve TLR4 ekspresyonu yoluyla inflamatuar kaskadı tetiklediğini öne sürmektedir (235).

2.4.3.3.Enteral beslenme

Doğuma yakın term bir fetüs, günlük yaklaşık 500 ml amniyon sıvısı yutmasına rağmen intrauterin yaşamda NEK gelişmemektedir. Ancak, NEK gelişen bebeklerin %90- 95'inin enteral besleniyor olması nedeniyle patogenezde enteral beslenme kritik öneme sahiptir (236).

Enteral beslenme, enterik kan akımında ve mukozanın oksijen ihtiyacında artışa neden olmaktadır (210). Formül mama ile beslenme, anne sütüne kıyasla daha yüksek bağırsak pH'ı ile ilişkilidir ve kommensal bakterilerin büyümesini desteklemez. Formül mamalar, ince bağırsağın mukus yapısını ve enterositleri etkileyerek mukozal geçirgenliği arttırır (228). Formül mamalar, aynı zamanda bağırsak stazını arttırarak da bağırsak geçirgenliğinin artmasına katkıda bulunur (228).

Ayrıca mama ile beslenmenin, mikrobial disbiyozise yol açtığı bilinmektedir (210, 237). Aynı zamanda prematüre bebeklerde sindirim ve emilim yeterli olmadığından, sindirilmemiş ya da emilememiş besin ürünleri bakterilerce fermente edilerek oluşan ürünler mukozal hasara neden olabilmektedir (238). Yetersiz motilite nedeni ile transit zamanının artması, sindirilmemiş besinlerin hasarlandırıcı etkisini daha da arttırabilir (239).

Enteral beslenmenin içeriği kadar beslenmenin başlatılma zamanı ve enteral beslenmenin artış hızı ile NEK ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. 1106 bebekten oluşan 9 randomize kontrollü çalışmaya dayanan bir incelemede, progresif enteral beslemelerin doğumdan sonra dört gün gecikmesinin, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde NEK gelişme riskini etkilemediği öne sürülmektedir (240).

Enteral beslenme miktarının günlük 30–35 mL/kg hızında arttırılmasının, çok erken doğan veya çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde NEK riskini arttırmadığı düşünülmektedir (239). İlk birkaç gün boyunca trofik beslenmenin erken progresif beslenmeye kıyasla, azalmış NEK riskine yol açtığını gösteren klinik çalışmalar da mevcuttur (241).

Anne sütü ise içeriğinde yüksek oranda bulunan sekretuvar IgA, konak savunmasını, inflamatuar yanıtı ve mukozal bariyeri düzenler. Anne sütü içerdiği epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi büyüme faktörleri, antikorlar, oligosakkaritler, laktoferrin, platelet aktive edici faktör (PAF)-asetilhidrolaz, müsin, lizozim ve bakteriler gibi çeşitli faktörlerle immunomodülatuar etki göstermekte ve bağırsak maturasyonunu sağlayarak sağlıklı mikrobiyatının oluşmasına katkıda bulunup NEK’ten korumaktadır (210, 242). 40.000’den fazla erken doğmuş bebekten oluşan kohortla yapılan büyük retrospektif çalışmada, donör anne sütü programı uygulandıktan sonra NEK oranlarında %50'lik bir düşüş bildirilmiştir (243).

2.4.3.4.Hipoksi ve iskemi

Gastrointestinal sistemin iskemiye maruz kalmasının NEK gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu durumun büyük olasılıkla PAF ve TLR-4 gibi sitokinler tarafından indüklenen ve doku iskemisi ile sonuçlanan inflamasyona sekonder olduğu düşünülmektedir (227). Hayvan çalışmaları, lipopolisakkarit ve TLR-4

aktivasyonunun, bağırsak mikroanjiyografisi ile gösterilen bağırsak mikrosirkülasyonunda bağırsakla sınırlı hipoperfüzyona (böbreklerin normal perfüzyonu ile) yol açtığını göstermektedir (227, 244).

Nekrotizan enterokolitin patolofizyolojisi, iskemik bulguları (mukozal ödem, vazodilatasyon, kanama, ülserasyon, ilerlemiş olgularda tam kat koagülasyon nekrozu ve bağırsak perforasyonu) içermektedir. NEK'in, genellikle süperior ve inferior mezenterik arterlerin sulama alanı olan distal ileum ve proksimal kolonda gelişmesi altta yatan bir perfüzyon bozukluğu olduğunu düşündürmektedir. Bağırsak mukozasının sağlıklı olması perfüzyonunun yeterli olması ile mümkündür. Prematüre bebekler intestinal iskemi ve hipoksiye daha duyarlıdır. Ancak, hipoksik-iskemik olaylar hem prematüre bebeklerde hem de term bebeklerde NEK patogenezinde önemli rol oynamaktadır (201, 245, 246). Ancak dolaşım yetmezliği ve buna bağlı intestinal iskemi özellikle term bebeklerde gelişen NEK tablosu ile ilişkilidir. Hipoksik iskemik ensefalopati, siyanotik konjenital kalp hastalıkları, kan değişimi ve polisitemi term bebeklerin NEK etiyolojisinde sıklıkla yer almaktadır. (210). Enflamasyon sırasında reaktif oksijen radikalleri, proinflamatuar sitokinlerin ana efektörü haline gelir. (227).

Prematüre bebekler apne, hipoksi, hipotermi, hipotansiyon, polisitemi, anemi, beslenme, umbilikal vasküler kateterlerin takılması, kan değişimi gibi birçok perinatal stres ile karşı karşıya kalmaktadır (247). Bu gibi faktörlerin "dalma refleksi" olarak nitelendirilen (dolaşımın seçici olarak kalp, beyin, böbrek gibi yaşamsal organlara yönlenmesi, splanknik alanda kan akımının azalması durumu) bir mekanizma ile NEK'e neden olduğu düşünülmektedir. PDA ilişkili NEK'te patofizyoloji "diastolik çalma fenomeni"ne sekonder gelişen intestinal hipoperfüzyon ile açıklanmaktadır. (248, 249). Özetle, prenatal ve/veya postnatal gelişen hipoksik/iskemik durumların mukozal hasara yol açarak bakteri translokasyonunu ve enflamatuar kaskadı tetiklediği, bağırsak bariyer fonksiyonunu bozduğu hipotezi son zamanlarda ağırlık kazanmaktadır. İntrauterin gelişim geriliği (IUGR) ve fetal dopplerde diyastol sonu akım kaybı olan bebeklerde de NEK gelişme riski çok daha yüksektir. (250).

2.4.3.5.Genetik

Prematüre bebeklerde bağırsak epitelinin özellikleri, iskemi ve disbiyozise karşı savunmasızlığın yanı sıra beslenme tek başına NEK gelişme riski olan prematüre bebekler için sonuçlardaki geniş değişkenliği açıklayamaz. Genetik yapı, NEK patofizyolojisini etkileyen başka bir faktör olarak kabul edilmiştir. Genetik değişkenliğin en çok çalışılan yönü, tek nükleotid polimorfizmleridir (SNP'ler). Proteinlerin birleşmesini etkileyen gen bölgelerindeki değişkenliğin, patojenik süreçlerle ilişkili olması daha olasıdır (251). NEK patogenezinin genetik bileşenini incelerken, araştırmacılar SNP'ler ve NEK arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Şimdiye kadar, NEK patogenezinde daha önce kaydedilen ve proinflamatuar sinyalleri düzenleyen TLR4 gibi örüntü tanıma reseptörlerini kodlayan aday genler; aracı reperfüzyon hasarı, nitrik oksit baskılanmasına yol açan yollar, vazokonstriksiyon ve iskemi incelenen gen türlerinden birkaçıdır (251-253).

İkiz çalışmaları, bebeklerde NEK gelişiminde genetik faktörlerin de rol aldığını düşündürmektedir. Ancak şu anda yayınlanan sonuçlar beklendiği kadar net değildir (227). Yukarıda bahsedildiği gibi, çoğu inflamatuar yolaklarda rol oynayan çeşitli genler araştırılmıştır (227, 253-261).

Bir bebeği NEK'e duyarlı hale getirebilecek potansiyel olarak anormal SNP'ler arasındaki bazı ilişkiler ortaya çıkarılmıştır; ancak, bu sonuçlar açık bir nedensellik göstermek için yeterli değildir ve çok az sayıda çalışma yeterince güçlendirilmiştir. Bu genetik varyantların NEK sunumunu nasıl etkileyebileceğini belirlemek için daha büyük hasta sayısı ve farklı NEK popülasyonlarından oluşan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (251).

2.4.3.6.Transfüzyon ilişkili NEK

İlk kez McGrady ve arkadaşları, eritrosit transfüzyonu alan pretermlerde NEK riskinin arttığını göstermişlerdir ve zamanla 'Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit (TANEK)' tanımı hayatımıza girmiştir (262). NEK'e neden olan transfüzyonlar mı yoksa transfüzyona neden olan anemi mi konusu hala tartışmalıdır. Alternatif bir hipotez ise, gerçek NEK tanısı konmadan önce bozulmaya başlayan bir bebekte, NEK ile ilgili semptomların bir sonucu olarak transfüzyonun

gerekebileceğidir (227). Tanım olarak ele alınırsa NEK tanısından kırk sekiz saat önce eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonları alan hastalar TANEK olarak tanımlanmıştır (262). TANEK insidansının 1000 transfüzyonda 5-17 arasında olduğu, NEK olgularının da yaklaşık üçte birini (%20-30) oluşturdukları bildirilmektedir. TANEK gelişimini diğer NEK'lerden ayıran birkaç risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar; düşük doğum ağırlığı, küçük gestasyonel yaş ve NEK öncesinde ağır anemi varlığıdır (263). Eritrosit transfüzyonunu takiben bağırsak hasarı ve NEK gelişimi arasındaki mekanizma hala kesin olarak bilinmemektedir. Bekletilmiş paketlenmiş eritrositlerin intestinal sistemin konak savunmasını uyararak bir immun yanıt meydana getirdiği düşünülmektedir (264).

Tablo 4. NEK Gelişiminde Yer Alan Potansiyel Tetikleyici Faktörler

Tetikleyici faktör	**Etki mekanizması**
Formula ile beslenme	İmmun stimülasyon Mikrobial disbiyozis
Primer enfeksiyon	Bakteriyel kolonizasyon
Anemi ve transfüzyon	Reperfüzyon hasarı
Dolaşım yetmezliği	Hipoksi-iskemi
H2 reseptör blokerleri	Bakteriyel kolonizasyon Mikrobial disbiyozis
Hiperozmolar ajanlar	Mukozal hasar

Tablo 5. Yaş Grubuna Göre Nekrotizan Enterokolit Risk Faktörleri

Tüm Gestasyonel Yaşlar	**Preterm (<32 Hafta)**	**Geç Preterm ve Term**
Formula ile beslenme	Çok düşük doğum ağırlığı (<1500 gr)	Konjenital kalp hastalığı
Hipoksi	Düşük doğum ağırlığı (<10 persentil)	Kromozomal anomali
Hipotansiyon ve inotrop desteği	Anemi ve transfüzyon	Gastroşizis
Doğum asfiksisi	Patent duktus arteriozus	Sepsis
İntrauterin büyüme geriliği		Postnatal solunum sıkıntısı
Polisitemi		Hipoksik iskemik ensefalopati
Koryoamniyonit		Süt protein allerjisi
Kan değişimi		Hipotiroidizm
Umblikal kateter		Diyare
Erken membran rüptürü		Maternal preeklampsi
Maternal kokain kullanımı		Maternal diabet
Ciddi anemi		
idiyopatik		

2.4.4.Klinik bulgular

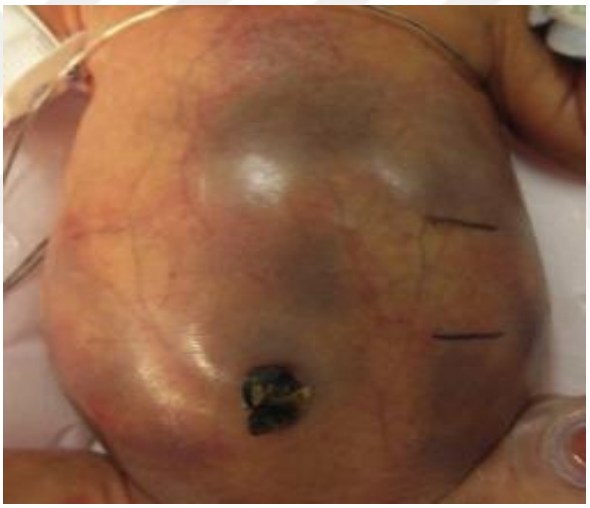
Nekrotizan enterokolit, letarji, apne atakları, ısı düzensizlikleri, perfüzyon bozukluğu gibi non-spesifik bulgulardan, hızla ilerleyen şok, peritonit ve ölümle sonuçlanan ağır bir tabloya kadar farklı klinik prezentasyonlarla ortaya çıkabilir (210, 228). NEK sıklıkla beslenme toleransındaki ani bir değişiklikle ortaya çıkar (209). Gastrointestinal sisteme özgü en erken bulgular beslenme intoleransı, kusma ve abdominal distansiyondur (210). En sık görülen gastrointestinal bulgular ise abdominal distansiyon (%70-90), beslenme intoleransı ve gastrik rezidü artışı, safralı kusma (>%70), kanlı gaita (%25-63) ve gastrointestinal kanamadır (%22-59) (82). Abdominal distansiyon çoğunlukla intestinal dilatasyon ve asit nedeniyle gelişir. Abdominal hassasiyet, karın cildinde eritem, ele gelen kitle NEK'in daha ileri aşamalarında görülen gastrointestinal bulgulardır. Hastalık ilerledikçe karın duvarı gri-mavi renk alır. Hastalık tablosu ilerlemeye devam ettikçe peritonit gelişimine bağlı olarak endürasyon ve eritem ortaya çıkar (82). Sabit barsak ansları karında abdominal kitle olarak palpe edilebilir ve taze kanla bulaşık dışkılama görülebilir. Bazen perforasyon ve beraberinde şok, koagülopati ve multiorgan yetmezliği gelişebilir (82).

Henüz gastrointestinal bulgular gelişmeden NEK'i erken teşhis edebilmek için önce şüphelenmek gerekir (82). Vakaların %20-30'unda NEK bakteriyemi ile ilişkilidir ve bakteriyeminin klinik bulguları tabloya eşlik eder. Bebeğin genel görünümü genellikle sepsise benzer (210). Evre 1 NEK'li hastalarda gözlenen bulguların neonatal sepsisten ayırt edilmesi güçtür. Hastalarda koagulasyon bozukluğu neticesinde dissemine intravasküler koagulopatiye (DİK) bağlı kanamalar görülebilir (82).

Preterm infantlarda, gastrik rezidü volümün normali hakkında çok az bilgi olmasına rağmen genel olarak 2-3 ml den daha az rezidüler iyi tolere edilebilir. Beslenme volümünün %50'sinden daha fazla rezidü alınan bebeklerde NEK açısından daha dikkatli olunması gerekir (265). Gastrik rezidüler sıklıkla erken NEK'te görülürken, asemptomatik bebeklerde gastrik rezidüel hacimlerin rutin ölçümünün NEK gelişimini önlemek, NEK'i erkenden saptamak veya beslemeyi arttırmaya yardımcı olmak için kullanımının yararlı olduğuna dair bir kanıt yoktur (209, 266).

Tüm hastalarda batın hassasiyeti açısından ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Karın muayenesinin yanında kan basıncı, perfüzyon ile kardiyo-respiratuar fonksiyonların değerlendirilmesi oldukça önemlidir. NEK bulguları ani ve sinsi başlangıçlı olabilir. Ani başlangıçlı NEK hem preterm hem de term bebeklerde görülebilir. Solunum yetmezliği, şok, asidoz, belirgin abdominal distansiyon başlıca özellikleridir. Bu gruptaki hastalarda genellikle kan kültürü pozitifliği saptanır (265).

Hastalık preterm bebeklerde etiyopatogenez ile ilişkili olarak erken veya geç başlangıçlı olabilir (210). Klasik NEK'in gestasyon yaşı <26 hafta olan bebeklerde ortalama 23 gün, daha büyük prematüre bebeklerde ortalama 11 günde geliştiği bildirilmektedir. Term bebeklerde ise NEK'in başlangıç zamanı ortalama 7-12 gündür (210, 228).



Şekil 1. Nekrotizan enterokolitli bir bebekte karın duvarı renk değişikliği

2.4.5.Laboratuvar bulgular

NEK tanısı koymak için laboratuvar testleri kullanılmasa da laboratuvar bulguları hastalığın ciddiyetini belirlemek ve evreleme yapmak için destekleyicidir. Laboratuvar bulguları, NEK tanısı alan hastaların yönetimine yardımcı olmaktadır (209).

Tam kan sayımı; NEK'ten şüphelenildiğinde tam kan sayımı görmek gerekir. Lökosit sayısındaki değişiklikler spesifik değildir, lökositoz veya sıklıkla

lökopeni görülür. Mutlak nötrofil sayısı 1500/mikroL'nin altında olması, kötü prognoz ile ilişkilidir. Trombositopeni sık görülen bir bulgudur ve önemli kanamalara neden olabilir. NEK'in erken seyrinde görülen trombositopeni, nekrotik bağırsak ve kötü prognoz ile korelasyon gösterirken, izlem sırasında trombosit sayısındaki artış sıklıkla iyileşmeye işaret eder (209).

Koagülasyon parametreleri; koagülasyon tetkikleri trombositopeni veya kanama varlığında istenmelidir. Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIK), şiddetli NEK gelişen bebeklerde sık görülen bir bulgudur (209).

Biyokimyasal tetkikler; serum elektrolitleri, kan üre azotu, kreatinin ve pH rutin olarak istenir. Elektrolit anormallikleri genellikle NEK'e spesifik değildir. Ancak hiponatreminin kalıcılığı (serum sodyum seviyeleri 130 mEq/L'den az), artan glikoz seviyeleri ve metabolik asidoz, nekrotik bağırsak veya sepsis düşündürür (209, 267). Seri laktat seviyeleri, hastalığın ilerlemesi ve iyileşmesinin göstergeleri olarak metabolik asidozun takibi için kullanılabilir. Metabolik asidoz NEK'de sıklıkla şokun bir bulgusu olarak görülür (82, 209).

Sepsis hem sıklıkla NEK'e eşlik eder hem de NEK ayırıcı tanısında yer alır. Bu nedenle NEK düşünülen hastalar sepsis açısından değerlendirilmelidir (209). Hastaların yaklaşık %10-30'unda kan veya peritoneal sıvı kültüründe üreme saptanır. Dışkı kültüründe üretilen mikroorganizmalar, kan veya periton sıvısı kültüründe üreyenle aynı olduğu zaman anlamlı kabul edilmelidir. Kültür sonuçları antibiyotik tedavisini yönlendirmede kullanılır. Sorumlu bakteriler farklılık göstermesine rağmen, en sık saptanan etkenler, *E. coli, Klebsiella spp, Enterobakter spp*, koagülaz negatif stafilokok, *Clostridium spp, Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans*'tır (82, 209). Şiddetli asitli bebeklerde veya peritonitten şüphelenildiğinde periton kültürü almak gerekir. Periton sıvısında enterik organizmaların üremesi, bağırsak perforasyonundan kaynaklanan peritonit tanısını destekler ve uygun antibiyotik kapsamını yönlendirmeye yardımcı olur (209).

Bazı hastalarda C-reaktif protein (CRP) düzeyinde artış görülür. Pourcyrous ve ark. 241 yenidoğanda abdominal radyografi ile birlikte seri CRP ölçümlerini değerlendirdikleri çalışma ile, evre II ve III NEK olan tüm yenidoğanlarda anormal derecede CRP artışı olduğunu ve medikal tedaviye rağmen sürekli yüksek CRP'si olan

yenidoğanlarda, cerrahi müdahale gerektiren apse ve striktür gibi NEK komplikasyonlarının geliştiğini göstermişlerdir (268).

Dışkı testleri; genellikle yararlı değildir**.** Yatak başı dışkı testleri (gizli kan ve dışkıda redüktan madde ve alfa-1 antitripsin ölçümü) spesifik olmayan bulgular oldukları için klinik olarak bir önemi yoktur (209). Dışkıda gizli kan prematüre bebeklerde yaygın olarak görülür, NEK'e spesifik değildir (209, 269).

Potansiyel öngörücü biyobelirteçler**;** NEK'in erken tahmininde, NEK tanısı konulmasında ve/veya NEK'in ciddiyetinin belirlenmesinde yardımcı olabilecek bir dizi olası biyobelirteç vardır. Bununla birlikte, bu biyobelirteçlerin hiçbiri, NEK'in erken tespiti veya hastalık progresyonunun izlenmesi için faydalı olmak için yeterli özgüllük ve duyarlılık göstermemiştir (209, 270-272). Umut vaat eden biyobelirteçlerin çoğu, sepsis ve ileus ile yükselen spesifik olmayan inflamatuar faktörleri (C-reaktif protein, trombosit aktive edici faktör veya interlökinler [IL-6, IL-8] veya tümör nekroz faktörü-beta gibi sitokinler) hedefler (209, 270). Devam eden araştırma çalışmaları, NEK için potansiyel olarak daha spesifik belirteçler üzerinde odaklanmıştır (209).

Bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein (IFABP), fekal kalprotektin, MikroRNA'lar, Nefes hidrojen atılım testi, Dışkı S100A12, Claudin'ler, İskemi ile modifiye edilmiş albümin (IMA), epidermal growth faktör (EGF), vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), Bağırsak trefoil faktörü, Inter alfa inhibitör proteinler (IaIp), genomik ve proteomik biyobelirteçler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (209, 235, 271, 273, 274).

2.4.6.Radyolojik bulgular

Beslenme intoleransı olan ve şüpheli veya doğrulanmış NEK olan bebeklerde, hastalığın ilerlemesini takip etmek için genellikle her 6-12 saatte bir seri olarak radyografiler alınır. Karın radyografisi , NEK tanısı koymak ve cerrahi müdahale ihtiyacını belirlemek için kullanılan standart görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir, ancak kesin tanı yalnızca batının cerrahi muayenesi veya intestinal inflamasyon ve intestinal nekrozun patolojik doğrulaması ile konulabilmektedir. Başlıca radyolojik bulgular erken dönemde gaz distansiyonu, dilate bağırsak ansları, bağırsak duvarında ödem gibi özgül olmayan bulgulardır (228).

NEK için tanı koydurucu radyolojik bulgu ise bakteriler tarafından üretilen bağırsak duvarında gaz ile karakterize olan pnömatozis intestinalistir. Bell evre II ve III NEK'li hastaların çoğunda görülür. NEK dışında, pnömatozis intestinalis'in yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabileceği başka durumlar (örneğin, tiflit, iskemik bağırsak, inek sütü proteini alerjisi, gıda protein intoleransı enterokolit sendromu [FPIES]) olsa da erken doğmuş bebekte pnömatozis intestinalis aksi ispat edilene kadar NEK göstergesidir (209, 228).

Portal venöz gaz, NEK ile ilişkili diğer görüntüleme bulgusudur. Portal venöz gaz, vasküler ağacın dallanan segmentlerini gösteren portal sisteme giren bakteriyel gazın geçici bir görüntüsüdür. Önceden kötü prognostik faktör olarak görülüp cerrahi müdahale için endikasyon olduğu düşünülse de günümüzdeki veriler bunu desteklememektedir. Sentinel halkalar olarak da adlandırılan sabit bağırsak ansları, pnömatozis intestinalis yokluğunda nekrotik bağırsak ve/veya perforasyonu düşündürür (209, 228, 275).

Pnömoperitonyum tipik olarak evre 3B NEK tanılı hastalarda bağırsak perforasyonu meydana geldiğinde ortaya çıkar. Önemli miktarda intraperitoneal hava, sırtüstü bir radyografide "futbol topu" işaretine neden olabilir. Bu işaret, falsiform ligamanın işaretleriyle karaciğeri örten orta hattın sağında bulunan merkezi karında geniş bir hipolüsen alandan oluşur. Pnömoperitonyum spesifik olmayan bir işarettir ve spontan intestinal perforasyon (SIP) gibi diğer perforasyona neden olan GİS patolojilerinde görülebilir. Pnomoperitonyumdan şüphelenildiğinde sol lateral dekubitis grafi tanıda yardımcı olabilir (209).

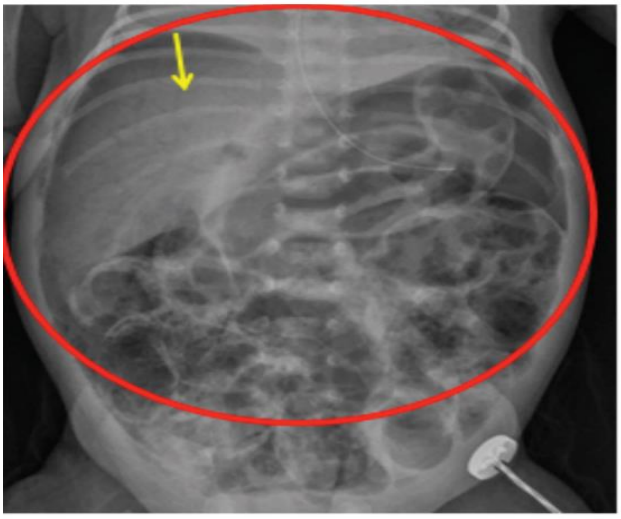
Karın radyografisi aşırı erken doğmuş bebeklerde (gebelik yaşı [GA] <28 hafta) radyolojik bulgular GA'ya göre değiştiğinden duyarlı değildir. Bu nedenle, çoğu aşırı erken doğmuş bebeklerde karın radyografisi yardımcı olmayabilir. Özellikle bu bebeklerde, radyografik bulgular yetersiz olacağından, tedavi kararları klinik şüpheye dayanmalıdır (209).

Ultrasonografi, gerçek zamanlı görüntü sağlama ve peristaltizm varlığını, bağırsak duvarının kalınlığını, periton boşluğunda sıvı varlığını ve potansiyel olarak değişmiş kan akışını değerlendirme kapasitesi nedeniyle NEK tanısında giderek daha fazla kullanılmaktadır (228, 276). Ultrasonun anormal bağırsak duvar ekojenitesini, radyografide başka türlü görülmeyen ince pnömatoz ve bağırsak

duvarı vaskülaritesindeki ilk artışı saptama yeteneği nedeniyle beslenme intoleransı olduğu varsayılan bebeklerde erken, şüpheli NEK'te faydalı olabileceği tartışılmıştır (228, 277). Ultrasonun ayrıca portal venöz gazın tespiti için daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (228, 278). Ultrason, NEK tanısını doğrulasa da düz radyografiden daha üstün bir tanı yöntemi olduğu gösterilmemiştir. Ultrason NEK tanısında ve izlemde abdominal radyografilere ek olarak önemli hale gelmektedir, ancak bu popülasyondaki etkinliğini incelemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (228).

Yakın kızılötesi spektroskopisi (NIRS), bağırsak perfüzyonunun bir belirteci olarak lokal abdominal doku oksijenasyonunu ölçmek için kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Sağlıklı kontrollere kıyasla NEK geliştiren domuz yavrularında NIRS okumalarında azalma tespit edilmiştir (228, 279). NIRS, enteral beslenme sırasında mezenterik oksijenasyondaki artışı göstermek için de kullanılmıştır. Teknolojideki ileri gelişmeler sayesinde bağırsak iskemisinin erken saptanmasıyla NEK tanısı daha erken konulabilir (228).

Şekil 2. Karın grafisinde pnömatozis intestinalis



Şekil 3. Karaciğerde portal venöz hava, futbol topu belirtisi; pnömoperitonyum

2.4.7.Evreleme

Nekrotizan enterokolit evrelemesi ilk defa 1978 yılında Bell tarafından yapılmıştır. Bu evreleme, Walsh and Kliegman tarafından 1986 yılında modifiye edilmiştir. NEK evrelemesi tedavi şeklinin planlanması ve takip açısından önemlidir. Buna göre birinci evre şüpheli olguları, ikinci evre NEK bulgularının kesin olduğu olguları, üçüncü evre ise barsak nekrozunun oluştuğu ileri evre olguları içerir. Modifiye Bell evreleme kriterleri, sistemik, bağırsak, radyografik ve laboratuvar bulgularının ciddiyetine dayalı olarak tek tip bir NEK klinik tanımı sağlar ve pratikte en sık kullanılan tanı ve evreleme kriterleridir (209, 215, 216).

Evre 1 (Şüpheli NEK): Nonspesifik sistemik bulgular olarak bradikardi, ısı değişikliği, apne, letarji vardır. GİS bulguları; artmış gastrik reziduel kapasite, karında distansiyon, kusma ve gaitada gizli kan pozitifliği şeklinde olabilir. Karın grafisi bulguları normal olabilir ya da barsakta dilatasyon ve hafif ileus olabilir.

Evre 2 (Kesin-kanıtlanmış NEK): Evre 1 bulgularına ek olarak barsak seslerinin yokluğu, karında hassasiyet vardır. Bazı bebeklerde karın duvarında sellülit olabilir. Evre 2B'de hafif metabolik asidoz, trombositopeni bulguları vardır. Karın grafisi bulguları; ileus, barsak dilatasyonu, pnömotozis intestinalis ve asittir.

Evre 3 (İlerlemiş NEK): NEK'in en ileri evresidir. Evre 3 NEK'te hastalığın şiddeti ağırdır. Diğer evrelere ek olarak hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, peritonit bulguları (karın distansiyonu, belirgin hassasiyet) vardır. Laboratuvar bulguları olarak respiratuar ve metabolik asidoz, nötropeni ve DİK görülür. Evre 3B'yi Evre3A'dan ayırt eden temel fark barsak perforasyonunun olmasıdır. Pneumoperitonium varlığı son evrede görülür ve mortalitesi yüksektir.

Tablo 6. Modifiye Bell Kriterleri

EVRE		ABDOMİNAL BULGULAR	SİSTEMİK BULGULAR	RADYOLOJİK BULGULAR
ŞÜPHELİ NEK	**IA**	Distansiyon, kusma, dışkıda gizli kan	Apne, Letarji, Isı düzensizliği	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
	IB	IA ile aynı bulgular, Dışkıda aşikâr kan	IA ile aynı bulgular	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
KESİN NEK	**IIA**	Distansiyon, Bağırsak seslerinin kaybolması, Abdominal hassasiyet	IA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon, Pnömatozis intestinalis
	IIB	Distansiyon, Bağırsak seslerinin kaybolması, Abdominal hassasiyet, Abdominal selülit, Palpabl bağırsak ansları	Apne Letarji Isı düzensiszliği Orta derecede metabolik asidoz Trombositopeni	İntestinal dilatasyon, Pnömatozis intestinalis, Portal vende gaz Asit
İLERİ NEK	**IIIA**	Distansiyon, Bağırsak seslerinin kaybolması, Abdominal hassasiyet, Abdominal selülit veya sağ alt kadranda kitle, Generalize peritonit	Ciddi apne, Hipotansiyon, Miks asidoz, Koagülopati, Nötropeni	İntestinal dilatasyon, Pnömatozis intestinalis , Portal vende gaz, Belirgin asit
	IIIB	IIIA ile aynı bulgular	IIIA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon, Pnömatozis intestinalis , Portal vende gaz, Belirgin asit, Pnömoperitonyum,

2.4.8.Ayırıcı tanı

NEK ayırıcı tanısında rektal kanamaya, abdominal distansiyona, gastrik retansiyona veya intestinal perforasyona neden olan diğer durumlar yer alır. NEK, pnömatozis intestinalisin radyolojik kanıtı ve abdominal distansiyon, safralı kusma veya gastrik aspirat ve rektal kanamanın (hem pozitif veya aşırı kanlı dışkı) birleşik klinik bulguları ile bu diğer hastalıklardan ayrılır (209).

Campylobacter, *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, rotavirüsler ve enterovirüsler dahil olmak üzere patojenik organizmalar bazen enfeksiyöz neonatal enterokolite neden olur. Neonatal enterit, sık ve bazen kanlı dışkı, abdominal distansiyon ve sekonder sepsis ile karakterizedir (209).

Yenidoğanın spontan intestinal perforasyonu (SİP), tipik olarak terminal ileum veya kolonda bulunan tek bir bağırsak perforasyonudur. NEK'e benzer şekilde, esas olarak çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde görülür. SİP genellikle yaşamın ilk günlerinde meydana gelir. SİP'te steril mekonyum peritoniti olması nedeniyle inflamatuvara yanıtın yeterince tetiklenmediği ileri sürülmektedir. Vakaların prognozu NEK'e göre daha iyidir. NEK'in aksine SİP erken dönemde tanınıp tedavi edildiğinde selim seyirli bir klinik tablodur (209, 265).

Bağırsak tıkanıklığına neden olan anatomik veya fonksiyonel durumlar enterokolite neden olabilir. Bu bozukluklar arasında Hirschsprung hastalığı, ileal atrezi, volvulus, mekonyum ileusu ve invajinasyon yer alır. Abdominal radyografi bulguları ile NEK'ten ayırt edilebilirler (209, 218).

Anal fissürler rektal kanamaya neden olabilir. Bu durum genellikle iyi huyludur, ancak dışkıda gizli veya aşikâr kan bulunan herhangi bir prematüre bebekte NEK tanısı kuvvetle düşünülmelidir. Anüsün fizik muayenesi fissür tanısını doğrular. Yenidoğan apandisitinde sunum NEK ile aynı olabilir ve tanı sadece laparotomide konulabilir (209).

Sepsisli bebeklerde evre 1 NEK belirtilerine benzer bir ileus tablosu görülebilir. İnek sütü protein intoleransı, erken doğmuş bebeklerde nadirdir ve nadiren altı haftalıktan önce ortaya çıkar. Karın şişkinliği ve kanlı dışkıya ilerleyebilen dışkılama artışı ile karakterizedir ve ciddi vakalarda pnömatozis görülebilir. Aynı

şekilde besin proteini ile indüklenen enterokolit sendromu (FPIES) prematüre bebeklerde NEK'i taklit edebilir, pnömatozis, düşük albümin, anemi ve akut faz reaktanlarında artış görülebilir (209).

2.4.9.Tedavi

2.4.9.1.Medikal tedavi

Klinik olarak NEK tanısından şüphelenildiğinde, tıbbi tedavi hemen başlatılmalıdır. Tıbbi tedavi, geniş spektrumlu ampirik antibiyotiklerle destekleyici bakımı, mide dekompresyonu ile bağırsak istirahati ve parenteral beslenmeyi, sıvı resüsitasyonunu , herhangi bir hematolojik/metabolik düzensizliğin düzeltilmesini ve gerektiğinde kardiyovasküler ve solunum desteğini içerir. Veriler, hastaların yaklaşık %60 ila %80'inin tek başına bu invaziv olmayan stratejilerle iyileşebileceğini göstermektedir (228).

Destekleyici bakım ve antibiyotik tedavisi, hastalığın ilerlemesini sınırlandırmak amacıyla daha sonra cerrahi müdahale geçirenler de dâhil olmak üzere tüm hastalarda uygulanmalıdır. Seri fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeler klinik izlemde, klinik iyileşme veya kötüleşme olup olmadığını belirlemede yardımcı olmak için kullanılır (210).

NEK tanılı hastalarda, bağırsakta inflamasyon ve bağırsak duvarı kalınlaşması nedeniyle bağırsak motilitesi (ileus) azaldığı için, bağırsak istirahati (beslemenin kesilmesi) yönetimin önemli bir unsurudur. Enteral beslenmeye başlanmasına kadar geçen süre, hastalığın ciddiyetine ve evresine bağlı olarak değişir. Bağırsak dinlendirilmesinin süresi evre II NEK için 7 gün ve ileri (evre III) NEK için 14 gün civarındadır ve 10-14 günlük antibiyotik tedavisi ile paralel olarak uygulanmalıdır. Hastanın klinik durumu iyileştikçe enteral beslenme tekrar başlanarak kademeli olarak arttırılabilir. Bağırsak mukozasının atrofisini önlemek amacıyla beslenmenin en erken dönemde başlanması önemlidir (210, 250, 280).

Enteral beslenmenin yapılamadığı süre boyunca, uygun boyutta bir santral venöz kateter takılarak hastaya enteral beslenmeye başlanana kadar, Total parenteral nutrisyon(TPN) ile yeterli kalori, lipid, protein ve elektrolit desteği sağlanmalıdır (210, 228).

Hastalarda bağırsak iltihaplanması ve bağırsak duvarı kalınlaşması nedeniyle ileus geliştiği için aralıklı orogastrik aspirasyon ve gastrik dekompresyon işlemi ileus düzelene kadar ve batın radyografisinde pnömatozis intestinalis görüntüsü kaybolana kadar devam edilir. Dekompresyon sonrası elde edilen gastrik mayi miktarı, potasyum klorür eklenmiş %0,9 sodyum klorür veya Laktatlı Ringer çözeltisi ile yerine konulmalıdır. Dekompresyona rağmen karın çevresinde artış olması pnömoperitonyumun açısından uyarıcı olmalı ve buna yönelik görüntüleme yapılmalıdır (210, 250).

Nekrotizan enterokolit tanısıyla izlenen hastaların takibinde, uygun sıvı tedavisi ve dolaşımın desteklenmesi çok önemlidir. Sıvı kayıpları kolayca farkedilemeyebilir. Sıvı tedavisi için ayrıca periferik perfüzyonun, periferik ve santral ısı değişikliklerinin, idrar çıkışının yakın takip edilmesi gerekir Çoklu organ yetmezliği gelişen hastalar sonraki dönemde gelişebilen böbrek yetmezliği nedeniyle elektrolit dengesizlikleri açısından risk altındadır. Hiponatremi, hiperkalemi, asidoz gelişebilir. Ayrıca aşırı kapiller kaçak, bağırsak ve yumuşak dokularda yaygın ödeme yol açabilir. Ciddi NEK vakalarında, bağırsak dokusunun yeteri kadar perfüze olamaması ve nekrozun eşlik etmesi nedeniyle laktik asidoz görülebilir. Asidozu düzeltmek için gerekli uygulamalar yapılmalıdır. Asıl amaç doku hasarını ve nekrozu durdurmaktır (210, 250, 265).

Gerektiğinde hem sıvı replasmanı, inotrop kullanımı gibi kardiyovasküler destek hem de solunum desteği uygulanmalıdır. Kritik hastalar sıklıkla hem kardiyovasküler hem de solunum desteğine ihtiyaç duyarlar. Nekrotizan enterokolitli hastalarda önemli ölçüde ağrı ve stres görülür. Hasta takibinde minimum dokunma ve uygun yöntem ile analjezi sağlanmalıdır (210, 280).

Mikrobiyal disbiyozun patogenezde rol oynadığına dair endişeler ve NEK hastalarının %30'a varan kısmında bakteriyemiye ilişkin erken bildirimler nedeniyle, intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler , tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, NEK için spesifik bir antibiyotik rejimi veya tedavi süresi ile ilgili güncel bir fikir birliği yoktur (210, 228, 250).

Kültür için uygun örnekler aldıktan sonra, genel olarak gram negatif ve anaerobik bakterileri kapsayan geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Ampirik antimikrobiyal rejimler, geç başlangıçlı bakteriyemiye neden olan patojenleri de

kapsayacak şekilde başlanmalıdır. Anaerobik patojenleri kapsayan antibiyotikler, peritonit belirtileri varlığında, pnömoperitonyumun radyolojik bulguları olduğunda ve intestinal perforasyondan şüphelenildiğinde veya kanıtlandığında düşünülmelidir. Antibiyotik seçimi, YYBÜ'deki etkenlerin antibiyotik direnç durumları göz önüne alınarak yapılmalıdır. Antifungal ilaçlar ağır hastalarda veya antibiyotik tedavisine cevap vermeyen hastalarda düşünülmelidir (210, 228, 250, 280).

Ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ± metronidazol veya ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ± klindamisin veya ampisilin, sefotaksim (varsa) ± metronidazol (seftazidime, sefotaksim için alternatif bir seçimdir) gibi kombinasyonlar NEK tedavisinde tercih edilebilir. Koagülaz negatif stafilokok (KNS) ve *metisiline dirençli Stafilococcus aureus* (MRSA) veya ampisiline dirençli enterokok enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu merkezlerde ampisilin yerine vankomisin kullanılabilir (210, 228, 250, 280).

Abdominal apse oluşumu ile komplike olmadıkça 10-14 günlük bir tedavi rejimi genellikle yeterlidir. NEK evre ≥2 için, kültür sonuçları negatif olsa bile, toplam 10-14 gün boyunca tam bir antibiyotik kürünü tamamlamak için tedaviye devam edilmelidir. Evre I NEK vakalarında hastalığın seyrine bağlı olarak 48-72 saat sonunda antibiyotiklerin erken kesilmesi ve beslenmenin tekrar başlanması denenebilmektedir (210, 228, 250, 280).

2.4.9.2.Tedaviye yanıtın izlenmesi

Seri fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntülemeler hastalığın seyrini izlemede ve klinik iyileşme ya da bozulma olup olmadığını anlamaya yardımcı olmak için kullanılmaktadır. Tıbbi tedavi/desteğe cevap vermeyen ve klinik bozulma görülen hastalarda cerrahi müdahale düşünülebilir. Hastalığın gidişatı hızlı değişebileceği için NEK yönetiminin ve takibinin önemli bir parçası da seri fizik muayene yapılmasıdır. Vital bulgularda ve batın muayenesinde değişikliklerin saptanması hastalığın ciddiyetini ve kliniğin bozulmasını anlamaya yardımcı olabilir (210).

NEK tanısından şüphelenildiğinde veya tanı konulduktan sonra, tam kan sayımı, biyokimyasal testler, akut faz belirteçleri, kan gazı ve koagulasyon

parametreleri, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak her 12 ile 24 saat ara ile tekrarlanmalıdır. Hastalık başlangıcında her 6 ile 12 saatte bir yatar pozisyonda veya ayakta batın radyografisi çekilmelidir. Klinik kötüleşme düşündüren fizik muayene belirtileri varsa tekrarlanabilir. İyileşme izlenen hastalarda radyografilerin sıklığı azaltılmalı, radyolojik bulgular (örn: pnömatozis intestinalis, bağırsak gazı dağılım paterni) normale döndüğü zaman kesilmelidir (210).

2.4.9.3.Cerrahi tedavi

Tüm müdahalelere rağmen, hastaların yaklaşık %50'sinde cerrahi girişim gerekmektedir. İlerlemiş NEK' te mümkün oldukça maksimum bağırsak uzunluğunu korumak hedeflendiği için, cerrahi müdahale gerekliliğine ve zamanlamasına karar verirken çok dikkatli olmak gerekir (210, 228).

NEK'te cerrahi müdahale için tek mutlak endikasyon bağırsak perforasyonudur. Perforasyon tipik olarak abdominal radyografide pnömoperitonyum varlığı ile kendini gösterir. Bununla birlikte, radyografik pnömoperitonyum belirtileri olmayan perforasyonlu bebeklerin oranı %25 ila %50 arasında değişmektedir. Parasentez sonrası periton sıvısında safra veya dışkı varlığı da perforasyon göstergesidir (228, 280).

Cerrahi müdahale için klinik, biyokimyasal ve radyolojik parametrelere dayanan göreceli endikasyonlar da mevcuttur. Ciddi ve geri dönüşümsüz bağırsak nekrozu gelişen bazı hastalarda, maksimum tıbbi desteğe rağmen, klinik bozulma belirtileri devam eder. Bu hastalarda, perforasyon gelişmese de tıbbi tedaviye yanıtın yetersizliğine dayanarak, cerrahi müdahale gerçekleştirilebilir (210, 281).

Portal ven gazı, ADDA yenidoğanlarda daha yüksek NEK totalis (tüm bağırsakların en az %75'inin tututlumu) oranları ve cerrahi müdahale ihtiyacı ile ilişkilendirilmiş olsa da radyografide portal ven gazı bulguları olan ve yalnızca tıbbi tedavi ile hayatta kalan hastalar da vardır. Cerrahi müdahale düşündüren ek radyografik bulgular arasında, radyografide sabit bir bağırsak ansı ve grafide hiç bağırsak gazı görülmemesi bulunur. Metabolik asidoz, hiperglisemi, nötropeni ve trombositopeni daha şiddetli hastalık ile ilişkilendirilmiştir. 7.2'den düşük bir pH olarak tanımlanan kalıcı metabolik asidozun, operatif müdahale ihtiyacının bir

göstergesi olduğu gösterilmiştir. Perforasyonla ilgili fizik muayene bulguları karın duvarında eritem veya renk değişikliği, krepitus ve karında ele gelen kitleyi içerir. Bu bulgular perfore NEK tanılı bebekler için oldukça spesifik olmasına rağmen, hastaların %10'undan azında görülür. Bu bulgulardan bir veya daha fazlasının varlığı, cerrahi müdahaleyi düşündürmelidir (228, 280).

Net bir perforasyon kanıtı bulunmayan NEK'li hastalarda cerrahi müdahale için güncel, kesin kılavuzlar yoktur. Bu nedenle, bireysel tedavi planlarına neonatologlar, anestezistler ve cerrahlardan oluşan multidisipliner bir ekip rehberlik etmelidir (228).

Kullanılan cerrahi yöntemin çeşidi büyük ölçüde hastanın klinik durumu ile etkilenen bağırsakların genişliğine göre belirlenir. NEK tanılı hastalarda uygulanan cerrahi teknikler, laparotomi eşliğinde etkilenen bağırsak bölgelerinin rezeksiyonu veya primer peritoneal drenajı (PPD) içerir. Perforasyon olan bebeklerde uygulanan standart yaklaşım laparotomi olsa da PPD bir kurtarma işlemi olarak veya bazı durumlarda kesin yöntem olarak kullanılabilir. Laparotomi sonrası enterostomi formasyonu ile bağırsak rezeksiyonu, sınırlı NEK'te ise bağırsak primer anastomozu uygulanabilmektedir. Laparotomi daha sık yapılsa da bu iki işlemden hangisinin en etkili olduğu belirsizdir. Laparoskopi seçilmiş vakalarda kullanılmakla birlikte yaygın değildir (210, 228, 280, 281).

PPD yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatak başında yapılabilen bir tekniktir. Bu işlemin asıl amacı, hava ve dışkı ile kontamine olan batın içeriğinin dışarıya boşaltılmasının sağlayarak batın içi basıncı ve kontamine içeriği azaltıp spontan iyileşmeyi hızlandırmaktır. PPD genelde klinik durumu çok kötü, ameliyathaneye taşınamayan hastalarda uygulandığı için uygulanan hastalarda ölüm oranı yüksektir. PPD uygulanan perfore NEK vakalarının ilerleyen dönemde üçte birinden fazlasında laparotomi ihtiyacı olduğu bildirilmektedir (210, 228, 280).

Laparotomi, genellikle etkilenen bağırsak bölümünün rezeksiyonu ve proksimal enterostomi (genellikle ileostomi) ve distal mukoza fistülünün yerleştirilmesini içerir. Genellikle ameliyathaneye nakil ve genel anestezi gerektirir; reanastamoz için ikinci bir cerrahi işlem gerekecektir. Hastalık sadece kısa bir bağırsak segmentini etkiliyorsa ve rezeksiyon sınırlı ise, bazı cerrahlar primer anastamoz yapmayı tercih etmektedir. Primer anastamozla, sıvı ve elektrolit anormallikleri, oral

beslenmenin yeniden başlatılmasının geciktirilmesi, enterostomi sahasının darlığı gibi ileostomi ilişkili komplikasyonların gelişmesi engellenebilir (210, 280). Cerrahi tedavi anatomik bir kısa bağırsak sendromu ve bağırsak yetmezliği ile sonuçlanabilir. Ciddi bağırsak yetmezliği vakalarında, bağırsak transplantasyonu tek çözüm olabilir (210).

2.4.9.4.Cerrahi sonrası izlem

NEK nedeniyle opere olan hastalarda, beslenme ve yoğun bakım desteği yaklaşık 2-3 hafta sürebilir (265). Yenidoğanlarda geniş ince bağırsak rezeksiyonu sonrası gastrik asitin fazla salgılanmasına bağlı hipergastrinemi de tarif edilmiştir; bu nedenle, bir proton pompası inhibitörü veya H2 bloker ile asit süpresyonu faydalı olabilir. Hastaların enteral beslenmesinin kesilmesi sonucu mukozal villöz atrofi, günler içinde ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle klinik olarak hasta uygun olduğunda enteral beslenme yeniden başlatılmalıdır (210). Enteral beslenmenin yönetimi multidisipliner bir çabadır ve enteral beslenmeyi ameliyat sonrası başlatma zamanları yenidoğanın klinik stabilitesine, diğer komorbiditelere, dışkı/ostomi çıktılarına ve bağırsak anatomisine bağlıdır (210). Enteral beslenmeye anne sütü ile tekrar minimal enteral olarak başlanır. Anne sütünün tolere edilemediği durumlarda, laktozsuz, hidrolize protein ve orta zincirli yağ asitleri içeren formulalar kullanılabilir. Barsak geçişinin hızlı olduğu durumlarda loperamid kullanılabilir (265).

NEK tanısı ile takip edilen hastalara, en az 7 günlük bir iyileşme süreci sonrası enteral beslenme başlanmalıdır. TPN, enteral beslenme hedefe ulaşana kadar devam edilmelidir. Ciddi NEK vakalarında, özellikle bağırsak rezeksiyonu gerektiğinde, bazı bebeklerin iyileşmesi haftalar alabilir ve birkaç ay boyunca tam enteral beslenmeyi tolere edemeyebilirler. 21 gün ve üzeri gibi uzun süreli TPN kullanımı gerekebilir. Ancak, uzun süreli TPN kullanımının kolestaz ve TPN ilişkili karaciğer hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu unutulmamalıdır. Karaciğer hasarı riskini azaltmak için TPN kullanımı en kısa sürede kesilmeye çalışılmalıdır (210).

NEK ameliyatlarından sonra submukozal kalınlaşmadan dolayı geç dönemde darlıklar ve fibrozis görülebilir. Cerrahi gerektirmeyen bebeklerde darlık daha az görülür. NEK cerrahisi sonrası %10-40 oranında intestinal darlık bildirilmiştir. Bu darlıkların çoğu cerrahi operasyon gerektirir. Bazı darlıklar kendiliğinden düzelebilmektedir. Bu darlıkların çoğu kolonda, anastomoz kenarında ve ince barsakta

görülür. Çoğu darlık 6 hafta-4 ay içinde görülür (265). Ayrıca oluşabilecek postoperatif komplikasyonlar olan sepsis, yara yeri enfeksiyonu, adezyonlu bağırsak tıkanıklıkları, gecikmiş anastomoz darlıkları ve anastomotik ülserler, kısa bağırsak sendromu ve stomalar ile ilgili sorunlar erkenden tanınmalı ve gerekli tedavileri yapılmalıdır (210).

Özellikle ileoçekal bölge rezeksiyonu gerektiren cerrahi sonrası ileri dönemlerde kısa barsak sendromu gelişebilir (265). Kısa bağırsak sendromu ciddi NEK geçiren infantlarda bağırsak yetmezliğinin en yaygın nedenidir. Parenteral beslenmedeki gelişmeler, enfeksiyonları önleme stratejileri, cerrahi teknik ve bağırsak nakli kısa bağırsak sendromu olan hastalarda sağkalımı büyük ölçüde artırmıştır (210).

2.4.10.Komplikasyonlar ve prognoz

Modifiye Bell sınıflamasına göre evre 2 ve üzeri NEK tanısı alan hastalarda kısa ve uzun dönem komplikasyonlar sıktır. Hastaların %30-50'sinde cerrahi tedavi gerekebilir. Multifokal hastalık cerrahiye giden hastaların %55'inde, panintestinal hastalık ise %15'inde görülür ve her ikisi de ağır morbidite ile sonuçlanır. Mortalite oranları ise medikal tedavi alanlarda %20-30, cerrahi tedavi alanlarda ise %30-40 arasında değişmektedir (210, 282).

NEK'te gestasyon yaşının küçük olması, gebelik haftasına göre küçük olma (SGA), inotrop ihtiyacı ve kalp dışı konjenital anomalilerin varlığı, karın duvarında renk değişikliği olması, hemodinamik instabilite ve şok, dissemine intravasküler koagulasyon varlığı gibi faktörler mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Cerrahi gerektiren hastalarda morbidite %40-70 arasında değişmektedir. Anastomoz kaçakları, peritonit, sepsis, bağırsakta striktür, kısa bağırsak sendromu, cerrahi yerinde apse oluşumu, uzun süre TPN bağımlılığı, karaciğer yetmezliği, nörogelişimsel gerilik gibi kısa ve uzun dönem sorunlar görülebilir. Enterostomi açılması morbiditeyi artıran bir faktördür (210).

Sepsis/Peritonit: Cerrahi NEK'ten sonra gözlenen en sık komplikasyondur (%9-35) ve mortalite nedeni olabilir. NEK'li hastalarda medikal tedavi sonrası %3-37, cerrahi tedavi sonrasında %24-65 oranlarında kadar striktür bildirilmiştir (210).

Cerrahi sırasında enterostomi açılan hastalarda %6-42 arasında değişen bir oranda, nekroz, stoma kenarından herniasyon, yara yeri enfeksiyonu, cilt lezyonları, kanama ya da prolapsus gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Ayrıca enterostomiden aşırı sıvı elektrolit kaybı görülebilir (210, 283).

Hastaların yaklaşık %5 ila %10'unda tekrarlayan NEK görüldüğü bildirilmiştir. Cerrahi veya tıbbi NEK olan hastalarda ortaya çıkabilir. Hastalık ilk ataktan ortalama 1 ay sonra tekrarlamakla birlikte 5 aya kadar uzayabilir (228).

Cerrahi tedavi alan NEK'li hastalarda en önemli komplikasyon kısa bağırsak sendromudur. Hangi hastalarda kısa bağırsak sendromu gelişeceğini ve uzun dönem total parenteral beslenme gerekeceğini belirleyen ise geri kalan bağırsak uzunluğudur. İnce bağırsak uzunluğu normalin %25-50'si kadar kalan hastalarda TPN bağımlılığı 2 yıldan fazla sürebilir, normalin %50'sinden fazla ince bağırsak uzunluğu korunduysa TPN bağımlılığının 1 yıl içinde bitmesi beklenir (210).

NEK tanısıyla izlenen bebeklerde hastanede yatarken ve taburculuk sonrası büyüme geriliği beklenen bir durumdur. Medikal tedavi görenlerde 3 kat, cerrahi tedavi görenlerde 4 kat artmış büyüme geriliği bildirilmiştir (210).

Tıbbi veya cerrahi olarak tedavi edilen NEK'li hastalar, okul yaşına kadar saptanabilen nörogelişimsel gerilik riski altındadır. NEK tanısıyla izlenen bebekler, serebral palsi, bilişsel bozukluklar ve ciddi görme bozukluğu açısından yüksek risk altındadır. Cerrahi olarak tedavi edilen hastalar, tıbbi olarak tedavi edilenlere göre daha kötü nörogelişimsel sonuçlara sahiptir (280).

2.4.11.Korunma

Neonatolojideki gelişmelere bağlı olarak pek çok prematürite komplikasyonunun sıklığı azalmıştır ancak NEK sıklığında yıllar içinde çok anlamlı bir düşüş sağlanamamıştır. Tanı ve tedavideki yeniliklere rağmen halen yüksek morbidite ve mortalite riskinin devam etmesi NEK'ten korunma stratejilerinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (210).

NEK'ten korunmada günümüzde etkinliği kanıtlanmış tek antenatal önlem antenatal kortikosteroid uygulamasıdır (210). Doğumdan sonra stabil bebeklerde kord

klemplenmesinin 30 sn ve üzerinde geciktirilmesiyle, NEK sıklığında azalma olduğu görülmüşse de son Cochrane metaanalizinde fark saptanmamıştır (210, 284).

Anne sütü ile beslenme, NEK gelişimini önlemede tartışmasız en önemli faktördür. Gerek besleyici özellikleri gerek anti-inflamatuvar özellikleri, probiyotik ve prebiyotik içeriği, PAF asetilhidrolaz, lizozim, Transforming growth factor β (TGF-β), laktoferrin gibi faktörlerin varlığı, kök hücre ve büyüme faktörlerinden zenginliği ile bütünüyle NEK'ten koruyucu özelliklere sahiptir. Bebeğin kendi annesinin sütü beslenmede ilk tercih olmakla beraber, anne sütünün yetersiz olduğu durumlarda donör anne sütü formula yerine bir seçenek olabilir (210, 280).

Standartlaştırılmış besleme protokollerinin NEK'i önlemede başarılı olduğu gösterilmiştir. YYBÜ'de bu protokollerin benimsenmesi, beslenmeyi başlatmak ve beslenmeyi arttırmak için tutarlı kılavuzlar sunmasının yanı sıra yenidoğanların beslenmeyi tolere edemediğinde yapılacak müdahaleler için de önerilerde bulunur. Yenidoğan sonuçları üzerindeki etkiyi ölçen bir metaanaliz, standartlaştırılmış beslenme protokollerinin benimsenmesinden sonra NEK oranında %87'lik bir düşüş olduğunu göstermiştir (219, 285).

Preterm bebeklerde enteral beslenmeye başlama zamanı, miktarı, beslenmenin artırılması gibi uygulamaların NEK gelişimi üzerine etkileri halen araştırılmakta olan bir konudur (210). Beslenme rejiminin iyi bir şekilde düzenlenmesi ve hiperosmolar besinlerden kaçınılması NEK riskini azaltır. Bunun yanında ADDA yenidoğanların, yaşamlarının ilk günlerinde 10-20 ml/kg minimal enteral beslenmesinin, NEK'ten korunmada önemli role sahip olduğu ileri sürülmektedir (82, 265). Beslenme miktarını artırmaya daha geç (>5-7 gün) başlamak, NEK riskini azaltmaz ve tam enteral beslenmeye ulaşma süresini uzatır (82, 265). Beslenme miktarının günlük artırılma hızının NEK ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda, günlük 15-20 ml/kg artırma ile 30-35 ml/kg artırma uygulanan hastalar NEK yönünden karşılaştırıldığında arada fark bulunmamıştır (239). Anormal fetal doppler ultrasonografi bulgularına sahip IUGR olan infantlarda yine beslenme artışları dikkatli yapılmalıdır (82, 265).

Genel olarak iyi bir doku perfüzyonu ve kan basıncı kontrolünü sağlamak, hipotansiyondan kaçınmak, hipoksi ve hipotermiden kaçınmak yenidoğan bebeklerde NEK riskini azaltır. Preterm infantlarda, dirençli hipotansiyonda volüm genişleticiler ve inotrop ilaçlar barsak perfüzyonunu iyileştirir (82, 265).

Gözlemsel kanıtlar, uzun süreli antibiyotik tedavisi alan bebeklerin NEK riskinin arttığını göstermektedir. 13 çalışmanın (7,901 bebek) bir meta-analizinde, beş gün veya daha uzun süreli ampirik antibiyotik tedavisi, NEK riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, steril kültür varlığında gereksiz antibiyotik tedavisini azaltmayı ve ampirik antibiyotik tedavisinin süresini sınırlamayı amaçlayan antibiyotik yönetiminin NEK riskini azaltabileceğini düşündürmektedir (96, 226, 286, 287).

Memeli sütünde bulunan laktoferrin bir whey protein olup bağırsak maturasyonu ve immunmodülasyonunda etkilidir. Oral laktoferrin uygulamasının denendiği küçük çaplı çalışmaların sistematik derleme sonuçlarına göre ilk günlerden itibaren uygulanan laktoferrin NEK gelişimini anlamlı derecede azaltmıştır (210, 288).

Asit blokaj tedavisinin erken doğmuş bebeklerde bağırsak mikrobiyomunu olumsuz yönde değiştirdiği bilinmektedir. H2-bloker tedavisi sadece mikrobiyal çeşitliliği azaltmakla kalmaz, aynı zamanda NEK gelişimi (Proteobacteria) ile ilişkili bakteri türlerinin göreceli bolluğunu da arttırır. Prematüre bebeklerde NEK'in önlenmesi için asit blokaj tedavisinden kaçınılmalıdır (226).

Probiyotiklerin prematüre bebeklerde NEK insidansı üzerindeki faydalı etkisi, hayvan çalışmalarında, uygulama kohort çalışmalarında ve 35'ten fazla randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Bu değerlendirmeler, probiyotik suş seçimi, dozu ve bakteri suşları ve uygulanan probiyotik dozları dahil başlama yaşı bakımından dikkate değer bir heterojenliğe sahip olsa da bu çalışmaların meta-analizi, erken doğmuş bebeklere probiyotikler uygulandığında NEK insidansında bir azalma olduğunu göstermektedir (226, 289).

Prebiyotikler, arzu edilen kommensal bakterilerin büyümesini destekleyen sindirilemeyen ürünlerdir. Bu konuda yapılan sınırlı çalışma, prebiyotiklerin erken doğmuş bebeklerin dışkı mikrobiyom bileşimini iyileştirebileceğini, geç başlangıçlı sepsis insidansını azaltabileceğini ve tam beslenmeye ulaşma süresini kısaltabileceğini düşündürmektedir. Ancak bugüne kadar, prebiyotik takviyesinin erken doğmuş bebeklerde NEK insidansını azalttığı gösterilmemiştir (226).

Transfüzyon sırasında beslenmenin NEK riskini arttırabileceği söylense de bununla ilgili yeterli çalışma yoktur. Buna rağmen bazı merkezler, ADDA yenidoğanların transfüzyonu sırasında beslenmeyi kesip, birkaç saat beslenmeye ara

vermektedir. Ancak bu konuda öneride bulunmak için daha çok sayıda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (82).

3.MATERYAL VE METOT

Çalışmanın yapıldığı yer ve örneklem: Bu çalışma; Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2011-Aralık 2021 yılları arasında izlenen çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan bebeklerde (doğum ağırlığı <1500 gr) retrospektif çalışma olarak düzenlendi. Hastaların verilerine YYBÜ veri tabanı ve hastane hasta kayıt ve takip veri tabanından ulaşıldı. İlk beş günde kaybedilen ve altta yatan majör konjenital anomalisi olan bebekler dışlandı. Çalışmaya 229 ÇDDA bebek dahil edildi.

Tanımlar: Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik işaret ve bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur (9). Erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS), yaşamın ilk 72 saatinde başlayan belirti ve bulgular ile bunlara eşlik eden kültür pozitifliği olarak tanımlandı (9, 12). Geç başlangıçlı neonatal sepsis, yaşamın 3.günü ile 30.günü arasında ortaya çıkan sepsis olarak tanımlandı (18).

Doğumdan 72 saat sonra sepsis kliniği gelişen bebekler, EMA sepsis skorlama sistemine göre değerlendirildi. 6 klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirildi. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış sepsis, steril sıvı veya dokulardan anlamlı mikrobiyal üreme şeklinde tanımlandı (9).

Membran rüptürünün üzerinden 18 saatten daha fazla geçmiş olan tüm doğumlar, erken membran rüptürü olarak kabul edildi. En az 1 doz (12 mg) betametazon uygulanmış olması antenatal steroid tedavisi uygulanmış olarak kabul edildi. Doğumdan hemen önce betametazon uygulanması, antenatal steroid tedavisi uygulanmamış olarak kabul edildi.

Doğum sonrası erken dönemde solunum sıkıntısı bulguları ortaya çıkan, akciğer grafisinde klasik buzlu cam ve hava bronkogramları görüntüsü olan, %40'ın

üzerinde O2 ve mekanik ventilasyon desteğine rağmen kan O2 satürasyonu %90'ın altında sebat edip sürfaktan tedavisi alan bebekler RDS olarak kabul edildi.

Yaşamın ilk haftasında venöz hematokrit değerinin %65'in veya venöz Hb'in 22gr/dl'nin üzerinde olması polisitemi olarak kabul edildi. Fetal asfiksi, fetal umblikal kan gazında ph <7.00 veya baz açığı < -12 olması veya kraniyal MRI'da hipoksik iskemik ensefalopati ile uyumlu beyin hasarının saptanması olarak kabul edildi.

Postnatal ilk 5 günde minimal enteral beslenmenin başlanması, erken enteral beslenme olarak kabul edildi. Postnatal herhangi bir dönemde ve herhangi bir sebeple (hipotansiyon, hipoglisemi, BPD protokolü) tek doz deksametazon veya hidrokortizon uygulanan bebekler, postnatal steroid tedavisi almış kabul edildi. Umblikal kateter, periferik venden yerleştirilen santral venöz kateter (PICC), santral venöz kateter olarak tanımlandı.

Antibiyotik kullanımı ve süresi: ampirik antibiyotik tedavisi, doğum sonrası ilk 3 gün içinde kan kültürü sonuçları bilinmeden başlanan antibiyotik tedavisi olarak tanımlandı. 5 günden uzun ampirik antibiyotik kullanımı uzun süreli başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi olarak tanımlandı (96). Tedavi günleri (DOT), dozdan bağımsız olarak bir hastanın antibiyotik aldığı gün sayısı olarak tanımlandı. Bir hasta belirli bir günde birden fazla antibiyotik aldı ise DOT sayısı kullanılan tüm antibiyotikler toplanarak hesaplandı (94).

Sepsis risk faktörleri: Anneye ait risk faktörleri: çoğul gebelik, maternal hipertansiyon, maternal diabet, erken membran rüptürü, antenatal steroid tedavisi, koryoamniyonit ve doğum şekli; Bebeğe ait risk faktörleri: gestasyon yaşı (son adet tarihine göre), doğum ağırlığı, cinsiyeti, gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı (SGA), 1. ve 5. dakika Apgar skoru, doğumda canlandırma ihtiyacı, RDS varlığı ve sürfaktan uygulaması, polisitemi, fetal asfiksi, transfüzyon yapılıp yapılmadığı, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi, inotrop ihtiyacı ve süresi, postnatal steroid kullanımı, santral kateter kullanım süresi, erken enteral beslenmede gecikme, tam enteral beslenmeye geçiş süresi, TPN ile beslenme süresi olarak kaydedildi. Doğum ağırlığı, Fenton eğrisine göre 10. persentilin altında olan bebekler SGA olarak kabul edildi. Doğumda göğüs kompresyonu ve adrenalin uygulanan hastalar, canlandırma yapılmış olarak kabul edildi.

Morbidite ve mortalite: ROP, ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre tanımlandırıldı ve sınıflandırıldı. Bu sınıflamaya göre vasküler proliferasyon derecesi dikkate alınarak ROP 5 evreye ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bebeklerden evre 3 ve üzeri ROP olanlar ileri evre ROP olarak kabul edildi (290). BPD, gebelik yaşı <32 hafta olanlar için postmenstrüel 36. haftada ve gebelik yaşı ≥32 hafta olanlar için postnatal 56. günde veya taburculuk daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında devam eden ≥%21 oksijen gereksinimi olarak tanımlanmıştır. Hafif, orta ve ağır BPD olarak 3 tipi mevcuttur (291). İntraventriküler kanama (İVK), hasta başı kranial ultrasonografi ile incelendi. Papile sınıflamasına göre gruplandırıldı (292). PVL tanısı; kranial USG veya beyin MR ile serebral beyaz madde hasarının gösterilmesi ile konuldu. PDA tanısı ilk 24-72 saat içinde yapılan ekokardiyografi veya klinik bulguların varlığı ile konuldu (293).

Nekrotizan enterokolit, klinik ve radyolojik modifiye Bell evreleme kriterlerine göre sınıflandırıldı. Çalışmaya dahil edilen bebekler NEK açısından, NEK olmayanlar, evre 1 NEK olanlar ve evre 2A ve üzeri NEK olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu 3 grup antibiyotik kullanım özellikleri ve diğer özellikler açısından karşılaştırıldı.

Araştırılan parametreler: Hastalar ampirik antibiyotik kullanımlarına göre ampirik antibiyotik almayanlar, 1-5 gün arası ampirik antibiyotik alanlar ve 5 günden uzun süre ampirik antibiyotik alanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu üç grup demografik ve klinik özellikleri; prematüre morbiditeleri (PDA, BPD, ROP, İVK, PVL), hastanede yatış süresi, NEK, GBNS ve mortalite açısından karşılaştırıldı.

NEK ve GBNS risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla olguların YYBÜ izlemi boyunca invaziv mekanik ventilasyon süreleri ve inotrop alma süreleri; postnatal steroid tedavisi, santral kateterlerin süresi kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin tam enteral beslenmeye ulaştıkları günler ve YYBÜ izlemi boyunca TPN süreleri kaydedildi. Epikriz dosyalarında enteral beslenmenin türü, anne sütü süresi, formül mama ile beslenme süresi ile ilgili verilere ulaşılamadı. NEK olanlar ve olmayanlar, GBNS olanlar ve olmayanlar, ölüm olanlar ve olmayanlar arasındaki DOT oranları ve kullanılan antibiyotik türleri karşılaştırıldı.

Etik kurul ve hasta bilgilendirme onayı: Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18.01.2022 tarihli 2021 nolu toplantıda 416 karar numarası ile onay almıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler Excel programında toplanıp, SPSS v.21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli verilerin normalitesi Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testi, Q-Q plot ve histogram grafikleri ile değerlendirilmiştir. Sürekli veriler ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak gösterilmiştir. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan veriler için bağımsız grup t testi, normal dağılmayan veriler için iki grupta Mann Whitney U testi, 3 ve daha fazla grupta Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher exact testi kullanılmıştır. GBNS, NEK ve ölümü etkileyen değişkenlerin araştırılmasında önce tek değişkenli analiz lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiş, tek değişkenli analiz sonucunda $p<0,25$ olan değişkenler, çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde son kalan faktörlerin belirlenmesi için model Backward:LR modeli ile incelendi ve modelin uyumu Hosmer-Lemeshow testi ile, açıklayıcılığı Nagelkerke R^2 değerlendirildi. Tüm testler çift yönlü idi ve istatiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 229 yenidoğanın 124'ü (%54,1) erkekti. Ortalama gestasyonel yaşları 29 hafta (22- 35 hafta) ve ortalama doğum ağırlığı 1098 gr (485-1500 gr) bulundu. ÇDDA bebeklerin 89'unun (%38,9) gestasyonel yaşı 28 haftanın altında; 84'ünün (%36,7) gestasyonel yaşı 28-31 hafta arasında; 56'sının (%24,5) gestasyonel yaşı 31 haftanın üzerindeydi **(Tablo 10).**

Olguların %89,5'ine sezaryen uygulanmıştı. Preterm doğum için anneye ait risk faktörleri arasında en sık maternal hipertansiyon (%37,6) ve koryoamniyonit (%16,6) mevcuttu **(Tablo 9)**. Annelerin %63,5'ine antenatal steroid tedavisi verilmişti. Yenidoğanların 1. ve 5. dakika Apgar skorları ortalama 5,9 (1- 9) ve 7,8 (2-10) idi **(Tablo 10).**

100 olguda (%43,7) geç başlangıçlı neonatal sepsis (GBNS) gelişti **(Şekil 5)**. Kültür pozitif sepisis prevalansı %26,6 bulundu **(Tablo A.1)**. Kan kültüründe en sık *Staphylococcus epidermidis, Klebsiella spp* ve *Serratia marcescens* üremesi tespit edildi. Kan kültüründe GBS üremesi saptanmadı **(Şekil 6)**. GBNS sebebiyle takipli hastaların %14'ü exitus oldu.

229 ÇDDA bebeğin 31'inde (%13,7) NEK gelişti. Olguların %7'si evre 1 NEK, %6,6'sı ise evre 2A ve üzeriydi **(Şekil 4)** Evre 2A ve üzeri NEK tanısı alan hastaların %73'ü kaybedildi. YYBÜ'de takip edilen ÇDDA bebeklerin 156'sında (%68) RDS, 56'sında PDA (%.24,9), 50'sinde (%21,8) İVK, 20'sinde (%8,7) ileri evre İVK, 4'ünde (%1,7) PVL, 132'sinde (%56,9) ROP, 110'unda (%48) BPD teşhis edildi. Hastanede yatış süresi ortalaması 57,4 gün (8-205 gün) bulundu. Genel mortalite oranı %7 saptandı **(Tablo 10)**.

Preterm doğum nedeniyle yatırılan bebeklerin 200'üne (%87,3) ilk 24 saat içinde antibiyotik tedavisi uygulanmıştı. 19,2'sinde (n=44) 1-5 gün, %68,1'inde (n=156) >5 gün kullanmıştı. Ampirik antibiyotik kullanım süresi ortalama 6,5 ± 3,4 gün olup, ortancası 7'ydi ve 0 ile 17 gün arasında değişiyordu. En sık kullanılan antibiyotik kombinasyonu ampisilin ve gentamisin'di. ÇDDA bebeklerin 196'sında (%86) ampirik antibiyotik olarak ampisilin ve gentamisin, 1'inde (%0,4) ampisilin, gentamisin ve klaritromisin, 3'ünde (%1,3) ampisilin, gentamisin ve azitromisin, 1'inde (%0,4) ampisilin, sefotaksim ve klaritromisin, 2'sinde (%0,9) ampisilin ve amikasin kullanılmıştı.

Olguların total parenteral beslenme süresi, ortalama 19,5 gün olup 3-188 gün arasında değişmekteydi. ÇDDA bebekler, ortalama 9,9 gün mekanik ventilatör desteği almıştı (min. 0 gün, max. 142 gün). Olguların ortalama 16,3 gün santral kateter ihtiyacı olmuştu (ortancası 13 gün, min. Süre 0 gün, max. Süre 55 gün). Yatışları sırasında GBNS, NEK başta olmak üzere farklı sebeplerle kullanılan toplam antibiyotik süresi ortalaması 36,3 gün (maksimum 470 gün) bulundu. ÇDDA bebeklerin %95,6'sı (n=219) ilk beş gün enteral beslenmişti. Olguların ortalama inotrop ihtiyacı 1,9 gün olup, ortancası 0'du ve 0-99 gün arasında değişmekteydi. Tam enteral beslenmeye ulaşılan gün, ortalama 17,8 gün olup 0-60 gün arasında değişmekteydi.

Tablo 7. GBNS ve NEK'e Neden Olabilen Anneye ve Gebeliğe Ait Özellikler

GBNS ve NEK'e neden olabilen anneye ve gebeliğe ait özellikler	n (%)
Koryoamniyonit	9 (%3,9)
EMR	38 (%16,6)
Çoğul gebelik	34 (%14,8)
Maternal hipertansiyon	86 (%37,6)
Maternal diyabet	27 (%11,8)
Antenatal steroid kullanımı	115 (%63,5)

Tablo 8. GBNS ve NEK'e Neden Olabilen Bebeğe Ait Özellikler

GBNS ve NEK'e neden olabilecek bebeğe ait özellikler	n (%)
Cinsiyet Kız Erkek	 105 (%45,9) 124 (%54,1)
Doğum şekli NSD C/S	 24 (%10,5) 205 (%89,5)
Gestasyonel Yaş (ortalama)* Gestasyonel yaş <28 hafta Gestasyonel yaş 28-31 hafta arası Gestasyonel yaş >31 hafta	29,1 ± 2,7(29 ,22-35) 89 (%38,9) 84 (%36,7) 56 (%24,5)
Doğum ağırlığı*	1098,6 ± 251,3 (1100, 485-1500)
Gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı (SGA)	52 (%22,7)
1.dk APGAR skoru *	5,9 ± 2,0 (6, 1-9)
5.dk APGAR skoru *	7,8 ± 1,5 (8, 2-10)
Polisitemi	4 (%1,7)
Asfiksi	7 (%3,1)
Doğumda CPR (kardiyopulmoner resüsitasyon)	8 (%3,7)
Postnatal steroid kullanımı	41 (%18)
Transfüzyon	104 (%45,4)
Geç başlangıçlı neonatal sepsis	100 (%43,7)
Evre 1 NEK Evre 2A ve üzeri NEK	16 (%7) 15 (%6,6)

*** ortalama±standart sapma (median, minimum-maximum)**

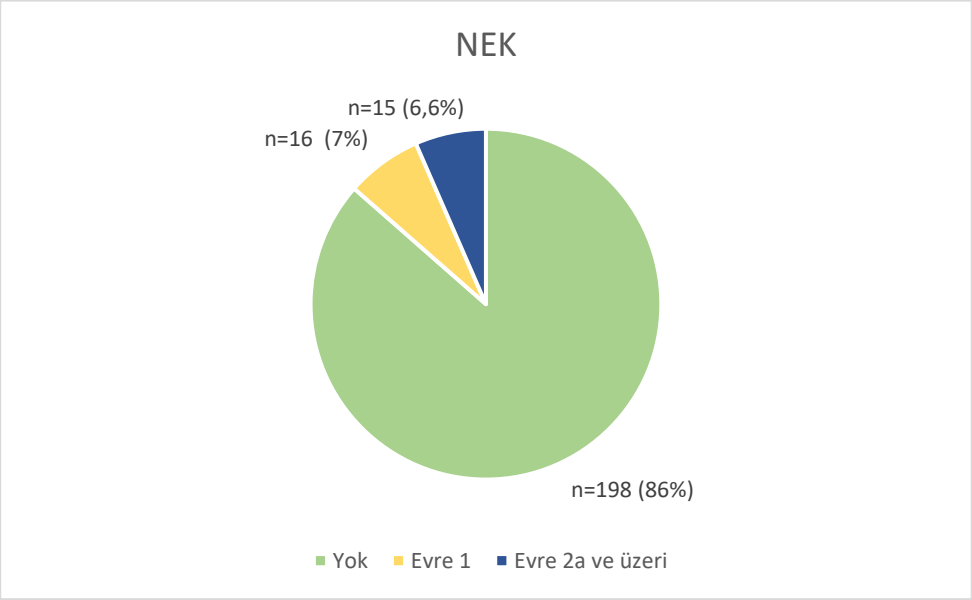
4.2. NEK'i Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Evre 2A ve üzeri NEK gelişen bebeklerin gestasyonel haftası, 1.ve 5.dk Apgar skorları, ilk beş gün enteral beslenme yüzdeleri NEK görülmeyen bebeklere göre anlamlı olarak daha düşüktü. NEK görülen olgularda postnatal steroid kullanımı, transfüzyon oranları, TPN kullanım süresi, mekanik ventilatör desteği alma süresi ve toplam antibiyotik kullanım süresi (DOT) NEK görülmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Evre 2A ve üzeri bebeklerde inotrop desteği ihtiyacı evre 1 NEK görülen ve NEK görülmeyen bebeklere göre anlamlı olarak daha uzundu. Evre 1 NEK görülen olgularda, hastanede yatış süresi ve santral kateter kullanım süresi, NEK görülmeyen ve evre 2A ve üzeri NEK görülen olgulara göre daha uzundu; tam enteral beslenmeye geçiş daha geçti ve EMR oranları daha yüksekti **(Tablo B.1)**.

NEK görülen bebeklerde GBNS oranları, NEK görülmeyen bebeklere göre daha yüksekti. Evre 2A ve üzeri NEK görülen ÇDDA bebeklerde PDA, RDS ve İVK görülme oranları evre 1 NEK görülen ve NEK görülmeyen bebeklere göre daha yüksekti. Evre 1 NEK görülen olgularda ROP görülme oranları daha yüksekti. NEK evrelerini etkileyen faktörlerin karşılaştırılması **Tablo B.1**'de verilmiştir.

NEK risk faktörleri tek değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde, ilk beş gün içinde enteral beslenmenin, gestasyonel yaşın ve 1. ve 5.dk Apgar skorunun artmasının NEK riskini azalttığı saptandı. Koryoamniyonit, EMR, GBNS, PDA, mekanik ventilasyon ihtiyacı, transfüzyon, inotrop kullanımı, postnatal steroid kullanımı, İVK ve tam enteral beslenmenin gecikmesinin ise NEK riskini arttırdığı saptandı.

NEK risk faktörleri çok değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde gestasyonel yaşın artması ve BPD görülmesi NEK riskini düşürürken; GBNS, inotrop kullanımı ve tam enteral beslenmenin gecikmesi NEK riskini artırıyordu. NEK'i etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi **Tablo B.2**'de verilmiştir. NEK tanısı alma durumuna göre yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine ait sonuçlar **Şekil 8**' de sunulmuştur.



Şekil 4. ÇDDA bebeklerin NEK dağılımı

4.3. Geç Neonatal Sepsisi Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

GBNS görülen olgularda NSD ve EMR oranları, postnatal steroid kullanımı, transfüzyon oranları, GBNS görülmeyen olgulara göre daha yüksek; hastanede yatış süresi, mekanik ventilasyon ihtiyacı, santral katater kullanım süresi, inotrop ihtiyacı, TPN kullanım süresi ve toplam antibiyotik kullanım süresi (DOT) daha uzundu ve tam enteral beslenmeye geçiş gecikmişti. GBNS görülen ÇDDA bebeklerin çoğul gebelik oranı, gestasyonel haftası, 1. ve 5.dk Apgar skorları GBNS görülmeyen bebeklere göre daha düşüktü.

GBNS görülen bebeklerde NEK, PDA, RDS, İVK, ROP, BPD oranları GBNS görülmeyen bebeklere göre daha yüksekti. GBNS olan ve olmayan hastalara ait faktörlerin karşılaştırılması **Tablo C.1**'de verilmiştir.

GBNS risk faktörleri tek değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde; gestasyonel yaşın artması, 1.dk ve 5.dk Apgar skorunun artması, C/S ile doğum ve çoğul gebelik varlığının GBNS riskini azalttığı saptandı. Ampirik antibiyotik, inotrop ve postnatal steroid kullanımı, transfüzyon, mekanik ventilasyon ihtiyacının uzaması, TPN kullanımı süresinin artması, tam enteral beslenmenin gecikmesi, hastanede yatış

süresinin uzaması, NEK, PDA, EMR, ROP, İVK, RDS ve BPD varlığının GBNS riskini arttırdığı saptandı.

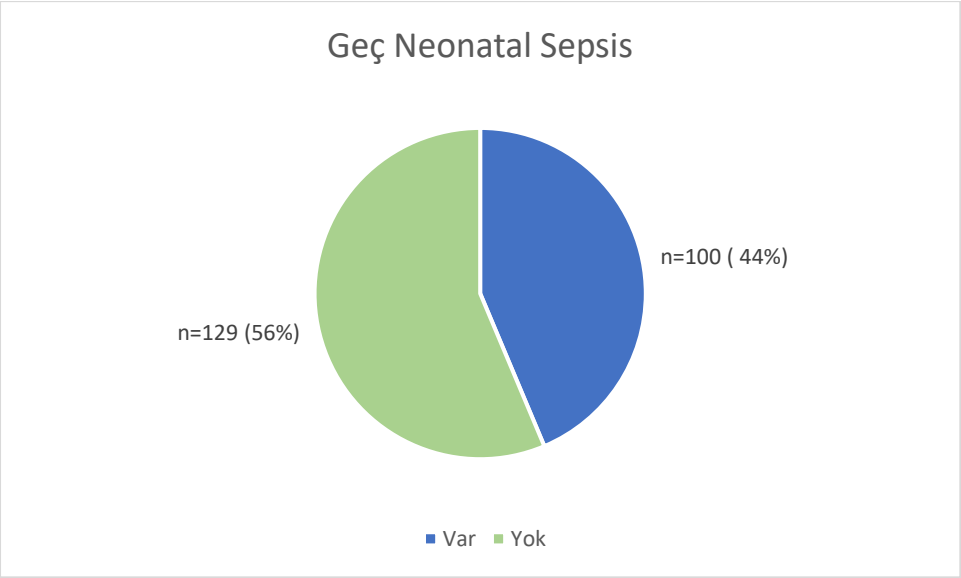
GBNS risk faktörleri çok değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde maternal hipertansiyon ve EMR, TPN kullanımının ve mekanik ventilasyon ihtiyacının uzaması, transfüzyon uygulanmasının GBNS riskini arttırdığı saptanmıştır. GBNS'i etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi **Tablo C.2**'de verilmiştir. GBNS tanısı alma durumuna göre yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine ait sonuçlar **Şekil A**'da verilmiştir.

Tablo 9. GBNS Sınıflandırması

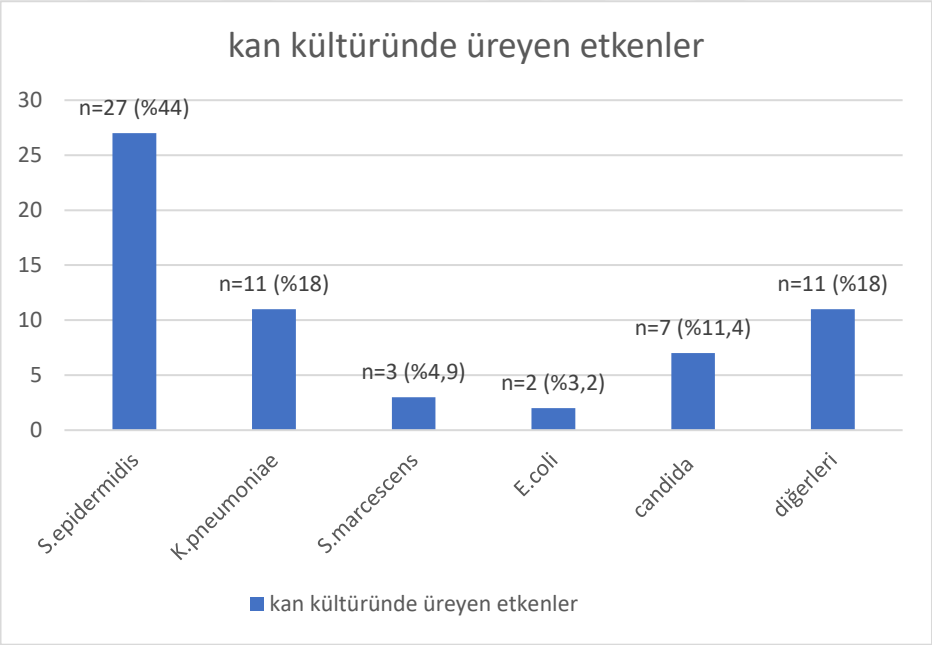
GBNS sınıflandırması ve etkenler	n (%)
Gram (+) GNS Gram (-) GNS	34 (%14,8) 28 (%12,2)
Kültür (+) GNS Kültür (-) GNS	61 (%26,6) 39 (%17)
Mantar Sepsisi	7 (%3,1)
Kan kültürü S. Epidermidis K. pneumoniae Serratia marcescens Candida türleri* E. coli Diğerleri**	 27 (%11,8) 11 (%4,8) 3 (%1,3) 7 (%11,4) 2 (%3,2 21 (%9,2)

**C. parapsilosis, C. albicans, C. glabrata*

***E. fecalis, K. oxytoca, C. freundi, E. cloaca, S. capitis, S. hominis, P. Aeroginosa, S. aureus, E. aerogenes, P. Fluorescens, S. maltophilia*



Şekil 5. ÇDDA bebeklerde GBNS dağılımı



Şekil 6.Kan kültürlerinde üreyen etkenlerin dağılımı

4.4. Ölümü Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Ölüm görülen olguların gestasyonel yaşı, doğum ağırlığı, 1. ve 5.dk Apgar skorları, hastanede yatış süresi, ROP oranları ölüm görülmeyen olgulara göre daha düşüktü. Ölüm görülen bebeklerde transfüzyon oranları, entübasyon süresi, inotrop kullanım süresi, TPN kullanım süresi, toplam antibiyotik kullanım süresi (DOT), GBNS, NEK, PDA, RDS, İVK, ağır BPD oranları ölüm görülmeyen bebeklere göre daha yüksekti. Ölümü etkileyen faktörlerin karşılaştırılması **Tablo D.1**'de verilmiştir.

Ölüm risk faktörleri tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde; PDA, NEK, İVK, GBNS görülmesinin, mekanik ventilasyonun, inotrop ihtiyacının ve TPN kullanımının uzamasının ve transfüzyon uygulanmasının ölüm riskini arttırdığı saptandı. 1.dk ve 5.dk Apgar skorunun, gestasyonel yaşın ve doğum ağırlığının artmasının ölüm riskini azalttığı saptandı. Ölüm risk faktörleri için çok değişkenli regresyon analizi yapıldı fakat oluşan modelin ve değişkenlerin birlikte anlamsız olduğu görüldü. Bu sebeple ölümü etkileyen faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilemedi. Ölümü etkileyen faktörlerin lojistik regresyon ile değerlendirilmesi **Tablo D.2**'de verilmiştir. Ölümü etkileyen faktörlerin tek değişkenli lojistik regresyon analizine ait sonuçları **Şekil B**'de verilmiştir.

4.5. Ampirik Antibiyotik Kullanım Sürelerine Göre Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

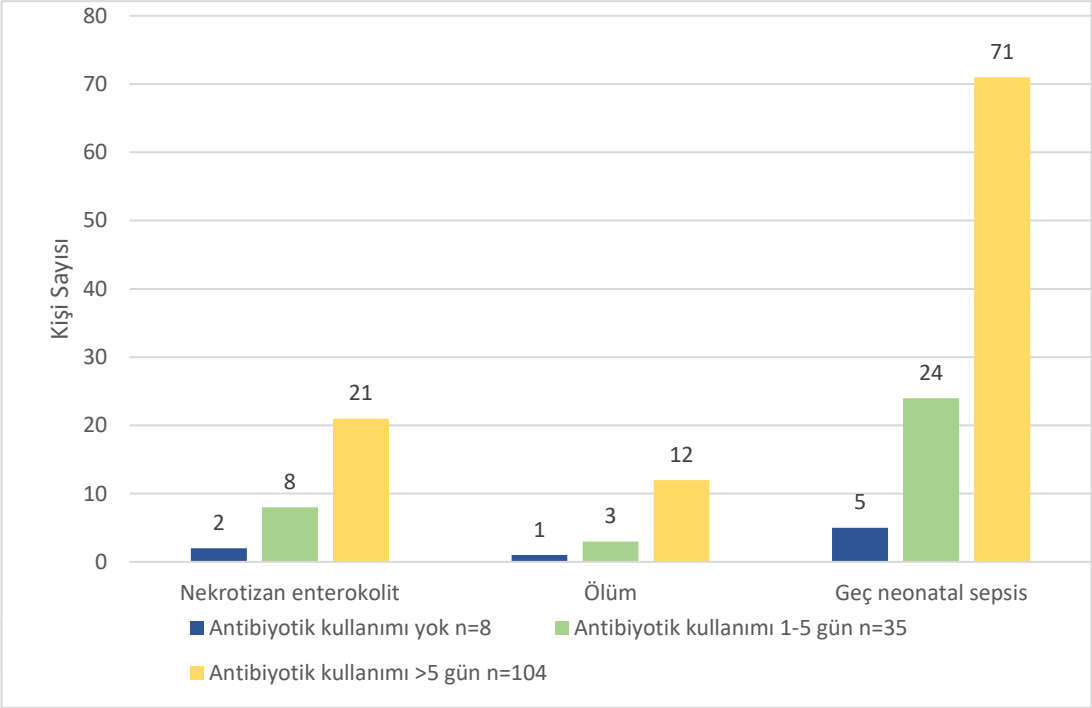
Beş günden uzun süre antibiyotik kullanan ÇDDA bebeklerde EMR, ROP, BPD ve PDA oranları antibiyotik kullanmayan bebeklere göre daha yüksekti. Antibiyotik kullanan olgularda hastanede yatış süresi, entübasyon süresi, santral katater kullanım süresi, TPN kullanım süresi, toplam antibiyotik kullanım süresi (DOT), tam enteral beslenmeye geçiş süresi antibiyotik kullanmayan olgulara göre daha uzundu; transfüzyon, GBNS, RDS oranları daha yüksekti.

Antibiyotik kullanan bebeklerin gestasyonel haftası, 1.dk ve 5. dk APGAR skorları diğer bebeklere göre daha düşüktü. Antibiyotik kullanan ve kullanmayan olgular arasında ölüm ve NEK oranları açısından fark saptanmadı. Hastaların ampirik antibiyotik kullanımlarına göre hastalara ait değişkenlerin karşılaştırılması **Tablo A.2'**

de verilmiştir. Hastaların aldıkları tanılara göre antibiyotik kullanım durumlarının dağılımı **Şekil 7**'de verilmiştir.

Tablo 10. Ampirik Antibiyotik Kullanım Sürelerine Göre Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

	Antibiyotik Kullanım Süresi			
	Kullanılmadı (n=29)	1-5 gün (n=44)	>5 gün (n=156)	p
Ölüm	1 (%6,3)	3 (%6,8)	12 (%7,7)	0,922
Geç neonatal sepsis	**5 (%17,2)**	**24 (%54,5)**	**71 (%45,5)**	**0,005**
PDA	**0 (%0)**	**7 (%17,5)**	**49 (%31,4)**	**0,001**
RDS	**5 (%17,2)**	**39 (%88,6)**	**112 (%71,8)**	**<0,001**
İntraventriküler hemoraji (IVK)	4 (%13,8)	9 (%20,5)	37 (%23,7)	0,479
ROP				
Yok	**19 (%70,4)**	**22 (%51,2)**	**56 (%36,1)**	
Evre 1	**7 (%25,9)**	**7 (%16,)**	**61 (%39,4)**	**0,001**
Evre 2	**1 (%3,7)**	**7 (%16,3)**	**28 (%18,1)**	
Evre 3	**0 (%0)**	**7 (%16,3)**	**10 (%6,5)**	
BPD	**1 (%3,4)**	**24 (%54,5)**	**85 (%54,5)**	**<0,001**
Nekrotizan enterokolit				
Evre 1	1 (%3,4)	6 (%13,6)	9 (%5,8)	0,4
Evre 2A ve üzeri	1 (%3,4)	2 (%4,5)	12 (%7,7)	
Periventriküler lökomalazi (PVL)	0 (%0)	1 (%2,3)	3 (%1,9)	1



Şekil 7. Hastaların aldıkları tanılara göre antibiyotik kullanım durumlarının dağılımı

4.6. Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanım Sürelerinin Karşılaştırılması

Meropenem, vankomisin, teikoplanin, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, flukanozal, amfoterisin b, amikasin, sefotaksim, metronidazol, klindamisin, mikafungin, sefepim ve levofloksasin kullanım süreleri NEK olan olgularda NEK olmayan olgulara göre anlamlı olarak daha uzundu. NEK olan ve olmayan hastaların antibiyotik kullanım süreleri karşılaştırılması **Tablo D.1**'de verilmiştir.

Meropenem, kaspofungin, flukanozol, amfoterisin b, metronidazol, mikafungin, levofloksasin kullanım süreleri ölüm görülen ÇDDA bebeklerde ölüm görülmeyenlere ÇDDA bebeklere göre daha uzundu. Ölüm olan ve olmayan hastaların antibiyotik kullanım süreleri karşılaştırılması **Tablo D.3**'te verilmiştir.

5.TARTIŞMA

Antibiyotikler, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan erken doğmuş bebeklerde en sık kullanılan ilaçlar arasındadır (2-4). Çalışmamızda ÇDDA bebeklerin hastanede yatışları süresince %87'sinin en az bir doz antibiyotik kullandığı saptanmıştır. Antibiyotik uygulanan bebeklerin doğum haftası ve APGAR skoru diğer bebeklere göre daha düşüktür. EMR'si olan bebeklerin daha sık antibiyotik aldığı görülmüştür. Greenwood ve arkadaşlarının 74 bebek ile yaptıkları çalışmada, yaşamlarının ilk haftasında yoğun antibiyotik alan bebekler, daha düşük doğum ağırlığına ve daha düşük gestasyonel yaşa sahiplerdi ve EMR olma olasılıkları daha yüksekti (197).

Antibiyotikler her bebekte doğru endikasyonla (ör: gereksiz profilaksi uygulanmaması), uygun dozda ve sürede uygulanmalıdır. Cotten ve arkadaşlarının 4039 bebeğin dahil edildiği çok merkezli çalışmasında, olguların %96'sının ikili antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edildiği gösterilmiştir. Ampisilin ve gentamisin en sık reçete edilen kombinasyon olmuştur (96). Abdel Ghany ve arkadaşları, 328 bebeğe ampisilin ve gentamisin kombinasyonu uygulandığını bildirmişlerdir. Olguların %80'i ≥5 gün süreyle ilk ampirik antibiyotik tedavisi almıştır (294). Araştırmamızda bebeklerin %86'sında ampirik antibiyotik olarak ampisilin ve gentamisin kullanılmıştır.

Ampirik olarak başlanan tedavinin etken elde edildiğinde daraltılmaması, antibiyotik süresinin önerilenden daha uzun tutulması en sık yapılan yanlışlardır. Araştırmamızda ampirik antibiyotik kullanım süresi 6,5 gün olup 0 ile 17 gün arasında değişmekteydi. Torres ve arkadaşları, ampirik olarak başlanan ilk antibiyotik tedavisinin, %67 oranında, >5 gün devam ettiğini bildirmişlerdir (4). Benzer çalışmalarda ÇDDA bebeklerin %41'inde ampirik antibiyotik tedavisinin 4-7 gün sürdüğü gösterilmiştir (115). Cordero ve arkadaşları, 742 preterm ÇDDA yenidoğanın %60'ının, kültürlerde üreme olmadığı halde, >3 gün süreyle ampirik antibiyotik aldığını bildirmiştir. Ampirik antibiyotik tedavisinin süresini uzatma kararının,

hastalığın ciddiyetine dayalı değil, kurumsal bir karar olduğu sonucuna varmışlardır (295). 2009 yılında yapılan bir çalışmada, başlangıç ampirik antibiyotik tedavisinin medyan süresi 5 gündü. Çalışma grubundaki bebeklerin yarısından fazlasının ≥5 gün süreyle ilk ampirik antibiyotik tedavisi aldığı gösterildi. Kendi merkemizde olguların %19,2'sine 1-5 gün, %68,1'ine 5 günden uzun süre antibiyotik verildiği görülmüştür.

Kuppala ve arkadaşları, doğum ağırlığı ve 5. dakika Apgar skoru düşük olan bebeklerin daha uzun süreyle antibiyotik tedavisi aldıklarını göstermişlerdir. Annede koryoamniyonit varlığı, erken doğum haftası, endotrakeal entübasyon süresi ve sürfaktan kullanımı antibiyotik kullanım süresinde etkili olan faktörler arasındadır (114). Erken membran rüptürü olan bebeklerin de yaşamlarının ilk haftasında, daha uzun süreli antibiyotik kullandıkları gösterilmiştir (197). Maternal hipertansiyon da uzun süreli antibiyotik kullanımı sebepleri arasında yer almaktadır (294). Kanada'da yapılan bir çalışmada, yenidoğan akut fizyoloji skoru (SNAP-II) kötü olan bebeklerin daha uzun süre antibiyotik aldığı gösterilmiştir (115). Çalışmamızda doğum ağırlığı, EMR, APGAR skoru, entübasyon süresi, TPN ve santral venöz kateter kullanım süresi, 5 günden uzun antibiyotik kullanımı ile ilişkili bulunmuştur.

Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yenidoğanlarda, doğum sonrası erken dönemde antibiyotik maruziyeti, mikrobiyota biyoçeşitliliğinin azalmasına ve gastrointestinal sistemin normal kolonizasyonunun gecikmesine yol açabilir (4). Ampirik antibiyotik tedavi süresinde uzamanın NEK, sepsis ve ölüm sıklığını arttırdığına dair endişeler mevcuttur. Başlangıçta sepsis düşünülmeyen, risk nedeni ile antibiyotik başlanan ÇDDA 365 bebekte yapılan başka bir çalışmada ise antibiyotik tedavisinin 5 günün üzerinde verilmesi, geç başlangıçlı sepsis, NEK ve ölüm oranında artış ile ilişkili bulunmuştur (4). Raba ve arkadaşlarının vaka kontrol çalışmasında ampirik antibiyotiğe maruz kalma ve süresi, NEK gelişimi ilişkili bulunmuştur (296). Avustralya'da yapılan bir çalışmada, tek değişkenli analizde ≥4 gün ampirik antibiyotik tedavisi alanlarda NEK ve ölüm oranlarının arttığı gösterilmiştir. Ancak, çoklu regresyon analizi ile karıştırıcı faktörler (gebelik ve IUGR) için düzeltme yapıldıktan sonra çıkan sonucun anlamlı olmadığı gösterilmiştir (6). 2011'de yayınlanan bir çalışmada, başlangıç ampirik antibiyotik tedavisinin 5 günden uzun sürmesinin NEK veya ölüm riskini 2 kat arttırdığı bildirilmiştir (114). Hindistan'da 515 erken doğmuş yenidoğanda yapılan randomize kontrollü çalışmada, NEK'in, müdahale grubunda (5 gün ampirik intravenöz antibiyotik alan grup) kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir

(297). Şili'de yapılan bir çalışmada, uzun süreli başlangıç ampirik antibiyotik tedavisinin NEK riskini arttırdığı ancak ölüm üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (4). Rina ve arkadaşlarının 7901 ÇDDA ve ADDA bebekten oluşan 13 çalışmaya dayanan meta-analiz çalışması, ≥5 gün ampirik antibiyotik kullanımının artan NEK riski ile ilişkili olduğuna dair kanıtları desteklemektedir. Bu ilişki, karıştırıcı faktörler için düzenleme yapıldıktan sonra da anlamlı bulunmuştur. Genel havuzlanmış odds ratio (OR), hassas analizde önemli ölçüde etkilenmemiş ve bu yöndeki bulguları desteklemiştir (287). Çalışmamızda ampirik antibiyotik kullanımı ile NEK görülme sıklığı ve ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastanede yatış sırasında farklı antibiyotiklere maruziyet, NEK ve diğer olumsuz sonuçlarla İlişkili olabilir. Ampirik antibiyotik dışında kullanılan diğer antibiyotiklerin ve çeşitlerinin, NEK gelişimiyle ilişkisini araştıran kısıtlı sayıda yayın mevcuttur. Raba ve arkadaşlarının çalışmasında gentamisin ve meropenem kullanımı NEK gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (296). Başka bir değerlendirmede ampisilin, gentamisin, vankomisin, klindamisin ve sefotaksim tedavisi alan yenidoğanlarda NEK insidansında bir artış gözlenmediği bildirilmiştir (286). Çalışmamızda meropenem, pipearasilin-tazobaktam, glikopeptidler ve antifungallerin NEK olanlarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha sık ve uzun süreli kullanıldığı saptanmıştır. Ek olarak kullanılan tüm antibiyotiklerin sürelerinin toplanmasıyla elde edilen DOT değerinin NEK'li olgularda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Antibiyotiklerin mi NEK riskini arttırdığı yoksa NEK tanısından dolayı mı antibiyotik verildiği konusunda sonuç elde etmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Antibiyotik-NEK ilişkisini değerlendirirken NEK gelişen bir bebekte NEK gelişene kadar ki süreçte kullanılan antibiyotikleri ve sürelerini değerlendirmek daha güvenilir sonuçlar verecektir (335, 265).

Birçok çalışmada başlangıç ampirik antibiyotik tedavisinin >5 gün sürmesi ile GBNS arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (4, 6, 114, 294). Cotten ve arkadaşlarının çalışmasında hem ≥4 gün hem de ≥5 günlük başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi, koagülaz negatif Stafilokok dışındaki organizmaların neden olduğu GBNS veya ölüm riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (96). Çalışmamızda GBNS risk faktörleri tek değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde antibiyotik kullanımının GBNS riskini

arttırdığı saptanmıştır. Ancak çok değişkenli lojistik regresyon analizinde antibiyotik kullanımı ile GBNS arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Araştırmacılar, hastanede yatan bebeklerde çeşitli skorlamalar ile prognoz ilişkisini hesaplamayı denemişlerdir. Cantey ve arkadaşları gebelik yaşı ≤32 hafta olan 374 ÇDDA bebek ile yaptıkları prospektif kohort çalışmasında YYBÜ taburculuğuna kadar sağkalımı öngören, hastalığın ciddiyetinin doğru bir ölçüsü olan CRIB II (Clinical Risk Index for Babies) skorunu kullanmışlardır (113). CRIB II skoru kontrol edildikten sonra, antibiyotik tedavisinin her günü GBNS, NEK veya 14 günden sonra ortaya çıkan ölüm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Her ek antibiyotik tedavi günü, GBNS, NEK veya ölüm riskinde %24'lük bir artışa neden olmuştur (113). Yenidoğan Akut Fizyolojisi Skoru (SNAP-II), yoğun bakım yatışının ilk 12 saatindeki fizyolojik düzensizlikleri yakalar ve yenidoğan hastalık şiddetinin doğrulanmış bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir (115). Shah ve arkadaşları, gebelik yaşı <28 hafta olan 216 yenidoğanda CRIB skorunu kullanmışlardır (6). Çalışmamızda SNAP-II, CRIB II gibi skorlamaları hesaplamak için yeterli veriye ulaşamadık (kan gazı parametreleri, Fio2 oranları, PaO2/FiO2 oranları). Bu durum çalışmamızın kısıtlı yanlarından birini oluşturmaktadır.

Yenidoğanda 5 günden uzun antibiyotik kullanımı, daha kısa antibiyotik sürelerine göre BPD, PDA ve ROP 'un artan oranlarıyla da ilişkilendirilmiştir (115). Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin, sistemik inflamasyonun düzenlenmesi yoluyla PVL, ROP, BPD ve NEK dahil olmak üzere önemli neonatal morbiditelerin gelişiminde kritik bir rol oynadığı öne sürülmüştür (115). Benzer şekilde, çalışmalar ÇDDA bebeklerde mikrobiatada çeşitlilik kaybı ve artan proteobakteri bolluğunu BPD riski ile ilişkilendirmiştir (298). Çalışmamızda RDS ve BPD'li bebeklerde antibiyotik kullanım oranı olmayanlara göre daha yüksekti. PDA görülme sıklığı ise >5 gün antibiyotik kullanılan bebeklerde antibiyotik almayanlara oranla daha fazla bulundu. İVK ve PVL görülme oranlarında fark bulunmazken, >5 gün antibiyotik kullananlarda ROP gelişimi daha yüksekti.

Nekrotizan enterokolit (NEK), çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların %5-15'sini etkiler ve erken doğmuş yenidoğanlarda gastrointestinal hastalığa bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (217, 299-301). Çalışmamızda literatürdeki

çalışmalara benzer şekilde, NEK insidansı evre 1 için %7, evre 2A ve üzeri için %6,6 olarak saptanmıştır.

Yenidoğan sepsisi, hem zamanında hem de erken doğmuş bebekler için potansiyel olarak ölümcül bir tehdit oluşturmaktadır. Sepsis, dünya çapında 1000 canlı doğumda 4 ila 22 yenidoğanı etkilemektedir (10-12). Yapılan çalışmalar prematüre bebeklerde GBNS insidansının %20-30 arasında olduğunu göstermiştir (217, 299-305). Çalışmamızda olguların %43,7'sinde GBNS, %26,6'sında ise kültürle kanıtlanmış GBNS saptandı. Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarıyla benzerdir.

ÇDDA bebeklerin mortalite oranları normal bebeklere göre daha yüksektir. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu bebeklerde mortalite oranları %16,5-30 arasında bildirilmiştir (306, 307). Çalışmamızda ÇDDA bebeklerde genel mortalite oranı %7 saptanmıştır. ÇDDA bebeklerdeki mortalite oranımız literatüre göre oldukça düşüktür.

Kortikosteroidler, BPD adayı ve BPD tanılı hastalarda en sık kullanılan, üzerinde en çok çalışılan, ancak hala standart bir kullanım rehberi bulunmayan ilaçlardır. Bu gruptaki ilaçlar uzun dönemde iyi bilinen olumsuz nörolojik ve pulmoner yan etkilerine karşın, akciğer hasarı nedeniyle mekanik ventilatörden ayrılamayan prematüre bebeklerin ekstübasyonu için bilinen en etkili ilaçlardır (291). Stoll ve arkadaşlarının ÇDDA bebeklerde postnatal deksametazon kullanımı ile sepsis arasındaki ilişkiyi araştırdıkları prospektif çalışmada deksametazon tedavisi alan bebeklerde, deksametazon tedavisi sırasında plasebo alanlara göre bakteriyemi veya menenjit gelişme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (31). Çalışmamızda ise tek değişkenli regresyon analizi ile postnatal steroid kullanımının GBNS ve NEK riskini arttırdığı saptandı. Literatürde postnatal steroid kullanımı ile NEK ve GBNS arasındaki ilişkiyi araştıran başka çalışma yoktur. Bu da çalışmamızın özgün yanlarından birini oluşturmaktadır.

Antibiyotikler hayat kurtarıcı ve bakteriyel sepsisi kontrol etmek için gerekli olsa da uygunsuz veya aşırı antibiyotik kullanımı potansiyel olarak endemik veya salgın enfeksiyonlarla bağlantılı çok dirençli organizmaların ortaya çıkması, artan invaziv kandidiyazis oranları, NEK, geç başlangıçlı sepsis veya ölüm gibi ciddi olumsuz sonuçlara yol açabilir (5). YYBÜ'ye kabul edilen prematüre bebeklerin

çoğuna, postnatal ilk üç günde kültür sonuçları bilinmeden ampirik antibiyotik başlanır. Bunun nedeni bağışıklık sistemleri yeterince olgunlaşmamış olan prematüre bebeklerin, enfeksiyonlar açısından artmış riske sahip olmalarıdır. Kılavuzlarda neonatal sepsiste tedavi süresine yönelik öneriler bulunurken, prematüre bebeklere başlanan ampirik antibiyotik tedavi süresi ile ilgili net öneriler bulunmamaktadır. Ampirik antibiyotik tedavi süresi merkezler arasında farklılıklar göstermekle birlikte çoğu merkezde, kültürler negatif sonuçlandıktan sonra bir süre daha tedaviye devam edilmektedir. Bizim çalışmamızda her ne kadar ampirik antibiyotik kullanımı ile NEK ve ölüm arasında anlamlı bir ilişki saptanmasa da ampirik antibiyotik kullanımın GBNS riskini arttırdığı saptanmıştır. Sonuçlar gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmasının önemini vurgulamaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya katılan 196 (%86) hastada ampirik antibiyotik olarak ampisilin ve gentamisin kullanılmıştır.

2. ÇDDA bebeklerin %43,7'sinde GBNS, %26,6'sında ise kültürle kanıtlanmış GBNS saptanmıştır

3. ÇDDA bebeklerde NEK görülme sıklığı evre 1 için %7, evre 2A ve üzeri için %6,6'dır.

4. ÇDDA bebeklerde ampirik antibiyotik kullanım oranı %87,3 bulunmuştur.

5. ÇDDA bebeklerin ortalama ampirik antibiyotik kullanım süreleri 6,5 ± 3,4'tür (ortancası 7 olup, 0 ile 17 gün arasında değişmektedir).

6. Antibiyotik kullanım süresine bakıldığında olguların %68,1'inde 5 günden fazla antibiyotik maruziyeti olduğu görülmüştür

7. Erken membran rüptürü (EMR)'si olan bebeklerde >5 gün antibiyotik kullanımı EMR'si olmayanlara göre göre daha fazladır

8. Antibiyotik kullanılan bebeklerde, transfüzyon ihtiyacının daha fazla; hastanede yatış, entübasyon, santral katater kullanımı ve total parentaeral beslenme (TPN) sürelerinin daha uzun olduğu gözlenmiştir

9. Tam enteral beslenmeye geçiş, antibiyotik kullanılmayan hastalarda diğer hastalara kıyasla anlamlı derecede daha erken olmuştur ($p<0,001$).

10. Nekrotizan enterolit (NEK) gelişen bebeklerin DOT (Days of therapy, toplam antibiyotik kullanım süresi) oranı NEK görülmeyen bebeklere kıyasla daha yüksektir.

11. Tek değişkenli regresyon analizinde antibiyotik kullanımının GBNS riskini arttırdığı saptanmıştır (OR:4,34, %95 GA). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise antibiyotik kullanımı ile GBNS arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

12. Ampirik antibiyotik kullanımı ile NEK görülme sıklığı ve ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

13. Meropenem, pipearasilin-tazobaktam, glikopeptidler ve antifungallerin NEK olanlarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha sık ve uzun süreli kullanıldığı saptanmıştır.

14. Antibiyotik kullanımının >5 gün olduğu bebeklerde ROP gelişimi antibiyotik almayan bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur (p=0,001).

15. >5 gün antibiyotik kullanan hastalarda BPD sıklığı kullanmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (p<0,001).

16. Tek değişkenli regresyon analizinde postnatal steroid kullanımının GBNS ve NEK riskini arttırdığı saptanmıştır (OR:9,11, OR:4,64).

17. ÇDDA bebeklerde genel mortalite oranı %7 saptanmıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Fjalstad JW, Esaiassen E, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. J Antimicrob Chemother. 2018;73(3):569-80.
2. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. Pediatrics. 2006;117(6):1979-87.
3. Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin Jr DK, Smith PB. Medication use in the neonatal intensive care unit. American journal of perinatology. 2014;31(09):811-22.
4. Torres D, Muñoz T, Bancalari A, Manríquez C. [Prolonged initial empirical antibiotic treatment and the risk of morbidity and mortality in very low birthweight infants]. Rev Chil Pediatr. 2018;89(5):600-5.
5. Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. JAMA pediatrics. 2016;170(12):1181-7.
6. Shah P, Nathan E, Doherty D, Patole S. Prolonged exposure to antibiotics and its associations in extremely preterm neonates-the Western Australian experience. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2013;26(17):1710-4.
7. Stapleton PJ, Murphy M, McCallion N, Brennan M, Cunney R, Drew RJ. Outbreaks of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonatal intensive care units: a systematic review. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2016;101(1):72-8.
8. Pamer EG. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. Science. 2016;352(6285):535-8.
9. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi. Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(Supp: 1):88-100.

10. Dong Y, Glaser K, Speer CP. Late-onset sepsis caused by Gram-negative bacteria in very low birth weight infants: a systematic review. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019;17(3):177-88.

11. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. Adv Neonatal Care. 2021;21(1):49-60.

12. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017;390(10104):1770-80.

13. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at ≥35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics. 2018;142(6).

14. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at ≤34 6/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics. 2018;142(6).

15. Arısoy ES. Yenidoğan sepsisi: Tanı ve tedavi yaklaşımları.

16. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: an overview. Microbial pathogenesis. 2017;107:234-42.

17. Li X, Ding X, Shi P, Zhu Y, Huang Y, Li Q, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. Medicine. 2019;98(12).

18. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal sepsis. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2021.

19. Tsai M-H, Wu IH, Lee C-W, Chu S-M, Lien R, Huang H-R, et al. Neonatal gram-negative bacillary late-onset sepsis: a case-control-control study on a prospectively collected database of 5,233 admissions. American journal of infection control. 2016;44(2):146-53.

20. Shehab El-Din EMR, El-Sokkary MMA, Bassiouny MR, Hassan R. Epidemiology of neonatal sepsis and implicated pathogens: a study from Egypt. BioMed research international. 2015;2015.

21. Aldemir E, Kavuncuoğlu S, Türel Ö. Yenidoğan Sepsis Epidemiyolojisi: Etken Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Cocuk Enfeksiyon Dergisi. 2019;13(4):199-205.

22. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. The lancet. 2010;375(9730):1969-87.

23. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2020;54(2):142-58.

24. 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. Bulletin of the World Health Organization. 2014;93:19-28.

25. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Team LNSS. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? The lancet. 2005;365(9462):891-900.

26. Nizet V, Klein J. Bacterial sepsis and meningitis. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 2014;8:217-71.

27. Satar M, Özlü F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. The Turkish journal of pediatrics. 2012;54(5):449.

28. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2015;100(3):F257-F63.

29. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. The Lancet Respiratory Medicine. 2018;6(3):223-30.

30. Günder S. Sepsis tanısı alan preterm ve term yenidoğanlarda mikro CRP ve delta nötrofil indeksinin tanısal değeri. 2021.

31. Stoll BJ, Temprosa M, Tyson JE, Papile L-A, Wright LL, Bauer CR, et al. Dexamethasone therapy increases infection in very low birth weight infants. Pediatrics. 1999;104(5):e63-e.

32. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics. 2006;117(2):e137-e42.

33. Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2006;91(1):F72-F4.

34. Stronati M, Borghesi A. Neonatal Bacterial and Fungal Infections. Neonatology: Springer; 2012. p. 905-30.

35. Breeze A. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. BMJ Publishing Group; 2007.

36. Afonso EDP, Blot S. Effect of gestational age on the epidemiology of late-onset sepsis in neonatal intensive care units-a review. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2017;15(10):917-24.

37. Polin RA, Fetus Co, Newborn, Papile L-A, Baley JE, Bhutani VK, et al. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics. 2012;129(5):1006-15.

38. 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(5):e1155-e63.

39. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. 2010.

40. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics. 2011;127(5):817-26.

41. Alp F, Findik D, Dagi HT, Arslan U, Pekin AT, Yilmaz SA. Screening and genotyping of group B streptococcus in pregnant and non-pregnant women in Turkey. The Journal of Infection in Developing Countries. 2016;10(03):222-6.

42. Adatara P, Afaya A, Salia SM, Afaya RA, Konlan KD, Agyabeng-Fandoh E, et al. Risk factors associated with neonatal sepsis: a case study at a specialist hospital in Ghana. The Scientific World Journal. 2019;2019.

43. 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(2):285-91.

44. Blanchard AC, Quach C, Autmizguine J. Staphylococcal infections in infats: updates and current challenges. Clinics in perinatology. 2015;42(1):119-32, ix.

45. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2011;96(1):F9-F14.

46. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. Virulence. 2014;5(1):170-8.

47. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. Clinical microbiology reviews. 2014;27(1):21-47.

48. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. The Journal of pediatrics. 2013;162(6):1120-4. e1.

49. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksal N, Celebi S, Hacımustafaoglu M. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: Coagulase-negative S taphylococcus as the predominant pathogen. Pediatrics International. 2014;56(1):60-6.

50. Özdemir AA, Elgörmüş Y. Retrospective evaluation of the cases with neonatal sepsis and antibiotic resistance of the causing microorganisms. Şişli Etfal Tıp Bülteni. 2016;50:319-24.

51. Bülbül A, Taşdemir M, Pullu M, Okan F, Bülbül L, Nuhoğlu A. Nosocomial infection in the neonatal intensive care unit. The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital. 2009;43(1):27-32.

52. Modlin JF. Treatment of neonatal enterovirus infections. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2016;5(1):63-4.

53. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. Textbook of pediatrics. 2007:794-811.

54. Cohen-Wolkowiez M, Benjamin DK, Jr., Capparelli E. Immunotherapy in neonatal sepsis: advances in treatment and prophylaxis. Curr Opin Pediatr. 2009;21(2):177-81.

55. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. Journal of tropical pediatrics. 2015;61(1):1-13.

56. Berlak N, Shany E, Ben-Shimol S, Chertok IA, Goldinger G, Greenberg D, et al. Late onset sepsis: comparison between coagulase-negative staphylococci and other bacteria in the neonatal intensive care unit. Infectious Diseases. 2018;50(10):764-70.

57. Korir ML, Manning SD, Davies HD. Intrinsic Maturational Neonatal Immune Deficiencies and Susceptibility to Group B Streptococcus Infection. Clin Microbiol Rev. 2017;30(4):973-89.

58. Zhang X, Zhivaki D, Lo-Man R. Unique aspects of the perinatal immune system. Nature Reviews Immunology. 2017;17(8):495-507.

59. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. PLoS medicine. 2010;7(3):e1000213.

60. Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, Remington JS, Klein JO. Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant: Elsevier Health Sciences; 2015.

61. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and late infections in newborns: where do we stand? A review. Pediatrics & Neonatology. 2016;57(4):265-73.

62. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. The Pediatric Infectious Disease Journal. 1983;2(2):171.

63. Edwards MS. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. UpToDate, Waltham, MA Accessed. 2019;7(1):19.

64. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatric Clinics. 2004;51(4):939-59.

65. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. The Pediatric infectious disease journal. 2012;31(1):16-9.

66. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2018;31(12):1646-59.

67. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin Jr DK, Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. The Pediatric infectious disease journal. 2012;31(8):799.

68. Akkeçeci NS, Seğmen B, Yurttutan S, ACIPAYAM C, Dinçer Z, Öksüz G. Yenidoğan sepsisinde tam kan sayımı parametrelerinin tanısal değeri. Dicle Tıp Dergisi. 2019;46(1):149-58.

69. Yorulmaz A, Yücel M, Sadiye S. Yenidoğan sepsis olgularında hematolojik parametrelerin tanısal değeri. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2018;10(3):252-62.

70. Ismail AQT, Gandhi A. Using CRP in neonatal practice. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2015;28(1):3-6.

71. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas A-M. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis–a systematic review. Infectious diseases. 2015;47(3):117-24.

72. Abdollahi A, Shoar S, Nayyeri F, Shariat M. Diagnostic value of simultaneous measurement of procalcitonin, interleukin-6 and hs-CRP in prediction of early-onset neonatal sepsis. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 2012;4(1).

73. Ershad M, Mostafa A, Dela Cruz M, Vearrier D. Neonatal sepsis. Current emergency and hospital medicine reports. 2019;7(3):83-90.

74. 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 infectious diseases. 2017;17(1):1-12.

75. Bengnér J, Quttineh M, Gäddlin P-O, Salomonsson K, Faresjö M. Serum amyloid A–A prime candidate for identification of neonatal sepsis. Clinical Immunology. 2021;229:108787.

76. Kumar N, Dayal R, Singh P, Pathak S, Pooniya V, Goyal A, et al. A comparative evaluation of presepsin with procalcitonin and CRP in diagnosing neonatal sepsis. The Indian Journal of Pediatrics. 2019;86(2):177-9.

77. Davis J, Christie S, Fairley D, Coyle P, Tubman R, Shields MD. Performance of a Novel Molecular Method in the Diagnosis of Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants. Plos one. 2015;10(8):e0136472.

78. Mikhael M, Brown LS, Rosenfeld CR. Serial neutrophil values facilitate predicting the absence of neonatal early-onset sepsis. The Journal of pediatrics. 2014;164(3):522-8. e3.

79. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. Jornal de pediatria. 2020;96:80-6.

80. Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, Cichero P, Burioni R, Clementi M. The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. Clinical microbiology reviews. 2010;23(1):235-51.

81. Annagür A. Örs R. Yenidoğan sepsisi Selçuk Pediatri. 2013;1(1):1-11.

82. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine e-book: diseases of the fetus and infant: Elsevier Health Sciences; 2014.

83. Walker O, Kenny CB, Goel N. Neonatal sepsis. Paediatrics and Child Health. 2019;29(6):263-8.

84. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. Journal of Infection. 2014;68:S24-S32.

85. Pammi M, Edwards MS. Treatment and prevention of bacterial sepsis in the preterm infant< 34 weeks gestation. UpToDate. 2020.

86. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates (Reviews). Cochrane Database Syst Rev. 2015;3.

87. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2015(3):Cd004205.

88. Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. American journal of perinatology. 2013;30(02):131-42.

89. Aradhya AS, Sundaram V, Kumar P, Ganapathy SM, Jain A, Rawat A. Double volume exchange transfusion in severe neonatal sepsis. The Indian Journal of Pediatrics. 2016;83(2):107-13.

90. Uslu S, Can E, Bolat F, Cömert S, Nuhoğlu A. Yenidoğan döneminde nozokomiyal sepsis ve kontrol stratejileri. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni. 2010;44(2):45-51.

91. Polin RA, Denson S, Brady MT, Papile L-A, Baley JE, Carlo WA, et al. Strategies for prevention of health care–associated infections in the NICU. Pediatrics. 2012;129(4):e1085-e93.

92. Popescu CR, Cavanagh MM, Tembo B, Chiume M, Lufesi N, Goldfarb DM, et al. Neonatal sepsis in low-income countries: epidemiology, diagnosis and prevention. Expert review of anti-infective therapy. 2020;18(5):443-52.

93. Cotten CM. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. Current opinion in pediatrics. 2016;28(2):141.

94. Flannery DD, Horbar JD, editors. Metrics of neonatal antibiotic use. Seminars in Perinatology; 2020: Elsevier.

95. Grohskopf LA, Huskins WC, Sinkowitz-Cochran RL, Levine GL, Goldmann DA, Jarvis WR. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. The Pediatric infectious disease journal. 2005;24(9):766-73.

96. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2009;123(1):58-66.

97. Mukhopadhyay S, Eichenwald EC, Puopolo KM. Neonatal early-onset sepsis evaluations among well-appearing infants: projected impact of changes in CDC GBS guidelines. Journal of Perinatology. 2013;33(3):198-205.

98. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. Jama. 2015;314(10):1039-51.

99. Cuenca AG, Wynn JL, Moldawer LL, Levy O. Role of innate immunity in neonatal infection. American journal of perinatology. 2013;30(02):105-12.

100. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. Clinics in perinatology. 2010;37(2):439-79.

101. Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study. The Pediatric infectious disease journal. 2015;34(3):267-72.

102. Ray KN, Lorch SA. Hospitalization of early preterm, late preterm, and term infants during the first year of life by gestational age. Hospital Pediatrics. 2013;3(3):194-203.

103. Yakub SY, Constance JE, Stockmann C, Linakis M, Campbell SC, Sherwin CM, et al. Epidemiological Evaluation of Blood Culture Patterns among Neonates Receiving Vancomycin. Indian J Microbiol. 2014;54(4):389-95.

104. Leroux S, Zhao W, Bétrémieux P, Pladys P, Saliba E, Jacqz-Aigrain E. Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics in neonates should be evidence-based: a French national survey. Arch Dis Child. 2015;100(4):394-8.

105. Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas GV, Bennett MV, Gould JB. Neonatal intensive care unit antibiotic use. Pediatrics. 2015;135(5):826-33.

106. Andersson P, Beckingham W, Gorrie CL, Kennedy K, Daveson K, Ballard SA, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) outbreak in a neonatal intensive care unit and special care nursery at a tertiary-care hospital in Australia-A retrospective case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol. 2019;40(5):551-8.

107. Cadot L, Bruguière H, Jumas-Bilak E, Didelot MN, Masnou A, de Barry G, et al. Extended spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae outbreak reveals incubators as pathogen reservoir in neonatal care center. Eur J Pediatr. 2019;178(4):505-13.

108. Novitsky A, Tuttle D, Locke RG, Saiman L, Mackley A, Paul DA. Prolonged early antibiotic use and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. American journal of perinatology. 2015;32(01):043-8.

109. Ramirez CB, Cantey JB. Antibiotic Resistance in the Neonatal Intensive Care Unit. Neoreviews. 2019;20(3):e135-e44.

110. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. Science. 1992;257(5073):1064-73.

111. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. Science. 2012;336(6086):1268-73.

112. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006;118(2):511-21.

113. Cantey JB, Huffman LW, Subramanian A, Marshall AS, Ballard AR, Lefevre C, et al. Antibiotic Exposure and Risk for Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants. J Pediatr. 2017;181:289-93.e1.

114. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. J Pediatr. 2011;159(5):720-5.

115. Ting JY, Roberts A, Sherlock R, Ojah C, Cieslak Z, Dunn M, et al. Duration of Initial Empirical Antibiotic Therapy and Outcomes in Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics. 2019;143(3).

116. Deshmukh HS, Liu Y, Menkiti OR, Mei J, Dai N, O'Leary CE, et al. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to Escherichia coli K1 sepsis in neonatal mice. Nat Med. 2014;20(5):524-30.

117. Mukhopadhyay S, Lieberman ES, Puopolo KM, Riley LE, Johnson LC. Effect of early-onset sepsis evaluations on in-hospital breastfeeding practices among asymptomatic term neonates. Hosp Pediatr. 2015;5(4):203-10.

118. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. Pediatrics. 2015;135(4):617-26.

119. Thanabalasuriar A, Kubes P. Neonates, antibiotics and the microbiome. Nat Med. 2014;20(5):469-70.

120. 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(1):67-74.

121. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK, Jr. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. Pediatrics. 2006;118(2):717-22.

122. Flannery DD, Puopolo KM. Neonatal antibiotic use: what are we doing and where shall we go? Neoreviews. 2018;19(9):e516-e25.

123. Cantey JB, Baird SD. Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. Pediatrics. 2017;140(4).

124. Cantey JB, Patel SJ. Antimicrobial stewardship in the NICU. Infect Dis Clin North Am. 2014;28(2):247-61.

125. Patel SJ, Saiman L. Principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit. Semin Perinatol. 2012;36(6):431-6.

126. Ramasethu J, Kawakita T. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(5):278-83.

127. Schulman J, Profit J, Lee HC, Dueñas G, Bennett MV, Parucha J, et al. Variations in Neonatal Antibiotic Use. Pediatrics. 2018;142(3).

128. Flannery DD, Ross RK, Mukhopadhyay S, Tribble AC, Puopolo KM, Gerber JS. Temporal Trends and Center Variation in Early Antibiotic Use Among Premature Infants. JAMA Netw Open. 2018;1(1):e180164.

129. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Executive Summary: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016;62(10):1197-202.

130. Fridkin SK, Srinivasan A. Implementing a strategy for monitoring inpatient antimicrobial use among hospitals in the United States. Clin Infect Dis. 2014;58(3):401-6.

131. Al-Hasan MN, Winders HR, Bookstaver PB, Justo JA. Direct Measurement of Performance: A New Era in Antimicrobial Stewardship. Antibiotics (Basel). 2019;8(3).

132. Stanic Benic M, Milanic R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. J Antimicrob Chemother. 2018;73(suppl_6):vi50-vi8.

133. Morris AM. Antimicrobial stewardship programs: appropriate measures and metrics to study their impact. Current treatment options in infectious diseases. 2014;6(2):101-12.

134. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clinical microbiology reviews. 2005;18(4):638-56.

135. Gerber JS, Hersh AL, Kronman MP, Newland JG, Ross RK, Metjian TA. Development and application of an antibiotic spectrum index for benchmarking antibiotic selection patterns across hospitals. infection control & hospital epidemiology. 2017;38(8):993-7.

136. Oz T, Guvenek A, Yildiz S, Karaboga E, Tamer YT, Mumcuyan N, et al. Strength of selection pressure is an important parameter contributing to the complexity of antibiotic resistance evolution. Molecular biology and evolution. 2014;31(9):2387-401.

137. van Santen KL, Edwards JR, Webb AK, Pollack LA, O'Leary E, Neuhauser MM, et al. The standardized antimicrobial administration ratio: a new metric for measuring and comparing antibiotic use. Clinical Infectious Diseases. 2018;67(2):179-85.

138. Cantey JB, Vora N, Sunkara M. Prevalence, Characteristics, and Perception of Nursery Antibiotic Stewardship Coverage in the United States. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017;6(3):e30-e5.

139. Fricke WF. The more the merrier? Reduced fecal microbiota diversity in preterm infants treated with antibiotics. The Journal of Pediatrics. 2014;165(1):8-10.

140. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. Front Pediatr. 2015;3:17.

141. Berrington JE, Stewart CJ, Cummings SP, Embleton ND. The neonatal bowel microbiome in health and infection. Current opinion in infectious diseases. 2014;27(3):236-43.

142. Putignani L, Del Chierico F, Petrucca A, Vernocchi P, Dallapiccola B. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. Pediatric research. 2014;76(1):2-10.

143. Vael C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. Current opinion in pediatrics. 2009;21(6):794-800.

144. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. Acta paediatrica. 2003;92:48-55.

145. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO reports. 2006;7(7):688-93.

146. Shanahan F. The host–microbe interface within the gut. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2002;16(6):915-31.

147. Xu J, Gordon JI. Honor thy symbionts. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003;100(18):10452-9.

148. Cebra JJ. Influences of microbiota on intestinal immune system development. The American journal of clinical nutrition. 1999;69(5):1046s-51s.

149. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. Science translational medicine. 2014;6(237):237ra65-ra65.

150. Tirone C, Pezza L, Paladini A, Tana M, Aurilia C, Lio A, et al. Gut and lung microbiota in preterm infants: immunological modulation and implication in neonatal outcomes. Frontiers in immunology. 2019;10:2910.

151. Collado M, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human Gut Colonisation May be Initiated. Utero; 2016.

152. Dong X-D, Li X-R, Luan J-J, Liu X-F, Peng J, Luo Y-Y, et al. Bacterial communities in neonatal feces are similar to mothers' placentae. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2015;26(2):90-4.

153. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O'Toole GA, Moore JH, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2012;97(6):F456-F62.

154. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature. 2012;489(7415):231-41.

155. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, Ashmeade TL, Miller E, Gilbert JA. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. Microbiome. 2014;2(1):1-8.

156. Madan JC, Farzan SF, Hibberd PL, Karagas MR. Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. Current opinion in pediatrics. 2012;24(6):753.

157. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. PLoS biology. 2007;5(7):e177.

158. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. nature. 2012;486(7402):222-7.

159. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, Nomoto K, Kawashima K, Nagata S, et al. Ontogenesis of the gut microbiota composition in healthy, full-term, vaginally born and breast-fed infants over the first 3 years of life: a quantitative bird's-eye view. Frontiers in Microbiology. 2017;8:1388.

160. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao J-z, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. BMC microbiology. 2016;16(1):1-12.

161. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. Frontiers in microbiology. 2014;5:494.

162. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. World journal of gastroenterology: WJG. 2015;21(29):8787.

163. Orrhage K, Nord C. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. Acta Paediatrica. 1999;88:47-57.

164. Ficara M, Pietrella E, Spada C, Della Casa Muttini E, Lucaccioni L, Iughetti L, et al. Changes of intestinal microbiota in early life. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2020;33(6):1036-43.

165. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. Cell host & microbe. 2015;17(5):690-703.

166. Basu S. Neonatal sepsis: the gut connection. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2015;34(2):215-22.

167. Berrington JE, Stewart CJ, Embleton ND, Cummings SP. Gut microbiota in preterm infants: assessment and relevance to health and disease. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2013;98(4):F286-F90.

168. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. Annual review of food science and technology. 2012;3:425-47.

169. Stewart CJ, Marrs EC, Nelson A, Lanyon C, Perry JD, Embleton ND, et al. Development of the preterm gut microbiome in twins at risk of necrotising enterocolitis and sepsis. PloS one. 2013;8(8):e73465.

170. Arboleya S, Binetti A, Salazar N, Fernández N, Solís G, Hernandez-Barranco A, et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. FEMS microbiology ecology. 2012;79(3):763-72.

171. Butel M-J, Suau A, Campeotto F, Magne F, Aires J, Ferraris L, et al. Conditions of bifidobacterial colonization in preterm infants: a prospective analysis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2007;44(5):577-82.

172. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. Nature medicine. 2017;23(3):314-26.

173. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm Gn. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. The Journal of nutrition. 2008;138(9):1796S-800S.

174. Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, Ben-Amor K, Roelofs M, Ishikawa E, et al. Early-life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota. PloS one. 2016;11(6):e0158498.

175. Wampach L, Heintz-Buschart A, Hogan A, Muller EE, Narayanasamy S, Laczny CC, et al. Colonization and succession within the human gut microbiome by archaea, bacteria, and microeukaryotes during the first year of life. Frontiers in microbiology. 2017;8:738.

176. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. Nature medicine. 2016;22(3):250-3.

177. Musilova S, Rada V, Vlkova E, Bunesova V. Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. Beneficial microbes. 2014;5(3):273-83.

178. Cong X, Xu W, Janton S, Henderson WA, Matson A, McGrath JM, et al. Gut microbiome developmental patterns in early life of preterm infants: impacts of feeding and gender. PloS one. 2016;11(4):e0152751.

179. Oozeer R, Van Limpt K, Ludwig T, Ben Amor K, Martin R, Wind RD, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar

functionalities as human-milk oligosaccharides. The American journal of clinical nutrition. 2013;98(2):561S-71S.

180. Jain N, Walker WA. Diet and host–microbial crosstalk in postnatal intestinal immune homeostasis. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2015;12(1):14-25.

181. Solís G, de Los Reyes-Gavilan C, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. Anaerobe. 2010;16(3):307-10.

182. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. British Journal of Nutrition. 2014;111(3):387-402.

183. Torrazza RM, Neu J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. Clinics in perinatology. 2013;40(1):93-108.

184. Brooks B, Firek BA, Miller CS, Sharon I, Thomas BC, Baker R, et al. Microbes in the neonatal intensive care unit resemble those found in the gut of premature infants. Microbiome. 2014;2(1):1-16.

185. Schwiertz A, Gruhl B, Löbnitz M, Michel P, Radke M, Blaut M. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. Pediatric research. 2003;54(3):393-9.

186. Hällström M, Eerola E, Vuento R, Janas M, Tammela O. Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2004;23(6):463-70.

187. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. Pediatrics. 2012;129(5):950-60.

188. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrné S, Orfei L, Åberg N, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. Journal of allergy and clinical immunology. 2007;120(2):343-50.

189. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012;56(11):5811-20.

190. Tabur Y. Antibiyotik tedavisi alan yenidoğanlarda probiyotik desteğinin idrar D-laktik asit düzeyi üzerine etkisinin incelenmesi. 2021

191. Azad M, Bridgman S, Becker A, Kozyrskyj A. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. International journal of obesity. 2014;38(10):1290-8.

192. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011;108(Supplement 1):4554-61.

193. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. Gut. 2011;60(1):49-54.

194. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. Science translational medicine. 2015;7(307):307ra152-307ra152.

195. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk. Epidemiology. 2013:303-9.

196. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. Current opinion in microbiology. 2015;27:51-6.

197. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, Altaye M, Taft DH, Yu Z, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. J Pediatr. 2014;165(1):23-9.

198. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. FEMS Immunology & Medical Microbiology. 2009;56(1):80-7.

199. Aloisio I, Quagliariello A, De Fanti S, Luiselli D, De Filippo C, Albanese D, et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. Applied microbiology and biotechnology. 2016;100(12):5537-46.

200. Nogacka A, Salazar N, Suárez M, Milani C, Arboleya S, Solís G, et al. Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. Microbiome. 2017;5(1):1-10.

201. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ, editors. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. Seminars in perinatology; 2008: Elsevier.

202. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. Cell. 2014;158(4):705-21.

203. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011(11).

204. Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, Theriaque D, Li N, Mai V. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non–culture-based techniques. The Journal of pediatrics. 2010;156(1):20-5.

205. Dardas M, Gill SR, Grier A, Pryhuber GS, Gill AL, Lee YH, et al. The impact of postnatal antibiotics on the preterm intestinal microbiome. Pediatr Res. 2014;76(2):150-8.

206. Buffie CG, Jarchum I, Equinda M, Lipuma L, Gobourne A, Viale A, et al. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to Clostridium difficile-induced colitis. Infection and immunity. 2012;80(1):62-73.

207. Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health? Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2015;60(3):294.

208. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, Yu Z, Newburg DS, Deshmukh H, et al. Center variation in intestinal microbiota prior to late-onset sepsis in preterm infants. PloS one. 2015;10(6):e0130604.

209. Kim JH, Steven A, Abrams M. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2018.

210. Türk neonatoloji derneği, Nekrotizan enterokolit tanı, tedavi ve korunma rehberi. 2021

211. Bellodas Sanchez J, Kadrofske M. Necrotizing enterocolitis. Neurogastroenterology & Motility. 2019;31(3):e13569.

212. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. F1000Res. 2019;8.

213. Berdon WE, Grossman H, Baker DH, Mizrahi A, Barlow O, Blanc WA. Necrotizing enterocolitis in the premature infant. Radiology. 1964;83(5):879-87.

214. Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, Blanc WA, Silverman WA. Necrotizing enterocolitis in premature infants. The Journal of pediatrics. 1965;66(4):697-706.

215. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Annals of surgery. 1978;187(1):1.

216. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatric Clinics of North America. 1986;33(1):179-201.

217. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. Exp Biol Med (Maywood). 2020;245(2):85-95.

218. Wu S-F, Caplan M, Lin H-C. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. Pediatrics & Neonatology. 2012;53(3):158-63.

219. Agnoni A, Lazaros Amendola C. Necrotizing enterocolitis: Current concepts in practice. JAAPA. 2017;30(8):16-21.

220. Maayan-Metzger A, Itzchak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case–control study and review of the literature. Journal of perinatology. 2004;24(8):494-9.

221. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. Journal of Perinatology. 2012;32(3):199-204.

222. Thyoka M, De Coppi P, Eaton S, Khoo K, Hall N, Curry J, et al. Advanced necrotizing enterocolitis part 1: mortality. European Journal of Pediatric Surgery. 2012;22(01):008-12.

223. Irles C, González-Pérez G, Carrera Muiños S, Michel Macias C, Sánchez Gómez C, Martínez-Zepeda A, et al. Estimation of Neonatal Intestinal Perforation Associated with Necrotizing Enterocolitis by Machine Learning Reveals New Key Factors. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(11).

224. Kavuncuoğlu S, Ademir Yıldız E, Çelik N, Çetindağ F, Sander S, Payaslı M, et al. Prematüre bebeklerde önemli bir morbidite nedeni; nekrotizan enterokolit: dokuz yıllık çalışmanın sonuçları. Jinekoloji Obstetrik Pediatri ve Pediatrik Cerrahi Dergisi. 2013;5(1):13-20.

225. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants:: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. Journal of the American College of Surgeons. 2002;195(6):796-803.

226. Duchon J, Barbian ME, Denning PW. Necrotizing Enterocolitis. Clin Perinatol. 2021;48(2):229-50.

227. Bazacliu C, Neu J. Pathophysiology of necrotizing enterocolitis: an update. Current Pediatric Reviews. 2019;15(2):68-87.

228. Knell J, Han SM, Jaksic T, Modi BP. Current Status of Necrotizing Enterocolitis. Current problems in surgery. 2018;56(1):11-38.

229. Vitale S, Picascia S, Gianfrani C. The cross-talk between enterocytes and intraepithelial lymphocytes. Molecular and Cellular Pediatrics. 2016;3(1):1-4.

230. Neal MD, Sodhi CP, Jia H, Dyer M, Egan CE, Yazji I, et al. Toll-like receptor 4 is expressed on intestinal stem cells and regulates their proliferation and apoptosis via the p53 up-regulated modulator of apoptosis. Journal of Biological Chemistry. 2012;287(44):37296-308.

231. Brook I. Microbiology and management of neonatal necrotizing enterocolitis. American journal of perinatology. 2008;25(02):111-8.

232. Caplan M. Probiotic and prebiotic supplementation for the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. Journal of Perinatology. 2009;29(2):S2-S6.

233. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. The Lancet. 2016;387(10031):1928-36.

234. Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, Alverdy J, Liu DC. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Pediatrics. 2010;125(4):777-85.

235. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. Microbiome. 2017;5(1):31.

236. Yurdakök M. What next in necrotizing enterocolitis? Turkish Journal of Pediatrics. 2008;50(1).

237. Benjamin JL, Dennis R, White Jr S, Munson D, Anupindi SA, Piskunowicz M, et al. Improved Diagnostic Sensitivity of Bowel Disease of

Prematurity on Contrast-Enhanced Ultrasound. Journal of Ultrasound in Medicine. 2020;39(5):1031-6.

238. Clark DA, Miller MJ. Intraluminal pathogenesis of necrotizing enterocolitis. The Journal of pediatrics. 1990;117(1):S64-S7.

239. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8(8):Cd001241.

240. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(12):Cd001970.

241. Henderson G, Craig S, Brocklehurst P, McGuire W. Enteral feeding regimens and necrotising enterocolitis in preterm infants: a multicentre case-control study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009;94(2):F120-3.

242. Topalidou A, Ali N, Sekulic S, Downe S. Thermal imaging applications in neonatal care: a scoping review. BMC pregnancy and childbirth. 2019;19(1):1-14.

243. Kantorowska A, Wei JC, Cohen RS, Lawrence RA, Gould JB, Lee HC. Impact of Donor Milk Availability on Breast Milk Use and Necrotizing Enterocolitis Rates. Pediatrics. 2016;137(3):e20153123.

244. Yazji I, Sodhi CP, Lee EK, Good M, Egan CE, Afrazi A, et al. Endothelial TLR4 activation impairs intestinal microcirculatory perfusion in necrotizing enterocolitis via eNOS–NO–nitrite signaling. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013;110(23):9451-6.

245. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. The Lancet. 2006;368(9543):1271-83.

246. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. New England Journal of Medicine. 2011;364(3):255-64.

247. Young CM, Kingma SD, Neu J. Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury. The Journal of pediatrics. 2011;158(2):e25-e8.

248. Guner YS, Chokshi N, Petrosyan M, Upperman JS, Ford HR, Grikscheit TC, editors. Necrotizing enterocolitis—bench to bedside: novel and emerging strategies. Seminars in pediatric surgery; 2008: Elsevier.

249. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. World journal of gastroenterology: WJG. 2008;14(14):2142.

250. Gupta A, Paria A. Etiology and medical management of NEC. Early Hum Dev. 2016;97:17-23.

251. Andrews RE, Coe KL. Clinical Presentation and Multifactorial Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis in the Preterm Infant. Advances in Neonatal Care. 2021;21(5):349-55.

252. Cuna A, Sampath V. Genetic alterations in necrotizing enterocolitis. Semin Perinatol. 2017;41(1):61-9.

253. Sampath V, Menden H, Helbling D, Li K, Gastonguay A, Ramchandran R, et al. SIGIRR genetic variants in premature infants with necrotizing enterocolitis. Pediatrics. 2015;135(6):e1530-4.

254. Sampath V, Le M, Lane L, Patel AL, Cohen JD, Simpson PM, et al. The NFKB1 (g.-24519delATTG) variant is associated with necrotizing enterocolitis (NEC) in premature infants. Journal of Surgical Research. 2011;169(1):e51-e7.

255. Franklin AL, Said M, Cappiello CD, Gordish-Dressman H, Tatari-Calderone Z, Vukmanovic S, et al. Are immune modulating single nucleotide polymorphisms associated with necrotizing enterocolitis? Scientific reports. 2015;5(1):1-9.

256. Härtel C, Hartz A, Pagel J, Rupp J, Stein A, Kribs A, et al. NOD2 loss-of-function mutations and risks of necrotizing enterocolitis or focal intestinal perforation in very low-birth-weight infants. Inflammatory bowel diseases. 2016;22(2):249-56.

257. Tian J, Liu Y, Jiang Y, Zhou H, Zhu T, Zhao X, et al. Association of single nucleotide polymorphisms of IL23R and IL17 with necrotizing enterocolitis in premature infants. Molecular and cellular biochemistry. 2017;430(1):201-9.

258. Sampath V, Bhandari V, Berger J, Merchant D, Zhang L, Ladd M, et al. A functional ATG16L1 (T300A) variant is associated with necrotizing enterocolitis in premature infants. Pediatric research. 2017;81(4):582-8.

259. Sampath V, Helbling D, Menden H, Dimmock D, Mulrooney NP, Murray JC, et al. Necrotizing enterocolitis is not associated with sequence variants in Anti-Oxidant Response genes in premature infants. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2016;62(3):420.

260. Demmert M, Schaper A, Pagel J, Gebauer C, Emeis M, Heitmann F, et al. FUT 2 polymorphism and outcome in very-low-birth-weight infants. Pediatric research. 2015;77(4):586-90.

261. Moonen RM, Cavallaro G, Huizing MJ, González-Luis GE, Mosca F, Villamor E. Association between the p. Thr1406Asn polymorphism of the carbamoyl-phosphate synthetase 1 gene and necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter study. Scientific reports. 2016;6(1):1-9.

262. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. Journal of Perinatology. 2011;31(3):176-82.

263. Sharma R, Kraemer D, Torrazza R, Mai V, Neu J, Shuster J, et al. Packed red blood cell transfusion is not associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants. Journal of Perinatology. 2014;34(11):858-62.

264. La Gamma EF, Feldman A, Mintzer J, Lakshminrusimha S, Alpan G. Red blood cell storage in transfusion-related acute gut injury. NeoReviews. 2015;16(7):e420-e30.

265. Rennie JM. Rennie & Roberton's Textbook of Neonatology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2012.

266. Parker LA, Weaver M, Murgas Torrazza RJ, Shuster J, Li N, Krueger C, et al. Effect of Gastric Residual Evaluation on Enteral Intake in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2019;173(6):534-43.

267. Hällström M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. J Pediatr Surg. 2006;41(4):792-8.

268. Pourcyrous M, Korones SB, Yang W, Boulden TF, Bada HS. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. Pediatrics. 2005;116(5):1064-9.

269. Abramo TJ, Evans JS, Kokomoor FW, Kantak AD. Occult blood in stools and necrotizing enterocolitis. Is there a relationship? Am J Dis Child. 1988;142(4):451-2.

270. Gephart SM, Gordon PV, Penn AH, Gregory KE, Swanson JR, Maheshwari A, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. Semin Pediatr Surg. 2018;27(1):3-10.

271. Garg BD, Sharma D, Bansal A. Biomarkers of necrotizing enterocolitis: a review of literature. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(22):3051-64.

272. Goldstein GP, Sylvester KG. Biomarker Discovery and Utility in Necrotizing Enterocolitis. Clin Perinatol. 2019;46(1):1-17.

273. Yang G, Wang Y, Jiang X. Diagnostic Value of Intestinal Fatty-Acid-Binding Protein in Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Indian J Pediatr. 2016;83(12-13):1410-9.

274. Zhang M, Zhang X, Zhang J. Diagnostic Value of Fecal Calprotectin in Preterm Infants with Necrotizing Enterocolitis. Clin Lab. 2016;62(5):863-9.

275. Sharma R, Tepas JJ, 3rd, Hudak ML, Wludyka PS, Mollitt DL, Garrison RD, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg. 2005;40(2):371-6.

276. Esposito F, Mamone R, Di Serafino M, Mercogliano C, Vitale V, Vallone G, et al. Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis: a narrative review. Quantitative imaging in medicine and surgery. 2017;7(3):336.

277. Muchantef K, Epelman M, Darge K, Kirpalani H, Laje P, Anupindi SA. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes. Pediatric radiology. 2013;43(11):1444-52.

278. Cuna AC, Reddy N, Robinson AL, Chan SS. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. Pediatric radiology. 2018;48(5):658-66.

279. Gay AN, Lazar DA, Stoll B, Naik-Mathuria B, Mushin OP, Rodriguez MA, et al. Near-infrared spectroscopy measurement of abdominal tissue oxygenation is a useful indicator of intestinal blood flow and necrotizing enterocolitis in premature piglets. Journal of pediatric surgery. 2011;46(6):1034-40.

280. Kim JH. Neonatal necrotizing enterocolitis: Management. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2018.

281. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, Weitkamp JH, Speck KE, Danko M, et al. Surgical necrotizing enterocolitis. Semin Perinatol. 2017;41(1):70-9.

282. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing enterocolitis: long term complications. Current Pediatric Reviews. 2019;15(2):115-24.

283. Mutanen A, Pierro A, Zani A. Perioperative Complications Following Surgery for Necrotizing Enterocolitis. Eur J Pediatr Surg. 2018;28(2):148-51.

284. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at

preterm birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(9).

285. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90(2):F147-51.

286. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. The Journal of pediatrics. 2011;159(3):392-7.

287. Rina P, Zeng Y, Ying J, Qu Y, Mu D. Association of initial empirical antibiotic therapy with increased risk of necrotizing enterocolitis. Eur J Pediatr. 2020;179(7):1047-56.

288. He Y, Cao L, Yu J. Prophylactic lactoferrin for preventing late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(35):e11976.

289. Barbian ME, Buckle R, Denning PW, Patel RM. To start or not: Factors to consider when implementing routine probiotic use in the NICU. Early Human Development. 2019;135:66-71.

290. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği prematüre retinopatisi uzlaşı rehberi. Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(Suppl 1):S151-S60.

291. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi. Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(1):138-50.

292. Burstein J, Papile L-A, Burstein R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT. American journal of roentgenology. 1979;132(4):631-5.

293. Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2012;97(4):F279-F83.

294. Abdel Ghany EA, Ali AA. Empirical antibiotic treatment and the risk of necrotizing enterocolitis and death in very low birth weight neonates. Ann Saudi Med. 2012;32(5):521-6.

295. Cordero L, Ayers LW. Duration of empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis in extremely low birth weight infants. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2003;24(9):662-6.

296. Raba AA, O'Sullivan A, Semberova J, Martin A, Miletin J. Are antibiotics a risk factor for the development of necrotizing enterocolitis-case-control retrospective study. Eur J Pediatr. 2019;178(6):923-8.

297. Tagare A, Kadam S, Vaidya U, Pandit A. Routine antibiotic use in preterm neonates: a randomised controlled trial. J Hosp Infect. 2010;74(4):332-6.

298. Lohmann P, Luna RA, Hollister EB, Devaraj S, Mistretta T-A, Welty SE, et al. The airway microbiome of intubated premature infants: characteristics and changes that predict the development of bronchopulmonary dysplasia. Pediatric research. 2014;76(3):294-301.

299. Bilgin BS, Terek D, Altun Köroğlu Ö, Yalaz M, Akısü M, Çelik A, et al. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Nekrotizan Enterokolit Sıklığı ve Özelliklerinin Değerlendirilmesi. The Journal of Pediatric Research. 2016;3(4):196-202.

300. Özduğan Z. Nekrotizan enterokolit olgularının geriye dönük olarak değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin araştırılması: Trakya Üniversitesi; 2014.

301. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Pediatrics. 2012;129(2):e298-e304.

302. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. PLoS One. 2019;14(12):e0226679.

303. El Manouni El Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Mann S, de Boode WP, Cossey V, et al. Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. Neonatology. 2019;116(1):42-51.

304. Jiang S, Yang C, Yang C, Yan W, Shah V, Shah PS, et al. Epidemiology and microbiology of late-onset sepsis among preterm infants in China, 2015-2018: A cohort study. Int J Infect Dis. 2020;96:1-9.

305. de Souza Rugolo LMS, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MFB, Lopes JMdA, Marba STM, et al. Late-Onset Sepsis in very Low Birth Weight Infants: A Brazilian Neonatal Research Network Study. Journal of Tropical Pediatrics. 2014;60(6):415-21.

306. Iriondo M, Thio M, Del Río R, Baucells BJ, Bosio M, Figueras-Aloy J. Prediction of mortality in very low birth weight neonates in Spain. PLoS One. 2020;15(7):e0235794.

307. Bekdaş M, Göksügür SB, Küçükbayrak B, Ekici A. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde morbidite ve mortaliteyi etkileyen faktörler. Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi. 2013;40(3).

8.EKLER

EK A

Tablo A.1. NEK Evrelerine Göre Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

Kategoriler	NEK			p
	Görülmeyen n=198	Evre 1 n=16	Evre 2A ve üzeri n=15	
Anneye ve gebeliğe ait risk faktörleri				
Koryoamniyonit	**5 (%2,5)**	**2 (%12,5)**	**2 (%13,3)**	**0,021**
EMR	**28 (%14,1)**	**6 (%37,5)**	**4 (%26,7)**	**0,025**
Çoğul gebelik	33 (%16,7)	0 (%0)	1 (%6,7)	0,158
Maternal hipertansiyon	74 (%37,4)	7(%43,8)	5 (%33,3)	0,828
Maternal diabet	27 (%13,6	0 (%0)	0 (%0)	0,11
Antenatal steroid kullanımı	98 (%63,2)	11 (%84,6)	6 (%46,2)	0,122
Bebeğe ve doğum sürecine ait risk faktörleri				
Cinsiyet Kız Erkek	 111 (%56,1) 87 (%43,9)	 7 (%43,8) 9 (%56,3)	 6 (%40) 9 (%60)	0,333
Doğum şekli NSD C/S	 19 (%9,6) 179 (%90,4)	 3 (%18,8) 13 (%81,3)	 2 (%13,3) 13 (%86,7)	0,31
Doğum haftası	**29,4±2,5(29,6 ,22-35,1)**	**27,9±2,5(28, 22,1-32,9)**	**26,6±3(26, 22-35,1)**	

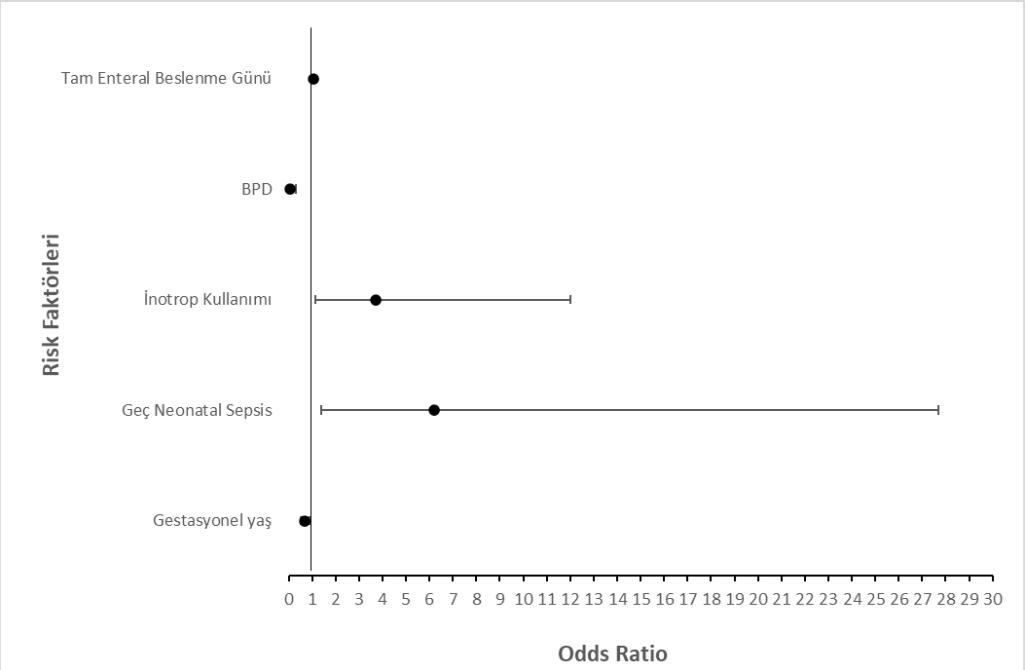
				<0,001
Gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı (SGA)	44 (%22,2	4(%25)	4 (%26,7)	0,831
1.dk APGAR skoru	**6,1±1,9(7 ,1-9)**	**5,7±1,8(6, 2-8)**	**4,1±1,9(4 ,2-8)**	**0,004**
5.dk APGAR skoru	**7,9±1,5(8 ,2-10)**	**7,6±1,2(7,5, 6-10)**	**6,5±1,4(7, 4-9)**	**0,003**
Asfiksi	7 (%3,6)	0 (%0)	0 (%0)	1
Doğumda cpr	7 (%3,8)	1 (%6,3)	0 (%0)	0,720
Postnatal steroid kullanımı	**28 (%14,1)**	**7 (%46,7)**	**6 (%40)**	**0,001**
Transfüzyon	**79 (%39,9)**	**13 (%81,3)**	**12 (%80)**	**<0,001**
Polisitemi	4 (%2)	0 (%0)	0 (%0)	1
Antibiyotik kullanımı Yok 1-5 gün >5 gün	 27(%13,6) 36 (%18,2) 135(%68,2)	 1 (%6,3) 6 (%37,5) 9 (%56,3)	 1 (%6,7) 2 (%13,3) 12 (%80)	0,4
<5 gün enteral beslenme	**193 (%97,5)**	**16 (%100)**	**10 (%66,7)**	**0,001**
Hastanede yatış süresi (gün)	**55,1±30(47 ,10-203)**	**81,7±47,2(61,5, 32-203)**	**61,7±70,1 (31, 8-205)**	**0,007**
Entübasyon süresi (gün)	**7±14,9(2 ,0-103)**	**21,8±29,9(11, 0-86)**	**35±41,7 (15, 1-142)**	**<0,001**
Santral kateter süresi (gün)	**14,3±7,9(12,0-50)**	**38,7±14,5(40, 10-53)**	**26,1±19,4 (20, 4-55)**	**<0,001**
İnotrop kullanım süresi (gün)	**1,1±3,6(0 ,0-41)**	**0,6±1,2(0, 0-4)**	**14,1±24,8 (6, 1-99)**	**<0,001**
Tam enteral beslenmeye geçiş günü	**16,1±8,7 (14,5, 0-56)**	**35,8±10,7 (33, 23-60)**	**20,1±21,5 (17, 0-58)**	**<0,001**
Tpn kullanım süresi (gün)	**16,1±10,3(13, 3-65)**	**44±17,6(39,5, 26-92)**	**8,4±45,4(21, 8-188)**	**<0,001**

Toplam antibiyotik kullanım süresi (DOT) (gün)	**27,8±23,7(20, 0-134)**	**85,5±53,1(75,5, 7-248)**	**95,5±122,2(43, 16-470)**	**<0,001**
Bebeğin tanı aldığı hastalıklara ait risk faktörleri				
Geç neonatal sepsi	**73 (%36,)**	**14 (%87,5)**	**13 (%86,7)**	**<0,001**
PDA	**42 (%21,6)**	**4 (%25)**	**10 (%66,7)**	**0,001**
RDS	**131 (%66,2)**	**10 (%62,5)**	**15 (%100)**	**0,008**
İVK	**37 (%18,7)**	**4 (%25)**	**9 (%60)**	**0,001**
ROP Evre 1 Evre 2 Evre 3	 **67 (%34,5)** **30 (%15,5)** **12 (%6,2)**	 **7 (%43,8)** **4 (%25)** **3 (%18,8)**	 **1 (%6,7)** **2 (%13,3)** **2 (%13,3)**	 **0,008**
BPD	92 (%46,5)	11 (%68,8)	7 (%46,7)	0,228

Tablo A.2. NEK'i Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon (LR) Analizi

Kategoriler	Tek değişkenli LR			Çok değişkenli LR		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Gestasyonel yaş	**0,72**	**0,62-0,85**	**<0,001**	**0,67**	**0,52-0,87**	**0,003**
C/S (ref: NSD)	0,55	0,19-1,61	0,275			
Çoğul Gebelik	0,17	0,02-1,27	0,083			
<5 Gün Enteral Beslenme	**0,14**	**0,04-0,50**	**0,003**			
Koryoamniyonit	**5,72**	**1,45-22,62**	**0,013**			
Geç Neonatal Sepsis	**11,56**	**3,89-34,34**	**<0,001**	**6,19**	**1,38-27,69**	**0,017**
Antibiyotik Kullanımı	2,00	0,45-8,92	0,364			
PDA	**2,98**	**1,36-6,54**	**0,006**			
Entübasyon	**3,99**	**1,47-10,83**	**0,007**			
Transfüzyon	**6,28**	**2,46-15,99**	**<0,001**			

APGAR 1.Dk	**0,76**	**0,62-0,93**	**0,009**			
APGAR 5.Dk	**0,72**	**0,55-0,94**	**0,015**			
Antenatal Steroid Yokluğu	0,91	0,38-2,18	0,832			
Polisitemi	0,0	0-NA	0,999			
SGA	1,22	0,51-2,91	0,658			
Maternal Hipertansiyon	1,06	0,49-2,30	0,886			
İnotrop Kullanımı	**6,67**	**2,98-14,91**	**<0,001**	**3,71**	**1,15-12,01**	**0,029**
EMR	**2,89**	**1,23-6,78**	**0,015**			
Maternal Diyabet	0,0	0-NA	0,999			
Fetal Asfiksi	0,0	0-NA	0,999			
Postnatal Steroid Kullanımı	**4,64**	**2,03-10,59**	**<0,001**			
ROP	1,29	0,59-2,81	0,516			
İVK	**3,14**	**1,42-6,98**	**0,005**			
BPD	1,59	0,74-3,43	0,232	**0,06**	**0,01-0,30**	**0,001**
Tam Enteral Bes. Günü	**1,08**	**1,05-1,12**	**<0,001**	**1,06**	**1,02-1,11**	**0,007**
Doğumda CPR	0,84	0,10-7,06	0,871			
RDS	2,13	0,83-5,45	0,114			



Şekil A. NEK tanısı almayı etkileyen faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizine ait

EK B

Tablo B.1. Geç Neonatal Sepsisi Etkileyen Faktörlerin Karşılaştırılması

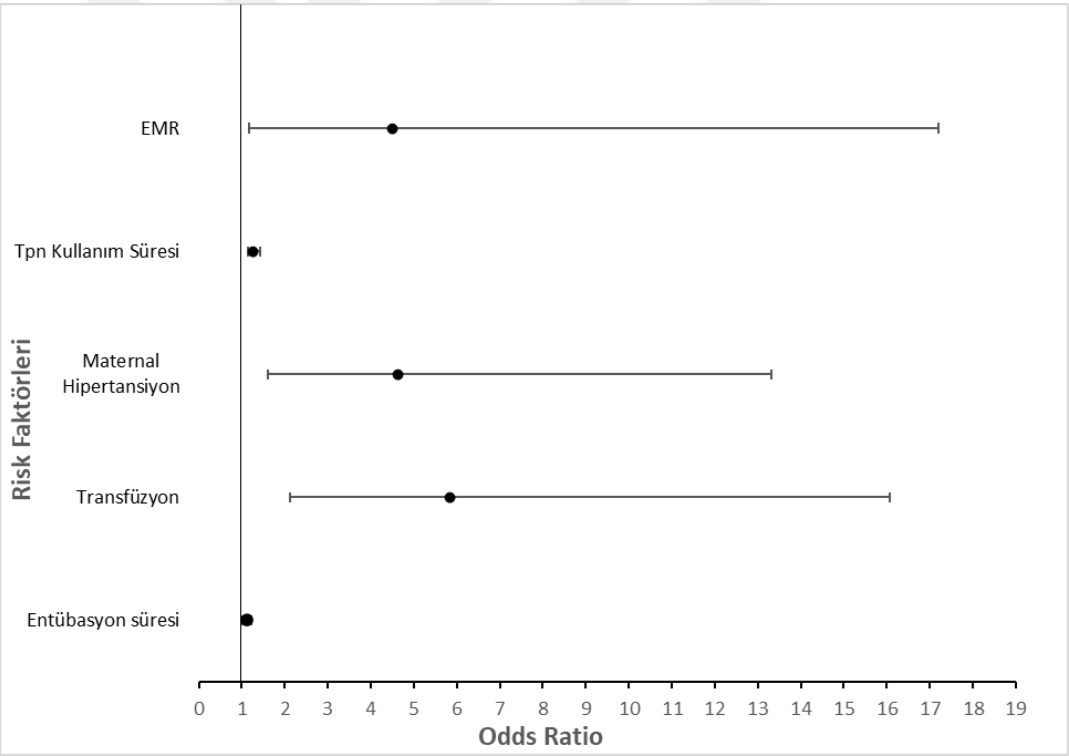
Kategoriler	Geç Neonatal Sepsis		p
	Görülmeyen n=129	Görülen n=100	
Anneye ve gebeliğe ait risk faktörleri			
Koryoamniyonit	4 (%3,1)	5 (%5)	0,509
EMR	**14 (%10,9)**	**24 (%24)**	**0,008**
Çoğul gebelik	**29 (%22,5)**	**5 (%5)**	**<0,001**
Maternal hipertansiyon	43 (%66,7)	43 (%43)	0,134
Maternal diabet	16 (%12,4)	11 (%11)	0,744
Bebeğe ve doğum sürecine ait risk faktörleri			
Cinsiyet Kız Erkek	 77 (%59,7) 52 (%40,3)	 47 (%47) 53 (%53)	0,056
Doğum şekli NSD C/S	 **6 (%4,7)** **123(%95,3)**	 **18 (%18)** **82 (%82)**	**0,001**
Doğum haftası	**30,01±2,4 (30 ,24-35,1)**	**28,03±2,6 (28, 22-34)**	**0,001**
Gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı (SGA)	32 (%24,8)	20 (%20)	0,389
1.dk APGAR skoru	**6,3±1,9(7 ,1-9)**	**5,4±2(6, 1-9)**	**0,004**
5.dk APGAR skoru	**8,1±1,51(8 ,2-10)**	**7,5±1,4(8, 4-10)**	**0,002**
Asfiksi	5 (%3,9)	2 (%2)	0,702
Doğumda CPR	2 (%1,7)	6 (%6,2)	0,145

Postnatal steroid kullanımı	**7 (%5,4)**	**34 (%34,3)**	**<0,001**
Transfüzyon	**25 (%19,4)**	**79 (%79)**	**<0,001**
Antibiyotik kullanımı Yok 1-5 gün >5 gün	 **24 (%18,6)** **20 (%15,5)** **5(%65,9)**	 **5 (%5)** **24 (%24)** **71 (%71)**	 **0,005**
<5 gün enteral beslenme	126 (%97,7)	93 (%93)	0,108
Hastanede yatış süresi (gün)	**45±19,9(41 ,8-111)**	**73,2±44,3(60, 12-205)**	**<0,001**
Entübasyon süresi (gün)	**2,5±4(0 ,0-22)**	**19,3±27,9(9, 0-142)**	**<0,001**
Santral kateter süresi (gün)	**11,2±4,5(11,0-27)**	**24,5±13,2(20,5, 4-55)**	**<0,001**
İnotrop kullanım süresi (gün)	**0,5±1,9(0 ,0-13)**	**3,5±11,3(0, 0-99)**	**<0,001**
Tam enteral beslenmeye geçiş günü	**13,1±5,6(12 ,0-40)**	**23,8±13,6(22, 0-60)**	**<0,001**
TPN kullanım süresi (gün)	**11,9±5,9(11, 3-35)**	**29,4±22,5(26, 9--188)**	**<0,001**
Toplam antibiyotik kullanım süresi (DOT) (gün)	**16±10,3(16, 0-50)**	**62,3±58(44,5, 12-470)**	**<0,001**
Bebeğin tanı aldığı hastalıklara ait risk faktörleri			
NEK Evre 1 Evre 2A ve üzeri	 **2 (%1,6)** **2 (%1,6)**	 **14 (%14)** **13 (%13)**	**<0,001**
PDA	**18 (%85,8)**	**38 (%38,8)**	**<0,001**
RDS	**78 (%60,5)**	**78 (%78)**	**0,005**
İVK	**15 (%11,6)**	**35 (%35)**	**<0,001**
ROP Yok Evre 1 Evre 2 Evre 3	 **63 (%50)** **48 (%38,1)** **12 (%9,5)** **3 (%2,4)**	 **34 (%34,3)** **27 (%27,3)** **24 (%24,2)** **14 (%14,1)**	 **<0,001**
BPD	**37 (%28,7)**	**73 (%73)**	**<0,001**

Tablo B.2. GBNS'i Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

Kategoriler	Tek değişkenli LR			Çok değişkenli LR		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Gestasyonel yaş	**0,73**	**0,65-0,82**	**<0,001**			
Cinsiyet (ref: erkek)	0,59	0,35-0,59	0,057			
C/S (ref: NSD)	**0,22**	**0,085-0,58**	**0,002**			
Çoğul Gebelik	**0,18**	**0,06-0,48**	**0,001**			
Koryoamniyonit	1,64	0,43-6,29	0,467			
NEK	**11,55**	**3,89-34,3**	**<0,001**			
Antibiyotik Kullanımı	**4,34**	**1,59-11,83**	**0,004**			
PDA	**3,83**	**2,02-7,29**	**<0,001**			
Entübasyon süresi	**1,16**	**1,09-1,22**	**<0,001**	**1,11**	**1,01-1,22**	**0,019**
Hastanede Yatış Süresi	**1,03**	**1,02-1,04**	**<0,001**			
Transfüzyon	**15,6**	**8,17-29,96**	**<0,001**	**5,84**	**2,12-16,06**	**0,001**
APGAR 1.Dk	**0,78**	**0,66-0,92**	**0,003**			
APGAR 5.Dk	**0,74**	**0,59-0,93**	**0,009**			
SGA	0,76	0,51-2,91	0,39			
Maternal Hipertansiyon	1,51	0,88-2,58	0,135	**4,63**	**1,61-13,31**	**0,004**
İnotrop Kullanımı	**4,9**	**2,54-9,47**	**<0,001**			
Tpn Kullanım Süresi	**1,21**	**1,15-1,28**	**<0,001**	**1,27**	**1,14-1,43**	**<0,001**
EMR	**2,59**	**1,26-5,32**	**0,009**	**4,49**	**1,17-17,21**	**0,029**
Maternal Diyabet	0,87	0,38-1,97	0,744			
Fetal Asfiksi	0,52	0,098-2,72	0,436			
Postnatal Steroid Kullanımı	**9,11**	**3,82-21,7**	**<0,001**			
ROP	**1,91**	**1,11-3,28**	**0,019**			

İVK	**4,09**	**2,07-8,05**	**<0,001**			
BPD	**6,72**	**3,75-12,05**	**<0,001**			
Tam Enteral Bes. Günü	**1,12**	**1,08-1,17**	**<0,001**			
Doğumda CPR	3,79	0,74-19,23	0,108			
RDS	**2,32**	**1,28-4,18**	**0,005**			



Şekil B. GBNS tanısı almayı etkileyen faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon

EK C

Tablo C.1. Ölümü Etkileyen Faktörlerin Karşılaştırılması

Kategoriler	Ölüm		p
	Var n=16	Yok n=213	
Anneye ve gebeliğe ait risk faktörleri			
Koryoamniyonit	1 (%6,3)	8 (%3,8)	0,485
EMR	2 (%12,5)	36 (%16,9)	0,648
Çoğul gebelik	0 (%0)	34 (%16)	0,138
Antenatal steroid	5 (%41,7)	110 (%65,1)	0,103
Maternal hipertansiyon	4 (%25)	82 (%38,5)	0,282
Maternal diyabet	0 (%0)	27 (%12,7)	0,228
Bebeğe ve doğum sürecine ait risk faktörleri			
Cinsiyet Kız Erkek	 6 (%37,5) 10 (%62,5)	 118 (%55,4) 95 (%44,6)	0,166
Doğum şekli NSD C/S	 4 (%25) 12 (%75)	 20 (%9,4) 193 (%90,6)	0,071
Gestasyonel yaş	**26,2 ±3 (25,5, 22-33,7)**	**29,4 ± 2,5 (29,1, 22,1-35,1)**	**<0,001**
Doğum ağırlığı	**863,8 ± 236,3 (905, 490-1360)**	**1116,2 ± 243,9 (1110, 485-1500)**	**<0,001**
Gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı (SGA)	3 (%18,8)	49 (%23)	0,695
1.dk APGAR skoru	**3,8 ± 1,7 (3,5 ,2-6)**	**6 ± 1,9 (7, 1-9)**	**<0,001**
5.dk APGAR skoru	**6,2 ± 1,4 (6,5 ,4-8)**	**7,9 ± 1,5 (8, 2-10)**	**<0,001**

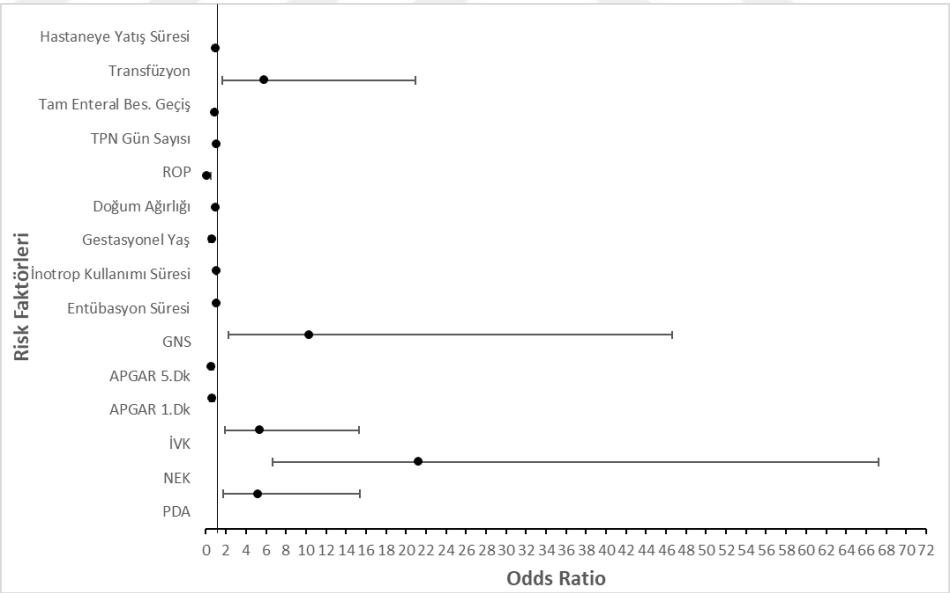
Fetal Asfiksi	0 (%0)	7 (%3,3)	1,00
Doğumda CPR	0 (%0)	8 (%4)	1,00
Postnatal steroid kullanımı	4 (%25)	37 (%17,5)	0,448
Transfüzyon	**13 (%81,3)**	**91 (42,7)**	**0,003**
Polisitemi	0 (%0)	4 (%1,9)	1,00
Antibiyotik kullanımı Yok 1-5 gün >5 gün	 1 (%6,3) 3 (%18,8) 12 (%75)	 28 (%13,1) 41 (%19,2) 144 (%67,6)	0,922
<5 gün enteral beslenme	2 (%12,5)	205 (%96,2)	0,148
Hastanede yatış süresi (gün)	**38,2±49,3(19 ,8-200)**	**58,8±34,2(49, 10-205)**	**<0,001**
Entübasyon süresi (gün)	**28,2±39,3(12 ,1-142)**	**8,5±17,7(2, 0-93)**	**<0,001**
Santral kateter süresi (gün)	17,7±14,4(13,4-47)	16,3±10,9(13,5, 0-55)	0,924
İnotrop kullanım süresi (gün)	**9,6±24,2(2,5 ,0-99)**	**1,3±4,3(0, 0-41)**	**<0,001**
Tam enteral beslenmeye geçiş günü	**9,8±15,3(0,5 ,0-53)**	**18,4±10,7(15, 5-60)**	**0,003**
Tpn kullanım süresi (gün)	**30,4±42,7(18,5, 8-188)**	**18,7±14,2(14, 3-92)**	**0,045**
Toplam antibiyotik kullanım süresi (DOT) (gün)	**66,6±110,2(34, 16-470)**	**33,9±35,7(21, 0-248)**	**0,029**
Bebeğin tanı aldığı hastalıklara ait risk faktörleri			
Geç Neonatal Sepsis	**14 (%87,5)**	**86 (%40,4)**	**<0,001**
NEK Evre 1 Evre 2A ve üzeri	 **0 (%0)** **11 (%68,8)**	 **16 (%7,5)** **4 (%1,9)**	**<0,001**
PDA	**9 (%60)**	**47 (%22,4)**	**0,001**
RDS	**15 (%93,8)**	**141 (%66,2)**	**0,023**
İVK	**9 (%56,3)**	**41 (%19,2)**	**0,001**
ROP Yok	 **14 (%87,5)**	 **87 (%40,8)**	

Evre 1 Evre 2 Evre 3	**1 (%6,3)** **1 (%6,3)** **0 (%0)**	**74 (%34,7)** **35 (%16,4)** **17 (%8)**	**0,006**
BPD	7 (%43,8)	103 (%51,6)	0,799

Tablo C.2. Ölümü Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon ile Değerlendirilmesi

Kategoriler	Tek değişkenli LR		
	OR	%95 GA	p
RDS	7,66	0,99-59,15	0,051
PDA	**5,20**	**1,76-15,36**	**0,003**
NEK	**21,23**	**6,70-67,25**	**<0,001**
BPD	0,83	0,30-2,31	0,722
İVK	**5,39**	**1,89-15,33**	**0,002**
APGAR 1.Dk	**0,59**	**0,44-0,81**	**0,001**
APGAR 5.Dk	**0,54**	**0,38-0,77**	**0,001**
Doğumda CPR	0,0	0-NA	0,999
GBNS	**10,34**	**2,29-46,64**	**0,002**
Antenatal Steroid Yokluğu	0,38	0,12-1,26	0,114
Entübasyon Süresi	**1,03**	**1,01-1,04**	**0,002**
İnotrop Kullanımı Süresi	**1,07**	**1,01-1,14**	**0,042**
Gestasyonel Yaş	**0,61**	**0,28-0,77**	**<0,001**
Doğum Ağırlığı	**0,99**	**0,99-0,99**	**<0,001**
SGA	0,77	0,21-2,82	0,696
Koryoamniyonit	1,71	0,214,58	0,624
EMR	0,70	0,15-3,23	0,650
Asfiksi	0,0	0-NA	0,999
Postnatal Steroid Kullanımı	1,58	0,48-5,16	0,452

Antibiyotik Kullanımı	1,99	0,25-15,76	0,513
Maternal Hipertansiyon	0,53	0,17-1,71	0,289
Maternal Diyabet	0,0	0-NA	0,999
ROP	**0,10**	**0,02-0,45**	**0,003**
TPN Gün Sayısı	**1,02**	**1,01-1,04**	**0,041**
Tam Enteral Beslenme Geçiş Günü	**0,88**	**0,81-0,95**	**0,002**
Transfüzyon	**5,81**	**1,61-20,99**	**0,007**
Polisitemi	0,0	0-NA	0,999
Santral Kateter Gün Sayısı	1,01	0,95-1,08	0,734
C/S (Ref: NSD)	0,31	0,09-1,06	0,061
Çoğul Gebelik	0,0	0-NA	0,999
Hastaneye Yatış Süresi	**0,97**	**0,95-0,99**	**0,022**



Şekil C. Ölümü etkileyen faktörlerin tek değişkenli lojistik regresyon

EK D

Tablo D.1. NEK Olan ve Olmayan Hastaların Antibiyotik Kullanım Süreleri ve Kan Kültüründe Üreyen Etkenlerin Karşılaştırılması

	NEK		p
	Var n=31	Yok n=198	
Kan kültürü			
Üreme yok	8 (%25,8)	159 (%80,3)	
S. Epidermidis	7 (%22,6)	20 (%10,1)	
Klebsiella pneumoniae	6 (%19,4)	5 (%2,5)	
Serrati marcescens	0 (%0)	3 (%1,5)	
Diğerleri	10 (%32,2)	11 (%5,6)	
Antibiyotik kullanım süreleri			
Meropenem	**21±24,5(14,0-117)**	**5,5 ±8,9 (0,0-54)**	**<0,001**
Vankomisin	**10,5 ± 16,1 (7,0-72)**	**2,6±5,5 (0,0-31)**	**<0,001**
Teikoplanin	**7,5 ±11,5 (1,0-46)**	**1,6 ± 3,9 (0,0-25)**	**<0,001**
Pip-taz	**7,8 ± 8,9 (5,0-34)**	**1,1 ± 3,5 (0,0-19)**	**<0,001**
Seftazidim	**2,2 ± 4,8 (0,0-15)**	**0,7±3,2 (0,0-23)**	**0,007**
İmipenem	0,5 ± 3,1 (0,0-17)	0,1 ±0,8 (0,0-11)	0,307
Sulperazon	0± 0 (0,0-0)	0,1 ± 0,7 (0,0-8)	0,575
Tmp-smx	1,2 ± 5,3 (0,0-28)	0,3 ±1,7 (0,0-14)	0,322
Kaspofungin	0,9 ± 3,8 (0,0-19)	0,2±1,7 (0,0-23)	0,079
Flukonazol	**6,8 ± 12,9 (0,0-57)**	**0,4 ± 2 (0,0-15)**	**<0,001**
Amfoterisin b	**5,2 ±12,7 (0,0-55)**	**0,1±0,6 (0,0-9)**	**<0,001**
Amikasin	**2,6 ± 5,5 (0,0-25)**	**0,6 ± 2,6 (0,0-24)**	**<0,001**
Sefotaksim	**2,6 ± 3,9 (0,0-11)**	**0,8 ±2,9 (0,0-19)**	**<0,001**
Metronidazol	**2,8 ± 5,9 (0,0-29)**	**0,1 ± 0,7 (0,0-10)**	**<0,001**
Klindamisin	**0,8 ± 3,4 (0,0-17)**	**0,1 ±1 (0,0-14)**	**0,007**
Mikafungin	**0,4 ± 2,3 (0,0-13)**	**0±0 (0,0-0)**	**0,011**

Linezolid	0±0 (0,0-0)	0,1 ±0,6 (0, 0-9)	0,692
Sefepim	**0,5 ± 2,5 (0,0-14)**	**0±0 (0,0-0)**	**0,011**
Levofloksasin	**0,5 ± 2,5 (0,0-14)**	**0±0 (0,0-0)**	**0,011**

Tablo D.2. GBNS Olan ve Olmayan Hastaların Antibiyotik Kullanım Süreleri Karşılaştırılması

	Geç neonatal sepsis		
	Var n=100	Yok n=129	p
Kan kültürü			-
üreme yok	38 (%38)	129 (%100)	
S. Epidermidis	27 (%27)	0 (%0)	
Klebsiella pneumoniae	11 (%11)	0 (%0)	
Serratia marcescens	3 (%3)	0 (%0)	
Diğerleri	21 (%21)	0 (%0)	
Antibiyotik kullanım süreleri			
Meropenem	**15,2±16,8(11,0-117)**	**1,7 ± 3,9 (0,0-26)**	**<0,001**
Vankomisin	**8 ± 10,9 (7,0-72)**	**0,3±1,8 (0,0-11)**	**<0,001**
Teikoplanin	**4,7 ± 8 (0,0-46)**	**0,5 ± 1,8 (0,0-12)**	**<0,001**
Pip-taz	**4,3 ± 6,9 (0,0-34)**	**0,2 ± 1,6 (0,0-13)**	**<0,001**
Seftazidim	**2,1 ± 5,1 (0,0-23)**	**0±0 (0,0-0)**	**<0,001**
İmipenem	**0,3 ± 2,0 (0,0-17)**	**0±0 (0,0-0)**	**0,048**
Sulperazon	0,1± 0,6 (0,0-6)	0,1 ± 0,7 (0,0-8)	0,861
Tmp-smx	**0,9 ± 3,7 (0,0-28)**	**0,03 ±0,4 (0,0-4)**	**0,010**
Kaspofungin	**0,6 ± 3,1 (0,0-23)**	**0±0 (0,0-0)**	**0,010**
Flukonazol	**2,7 ± 7,9(0,0-57)**	**0,1 ± 1,3 (0,0-15)**	**<0,001**

Amfoterisin b	**1,7 ± 7,4 (0,0-55)**	**0±0 (0,0-0)**	**0,002**
Amikasin	**1,6 ± 4,4 (0,0-25)**	**0,3 ± 1,5 (0,0-11)**	**<0,001**
Sefotaksim	**2,2 ± 3,9 (0,0-11)**	**0,8 ±2,9 (0,0-19)**	**<0,001**
Metronidazol	**0,9 ± 3,6 (0,0-29)**	**0,01 ± 0,1 (0,0-1)**	**<0,001**
Klindamisin	**0,4 ± 2,4 (0,0-17)**	**0±0 (0,0-0)**	**0,048**
Mikafungin	0,1 ± 1,3 (0,0-13)	0±0 (0,0-0)	0,256
Linezolid	0,1±0,9 (0,0-9)	0±0 (0,0-0)	0,256
Sefepim	0,1 ± 1,4 (0,0-14)	0±0 (0,0-0)	0,256
Levofloksasin	0,1 ± 1,4 (0,0-14)	0±0 (0,0-0)	0,256

Tablo D.3. Ölüm Olan ve Olmayan Hastaların Antibiyotik Kullanım Sürelerinin Karşılaştırılması

	Ölüm		
	Var n=16	Yok n=213	p
Kan kültürü			
Yok	6 (%37,5)	161 (%75,5)	
S. epidermidis	0 (%0)	27 (%12,7)	
Klebsiella pneumoniae	4 (%25)	7 (%3,3)	
Serratia marcescens	1 (%6,3)	2 (%0,9)	
Diğerleri	5 (%3,1)	16 (%7,5)	
Antibiyotik kullanım süreleri			
Meropenem	**13,4±28,1(7,0-117)**	**7,1 ± 11,4 (0,0-75)**	**0,046**
Vankomisin	6 ± 13,9 (0,5,0-56)	3,5 ± 7,7 (0,0-72)	0,148
Teikoplanin	4 ± 6,7 (0,0-20)	2,2 ± 5,8 (0,0-46)	0,137
Pip-taz	2,3 ± 5,7 (0,0-22)	1,9 ± 5,1 (0,0-34)	0,240
Seftazidim	1,6 ± 4,3 (0,0-14)	0,9 ± 3,5 (0,0-23)	0,404

İmipenem	**0,2 ± 0,8 (0,0-3)**	**0,1 ± 1,4 (0,0-17)**	**0,075**
Sulperazon	0±0 (0,0-0)	0,1 ± 0,7 (0,0-8)	0,698
Tmp-smx	1,8 ± 7 (0,0-28)	0,03 ± 1,8 (0,0-14)	0,507
Kaspofungin	**2,2 ± 5,3 (0,0-19)**	**0,1± 1,6 (0,0-23)**	**<0,001**
Flukonazol	**5,9 ± 14,4(0,0-57)**	**0,9 ± 4 (0,0-30)**	**<0,001**
Amfoterisin b	**5,4 ± 14,3 (0,0-55)**	**0,4±3,2 (0,0-35)**	**<0,001**
Amikasin	2,3 ± 6,4 (0,0-25)	0,8 ± 2,9 (0,0-24)	0,226
Sefotaksim	2,5 ± 5 (0,0-17)	1 ±2,9 (0,0-19)	0,109
Metronidazol	**2,1 ± 7,2 (0,0-29)**	**0,3 ± 1,6 (0,0-12)**	**0,001**
Klindamisin	0±0 (0,0-0)	0,2 ±1,6 (0,0-17)	0,634
Mikafungin	**0,8 ± 3,3 (0,0-13)**	**0±0 (0,0-0)**	**<0,001**
Linezolid	0±0 (0,0-0)	0,1±0,6 (0,0-9)	0,784
Sefepim	0±0 (0,0-0)	0,1±0,9 (0,0-14)	0,784
Levofloksasin	**0,9 ± 3,5 (0,0-14)**	**0±0 (0,0-0)**	**<0,001**