GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SEPSİS, NEKROTİZAN ENTEROKOLİT, PATENT DUKTUS ARTERİOSUS GELİŞEN PREMATÜRELERDE YENİ NESİL TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİNİN TANI, TEDAVİ VE PROGNOZ GÖSTERGESİ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fadıl Berat YEŞİL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Canan TÜRKYILMAZ

ANKARA

HAZİRAN-2021

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın tüm aşamalarında beni üstün bilgi ve tecrübesiyle yönlendiren, her noktada desteklerini esirgemeyen, sadece iyi bir doktor değil aynı zamanda mükemmel bir insan olmayı becerebilen ve bu nedenle örnek şahsiyet olarak benimsediğim sayın Prof. Dr. Canan Türkyılmaz hocama, tez çalışmamızın yapılabilmesi için yaptığı yardımların yanında, üstün bilgisini bizden esirgemeyen sayın Prof. Dr. Zühre Kaya hocama, çalışmam boyunca istatistik verilerin analizi amacıyla gece gündüz, tatil günü demeden, tüm özverisiyle yardımlarını esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Zeynep Yalçınkaya'ya, çalışma için gerekli verileri elde etmemi tüm yardımseverliği ve sabrıyla sağlayan Hematoloji Laboratuvarı personeli sayın Biyolog Tolga Yücetaş'a, uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçmiş olan başta Prof. Dr. Aysun Bideci olmak üzere tüm Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarım ve Pediatri Yandal Araştırma Görevlilerine, uzmanlık eğitim sürem boyunca yardımı dokunmuş tüm Gazi Pediatri personeline sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Son olarak tüm hayatım ve uzmanlık eğitimim boyunca özveriyle desteklerini esirgemeyen, bu günlere gelmemdeki en büyük sebep olan ve hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğimi bildiğim canım annem Tülay Yeşil'e, babam Ramazan Yeşil'e, kardeşlerim Öğretim Gör. Burak Yeşil ve Seca Yeşil'e ve yuvam olarak gördüğüm Gazi Pediatri'nin bana en büyük hediyesi olan ve tez sürem boyunca gösterdiği sabır, anlayış ve ilgi için sevgili eşim Dr. Melis Özkumur Yeşil'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

Önsöz i

İçindekiler ii

Tablolar, Şekiller ve Grafikler Listesi v

Kısaltmalar viii

1.**GİRİŞ VE AMAÇ**…… 1

2.**GENEL BİLGİLER**…… 4

2.1.Sepsis……4
2.1.1.Sepsis Tanımı ve Epidemiyolojisi…….4
2.1.2.Sepsis Patofizyolojisi ve Etkenleri……....6
2.1.3. Sepsis Risk Faktörleri……...7
2.1.4. Sepsiste Tanı…….7
2.1.5.Sepsis Tanı Skorları……..10
2.1.6.Yenidoğan Sepsisinde Tanıyı Destekleyici Lab. Tetkikleri…….14
2.1.6.Yenidoğan menenjiti…….15
2.1.7.Sepsis Tedavisi……..16
2.1.8.Yenidoğan Sepsisinde Yeni Nesil Tam Kan Sayımı Parametreleri…..20
2.2.Patent Duktus Arteriosus…….23
2.2.1.Patent Duktus Arteriosus Tanımı ve Epidemiyolojisi……..24
2.2.2.Patent Duktus Arteriyozus Patofizyolojisi……24
2.2.3.Sepsis ve Patent Duktus Arteriyozus İlişkisi……26
2.2.4.Patent Duktus Arteriosus İçin Risk Faktörleri……..27
2.2.5.Patent Duktus Arteriosus'da Klinik Bulgular……...28
2.2.6.Patent Duktus Arteriosus'da Tanı……..28
2.2.7.Patent Duktus Arteriosus'un Tedavi Yöntemleri……...29

2.2.7.Patent Duktus Arteriyozusda Yeni nesil TKS parametreleri……32
2.3.Nekrotizan Enterokolit…….....32
2.3.1.Nekrotizan Enterokolit Tanımı ve Epidemiyolojisi……...32
2.3.2.Nekrotizan Enterokolit Patofizyolojisi……...34
2.3.3.Nekrotizan Enterokolit Klinik Özellikleri……..36
2.3.4.Nekrotizan Enterokolit Tanısı……38
2.3.5.Nekrotizan Enterokolit Tedavisi……38
2.3.6.Nekrotizan Enterokolit Prognozu……...39
2.3.8.Nekrotizan Enterokolitte Yeni Nesil TKS Parametreleri……...40
3.HASTALAR VE YÖNTEM……..41
3.1.Materyal ve Metod……41
3.1.1.Veri Toplama Aşaması……...42
3.1.2.Çalışmanın Tasarımı……..42
3.1.3.Çalışma Aşamaları…….45
3.1.4. Araştırma Dışlama kriterleri…….....46
4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ…… 47
5.BULGULAR…… 48
5.1.Katılımcı Özellikleri……..48
5.1.1.Demografik Bilgiler……....49
5.1.2.Tüm yenidoğan bebeklerle ilgili tanımlayıcı istatistikler……50
5.2.Çalışmaya Dahil Edilen Her Tanı Grubunun Parametrelerinin
Grup İçinde Kıyaslanması…….....59
5.3.Çalışmadaki parametreler ile akut faz reaktanları
arasındaki korelasyon……...71

5.4.Tüm Sepsis Olgularında t0-t1 Değerleri Arasında Anlamlı

Fark Saptanan Parametrelerin Tanı Koyma Gücünün Analizi……..72

5.5.Sepsisli Olgularda Parametrelerin t3 Değerlerinin Mortaliteyi

Öngörme Yönünden Değerlendirilmesi…….....73

5.6.Tüm Grupların Kontrol Grubuyla t1 Anındaki Karşılaştırması……..74

6.TARTIŞMA……. 80

6.1.Akut Faz Reaktanlarının Değerlendirilmesi……....80

6.2.Yeni Nesil Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Akut Faz Reaktanları

ile Korelasyonu……81

6.3.Eritroid Parametrelerin Değerlendirilmesi…….83

6.4.Lökosit Parametrelerin Değerlendirilmesi……....92

6.5.Trombosit Parametrelerinin Değerlendirilmesi……..95

6.6.Özel Oranların Değerlendirilmesi……..101

7.SONUÇLAR 102

8.ÖZET……106

9.SUMMARY……..109

10.KAYNAKLAR……...112

11.ETİK KURUL ONAYI……..123

TABLOLAR

Sayfa No

Tablo 1.Sepsisli yenidoğanlarda görülen başlıca belirti ve bulgular……8

Tablo 2. Hematolojik Skorlama Sistemi……...11

Tablo 3. European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı) Yenidoğan Sepsis Skorlaması…….12

Tablo 4.nSOFA (Neonatal Sequential Organ Failure) Skorlaması……..13

Tablo 5. Sepsiste Tanıyı Destekleyici Laboratuvar Bulguları……14

Tablo 6. Patent Duktus arteriyozus için risk faktörleri…….28

Tablo 7. Patent Duktus Arteriyozus'da Medikal Tedavi……...31

Tablo 8. Nekrotizan Enterokolit Modifiye Bell Kriterlerine Göre Evreleme....37

Tablo 9. Olguların doğum kilosuna göre dağılımları……....49

Tablo 10. Olguların gebelik haftası dağılımları……....49

Tablo 11. Olguların ortalama gebelik yaşı ve doğum ağırlığı değerleri……49

Tablo 12.Kontrol grubu ve diğer tüm hasta olguların ortalama doğum haftaları …….50

Tablo 13. Olguların tanısal dağılımları……50

Tablo 14. Olguların gebelik yaşına göre gruplar arasında dağılımları……....51

Tablo 15. Olguların doğum ağırlığına göre gruplar arasında dağılımları…….51

Tablo 16. Olguların doğum haftasına göre doğum kilosu dağılımları……..52

Tablo 17. Olguların 5.dakika APGAR skoru açısından dağılımları…….52

Tablo 18. Olguların doğum salonunda canlandırma gereksinimine göre dağılımları…….....52

Tablo 19. Olguların mekanik ventilasyon ihtiyacına göre dağılımları……..53

Tablo 20. Olguların surfaktan kullanımına göre dağılımları…….53

Tablo 21. Antenatal risk faktörleri……54

Tablo 22. Antenatal steroid kullanımı……....54
Tablo 23.YYBÜ'de risk faktörleri……55
Tablo 24.NEK'li vakalarda cerrahi geçirme öyküsü…….55
Tablo 25. Sepsis tanısı olan yenidoğanlarda kan kültürü üremesi yönünden Dağılımlar……..56
Tablo 26. Olguların tanı gruplarına göre mortalite açısından dağılımları….56
Tablo 27. Sepsis tanılı olgularda kan kültüründe üreyen mikroorganizma ve mortaliteye göre sınıflandırması……57
Tablo 28. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların gruplar arası dağılımı…….58
Tablo 29. Erken ve geç neonatal sepsis olgularının gruplara göre dağılımı…….58
Tablo 30. Tüm sepsis olgularında(n:96) bakılan grup içi t0, t1 ve t2 değerlerinin karşılaştırılması…….....59
Tablo 31.Sepsis+NEK(Grup 1)(n:10) grubunda NEK tanısı konulduğu zamana göre bakılan grup içi karşılaştırmalar……64
Tablo 32. Sepsis+PDA(Grup 2)(n:19) grubunda sepsis tanısı konulduğu zamana göre bakılan grup içi karşılaştırmalar……....65
Tablo 33. Sepsis+NEK+PDA(Grup 3)(n:10) grubunda bakılan grup içi karşılaştırma……...67
Tablo 34.İzole Sepsis(Grup 4)(n:56) grubunda bakılan grup içi karşılaştırma……...68
Tablo 35.İzole PDA(Grup 5)(n:15) grubunda bakılan grup içi karşılaştırma…….....70
Tablo 36. Akut faz reaktanları ile parametrelerin korelasyonu……..…….....71
Tablo 37. Yenidoğan sepsisi tanısında NRBC ve RPI parametrelerinin sensitivite, spesifite ve tanısal eşik değerleri……..……...72
Tablo 38. Parametrelerin mortaliteyi öngörme açısından değerlendirilmesi…….....73

GRAFİK VE ŞEKİLLER **Sayfa No**

Grafik 1. NRBC(10^3/uL) parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi…….75
Grafik 2. NRBC(%) parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi……..……...76
Grafik 3. IG(10^3/uL) parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi…….……76
Grafik 4.IG(%) parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi…….……77
Grafik 5.MacroR(%)parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi…….……77
Grafik 6.HFLC(10^3/uL) parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi……..…78
Grafik 7.HFLC(%) parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi……...……..78
Grafik 8.FRC(%) parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi…….79
Grafik 9.RPI parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi…….……83
Şekil 1. Sepsiste akut faz reaktanlarının zamanla değişim grafiği……9
Şekil 2.Term ve preterm bebeklerde duktus yapısı……..…26

KISALTMALAR

ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlıklı

AFR: Akut faz reaktanı

AMC: Absolü monosit sayısı

ANS: Absolü nötrofil sayısı

C/S: Sezaryen

CPAP: Devamlı pozitif hava yolu basıncı

CRP: C-reaktif protein

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı

EKO: Ekokardiyografi

FRC: Fragmente eritrosit

GBS: Grup B streptokok

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör

G-CSF: Granülosit stimule edici faktör

haPDA: Hemodinaimk anlamlı patent duktus arteriosus

HFR: Yüksek floresan retikülosit

IG: İmmatür granülosit sayısı

IG%: İmmatür granülosit yüzdesi

IPF: İmmatür trombosit fraksiyonu

IRF: İmmatür retikülosit fraksiyonu

IVIG: İntravenöz immünglobulin

I/T: İmmatür/total nötrofil

KNS: Koagulaz negatif stafilakok

LFR: Düşük floresan retikülosit

LP: Lumber ponksiyon

MACRO-R: Makrositik eritrositler

MICRO-R: Mikrositik eritrositler

MFR: Orta floresan retikülosit

MONO: Monosit

MPV: Mean platelet volume-Ortalama trombosit hacmi

NEK: Nekrotizan enterokolit

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

NRBC: Çekirdekli eritrositler

NS: Neonatal sepsis

PaO2: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

PCT: Platekrit

PG: Prostaglandin

PDA: Patent duktus arteriosus

PDW: Platelet dağılım genişliği

PMN: Polimorfnükleer lökosit

RDS: Respiratuvar distres sendromu

RDW: Red cell distribution width-Kırmızı küre dağılım genişliği

RET: Retikülosit

RPI: Retikülosit üretim indeksi

SGA: Gebelik yaşına göre küçük

TKS: Tam kan sayımı

TNC: Total çekirdekli hücre

TNF-α: Tömor nekrozis faktör-alfa

VEGF: Vasküler endotelial growth faktör

YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal sepsis (NS); yaşamın ilk ayında, çeşitli perinatal, natal ve postnatal risklerle ilişkili gelişen, özgül mikroorganizmaların etken olduğu, enfeksiyonla ilişkili belirti ve bulguları eşlik ettiği, mortalite ve morbiditesi yüksek ciddi bakteriyel sistemik bir enfeksiyon durumudur.

Nekrotizan enterokolit (NEK), prematürelerin bağırsakta ödem, inflamasyon, iskemi, nekrozla karekterize ciddi gastrointestinal bir acil durumudur. Patogenezdeki risk faktörlerine bağlı olarak farklı NEK tanımlarına ve klinik evrelerine göre değişen sıklığı % 3-15, mortalite oranı ise % 15-30 arasındadır (1,2).

Patent duktus arteriosus (PDA) prematürelerde antenatal dönemde açık olan, pulmoner arterle aort arasındaki bağlantıyı sağlayan duktus arteriyosusun doğumdan sonra kapanmamasıyla karakterize bir durumdur. Prematürelerde sıklık gebelik haftasına göre değişmekle birlikte %29-80 arasındadır. Hemodinamik anlamlı PDA prematürelerde morbidite ve mortaliteyle yakın ilişkilidir (3-5).

Prematürelerde sık görülen bir durum olan neonatal sepsisin görülme zamanı, etkenler ve eşlik eden risklere göre tanımlanan farklı tiplerine bağlı değişmekle birlikte sıklığı, 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasındadır. Prematürelerin mortalite ve morbidite riski yüksek bir sorunu olan NS'de, klinik bulguların özgül olmaması ve mükemmel tanı belirteçlerinin bulunmaması, kesin tanının erkenden konularak hızla uygun tedavi verilmesini de zorlaştırmaktadır. Ayrıca prematürelerde NS ile NEK ve/veya PDA aynı hastada birlikte de görülebilmektedir. Etiyopatogenezde de önemli olan bakteriyemi NEK olgularının %20-30'una eşlik edebilir. Sepsiste inflamasyon ve antiinflamasyon yolakları

arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak PDA nın kapanması gecikmekte, tedaviye yanıt azalmakta, kapanmış PDA tekrar açılmaktadır. Ayrıca PDA hastalarında özellikle aortada duktustan sonraki arterlerden çalma, splanknik kan akımında azalma başta olmak üzere bazı hemodinamik nedenlerle NEK riski artmaktadır(1-8). Bu PDA ve/veya NEK eşlik eden kompleks hastalarda NS tanısı, tedavi yanıtının ve prognozun değerlendirilmesi konusunda bilgiler yetersizdir.

Prematürelerde sepsis başta olmak üzere NEK ve PDA'da tanıda; klinik bulgular, çeşitli laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirilmesine rağmen kesin tanı kriterleri konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (1-8). Bu bağlamda özellikle sepsis ve NEK için tanı zorluklarıyla başetmek üzere klinik, laboratuvar ve diğer bazı kriterleri içeren birçok karmaşık ve tartışmalı tanı skorları da geliştirilmiştir (1,2,6,8,9). Ancak hala yaygın kabul gören, pratik tanısal belirteçlere ihtiyaç vardır, çünkü prematürelerde sepsis, NEK ve PDA'da erken kesin tanı ve uygun zamanında tedavi ile hem mortalitenin ve hem de morbiditelerin büyük ölçüde önlenebilmesi mümkündür.

Tam kan sayımı (TKS) ise; yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) pratiğinde özellikle prematürelerde az kan gerektiren, hızla sonuçlanan, pratik bir tetkik olarak tanısal amaçla ve tedaviye yanıtı izlemede yaygın olarak yıllardır kullanılmaktadır (7,10,11). Laboratuvar teknolojisindeki ilerlemelere paralel geliştirilen yeni cihazlar sayesinde birçok yeni nesil TKS parametrelerinin kullanımı gündeme gelmiştir (7).

Güncel literatürde yeni TKS parametrelerinin prematürelerde sepsis, NEK ve PDA'da araştırıldığı az sayıda yayın bulunmaktadır (11-21). Bu yeni nesil TKS

parametrelerinden immatür granülosit (IG) yüzdesi ve sayısının, NS tanısında sola kayma göstergesi olarak kullanılabileceği (15), eritrosit dağılım genişliği (red cell distribution width-RDW) değerinin ise sepsisli olgularda anlamlı yüksek bulunduğu ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). Sepsiste ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume-MPV) değerinin belirgin arttığı gösterilmiş, erken tanı için bir kriter olabileceği öne sürülmüştür (17,18). Kontrol grubundaki prematürelerle karşılaştırıldığında PDA'lı prematürelerde platekrit (PCT) düşük, RDW/platelet oranı yüksek, trombosit dağılım genişliği (platelet distribution width-PDW) yüksek saptanmıştır (12,14). Kontrol grubundaki prematürelere göre NEK'li prematürelerde absolü monosit sayısının (absolute monocyte count-AMC) düşüklüğünün tanısal olduğu ve ciddiyeti belirlemede kullanılabileceği öne sürülmüştür (19,20). Nekrotizan enterokolitli olgularda düşük trombosit sayısı, yüksek hematokrit, > 0,2 band/segmente nötrofil oranı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (11). Absolü çekirdekli eritrosit (nucleated red blood cell-NRBC) sayısının NEK olgularında anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir (21).

Ancak literatürde; prematürelerde sepsise PDA ve/veya NEK tanılarının eşlik ettiği olgularda, bu yeni nesil TKS parametrelerin tanı, tedavi ve prognoz bakımından incelendiği çalışma bulunmamaktadır.

Erişimi kolay, hızlı, pratik, ucuz tanısal bir test olan yeni nesil TKS parametrelerinin güncel yenidoğan yoğun bakım pratiğine girmesiyle; hem çok miktarda kan almayı gerektiren ağrılı test ve işlemler ile gereksiz antibiyotik maruziyeti ve azalacak hem de sepsisli prematürelerde, NEK ve PDA gibi ciddi sorunların eklendiği kompleks olgularda erken tanı ve tedavi sayesinde mortalite ve

sekellerin azaltılması mümkün olacaktır. Daha az kan alınması sayesinde bu küçük prematürelere daha az eritrosit transfüzyonu gerekecek, hastane yatış süreleri ve maliyet de azalacaktır.

Bu amaçla çalışmamızda; prematürelerde sepsiste ve beraberinde NEK, PDA olan kompleks sepsis olgularında yeni nesil TKS parametrelerinin tanı, tedavi ve prognozla değişiminin retrospektif değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Sepsis

2.1.1.Sepsis Tanımı ve Epidemiyolojisi

Neonatal sepsis; bakteri, virüs ya da mantarların etken olduğu hemodinamik değişiklikler, çeşitli klinik ve laboratuvar bulgularla kendini gösteren yenidoğanlarda ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan sistemik bir enfeksiyon durumudur. Morbidite, mortalite ve sıklık özellikle ülkelerin gelişmişlik durumlarına göre değişiklik göstermektedir. Etkenler intrauterin, maternal flora, hastane ya da toplum kaynaklı olabilir. Neonatal sepsis saptandığı zamana göre erken ve geç NS olarak iki gruba ayrılmaktadır. Erken NS genellikle doğum öncesi ya da anındaki bir mikroorganizma geçişi nedeniyle oluşurken, geç NS ise genellikle hastane ya da toplum kaynaklı patojenler tarafından oluşmaktadır. Bölgeye göre değişmekle birlikte ABD'de bakteriyel NS insidansı 1000 canlı doğumda 1-4, erken başlangıçlı NS insidansı ise 0.98 olarak bildirilmektedir. Bunların çoğu prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda görülmektedir. Doğum ağırlığı <1.500 gr olan bebeklerde insidans; 1000 canlı doğumda 10.96 iken, 1.500-2.500 gr arasında doğanlarda 1.38 kadardır (22,23).

Ülkemizde ise geç başlangıçlı sepsis insidansı %6,4-14.1, mortalite %0-75 arasında bildirilmiştir (25,26). Mortalite oranının son yıllarda %30-40'lardan %5-10'lara azaldığı görülmektedir (27). Prematüre bebeklerde mortalite çok daha yüksek oranlara çıkabilmektedir (24).

Gelişmiş ülkelerde grup B streptokok (GBS) taramalarının yaygınlaşması sayesinde intrapartum antimikrobiyal profilaksi sayesinde erken NS görülme oranı düşmüştür (22). Antibiyotik profilaksisinin geç başlangıçlı NS'e etkisi gösterilmemiştir. Geç başlangıçlı NS'yi engellemek için postnatal çevrede önlem almak gereklidir (23). Özellikle el hijyeni, uygun katater kullanımı, doğru antibiyotik kullanımı, H2 reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörü kullanımının kısıtlanması, anne sütü ile beslenme geç başlangıçlı NS insidansının azaltılmasında etkilidir (23,28,29). Bir Cochrane çalışmasında 1.500 gr altındaki prematürelerde oral laktoferrin profilaksisinin geç başlangıçlı sepsis insidansını azalttığı saptanmıştır (30).

Retrospektif bir çalışmada Kanada Neonatal Erken Sepsis Ağı'nın sonuçlarına göre NS oranı 2003-2005 yılları arasında 1000 canlı doğumda 6.8 iken, 2006-2008 yılları arasında 6.2'ye düşmüştür (31,32).

Sepsis term yenidoğanlarda erkeklerde kızlardan daha sık görülmektedir fakat prematürelerde cinsiyete bağlı böyle bir değişim söz konusu değildir (22). Erkek cinsiyet hormonları (örneğin androjenler) hücre aracılı immün cevabı baskılarken, kız bebeklerdeki cinsiyet hormonları koruyucu etki göstermektedir (33).

2.1.2.Sepsis Patofizyolojisi ve Etkenleri

Doğal immün sistem hücreleri özellikle nötrofil ve monositler enfeksiyonlara karşı savunmada en ön saftaki elemanlardır. Esasen, sepsiste bu hücrelerin oluşturduğu inflamatuvar sitokinlerle gelişen yaygın inflamasyon "sitokin fırtınası" ölüme sebep olabilmektedir. Nötrofiller, bakteriyel sepsise karşı korunmada ana rol oynarlar. Proteolitik enzimler, reaktif oksijen türlerinin hızla oluşumu sayesinde patojen mikroorganizmalar engellenir. Sistemik inflamasyonun, enfeksiyonun sepsisin önlenmesinde önemli olan nötrofillerin fonksiyonlar çok önemlidir. Ancak PMN lökositler; organların endotelial hücrelerinin yüzeyindeki adezyon moleküllerine bağlanır, bu bağlanma bölgelerinde proteolitik enzimler ve oksijen metabolitleri salgılayarak endotel hasarı, kapiller geçirgenlik artışı ve inflamatuvar mediatörlerin organ parankimi tutulumu ile organ yetmezliğine de yol açabilirler. Bu aşamada, nötrofil apoptosisi ile dengelenen bir homeostatik mekanizma ile sağlıklı dokuların zedelenmesi doyasıyla organ hasarı da önlenir. Monositler de fagositoz, antijen sunumu ve sitokin üretimi aracılığı ile enfeksiyonların en erken safhasında öncül savunma hücreleridir (8).

a) Erken Neonatal Sepsis

Erken NS intrauterin ya da membran rüptürü sonrasında vajinal floradan asendan yolla bakterilerin uterusa geçişi ile ya da doğum esnasında doğum kanalından bakteri kolonizasyonu ile meydana gelmektedir. Koryoamniyonit amniyotik sıvının mikrobiyal invazyonu ve fetal membranların akut inflamasyonu sonucu oluşmaktadır. Koryoamniyonitte *Ureaplasma parvum* ve *Ureaplasma urealyticum* en sık izole edilen mikroorganizmalardır. Erken NS'e en sık sebep olan

mikroorganizmalar ise *Streptococcus agalactiae* (GBS), *E. coli* ve *Listeria nonocytogenes*'dir (22).

b) Geç Neonatal Sepsis

Prematürelerde nötrofil fonksiyonunda azalma ve immunglobulin seviyesinin düşük olması invaziv enfeksiyona sebep olan başlıca sebeplerdir (34,35,36). Ayrıca hastane personeli, aile üyeleriyle temas, yapılan noninvaziv ve invaziv işlemler geç başlangıçlı NS oluşumuna sebep olmaktadır. Genellikle Gram (+)mikroorganizmalar arasında koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) ve streptokoklar etkendir (22).

2.1.3. Sepsis Risk Faktörleri

Sepsis için en büyük risk faktörleri düşük doğum ağırlığı ve prematüritedir. Bu yüksek riskli bebeklerde term bebeklere göre sepsis 3-10 kat fazla görülmektedir. Ayrıca anne ile ilişkili olarak erken membran rüptürü (EMR), koryoamniyonit, üriner sistem enfeksiyonları ile bebekle ilgili uzamış intravenöz kateterizasyon, endotrakeal entübasyon ve diğer invaziv işlemler de sepsis için önemli risk faktörleri arasındadır. (22). Düşük 25-Hidroksi Vitamin D konsantrasyonu da erken neonatal sepsis riskini artırmaktadır (37). Enfeksiyonların önlenmesinde; intrapartum profilaksi, el yıkama, girişimlerde asepsi kurallarına uyulması, gereğinde uygun izolasyon ve özellikle anne sütü ile beslenmenin sağlanması önemlidir.

2.1.4. Sepsiste Tanı

Yenidoğanlarda sepsis, spesifik olmayan belirti ve bulgularla kendini gösterir. Bu klinik bulguları arasında; ısı dengesizliği, hipotansiyon, dolaşım

bozulması, metabolik asidoz, taşikardi, bradikardi, apne, siyanoz, irritabilite, letarji, abdominal distansiyon, sarılık, peteşi, purpura ya da kanama sayılabilir. Geç dönemde ise solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, kardiyak yetmezlik, şok, renal yetmezlik, serebral ödem, tromboz, adrenal kanama, kemik iliği baskılanması, dissemine intravasküler koagulasyon (DİK) gibi ağır tablolar da gelişebilmektedir (22).

Günümüzde NS için özgül mükemmel bir tanı testi bulunmamaktadır (38,39). Tanı; öykü, risk faktörleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesiyle konulmaktadır (40).

Tablo 1.Sepsisli yenidoğanlarda görülen başlıca belirti ve bulgular

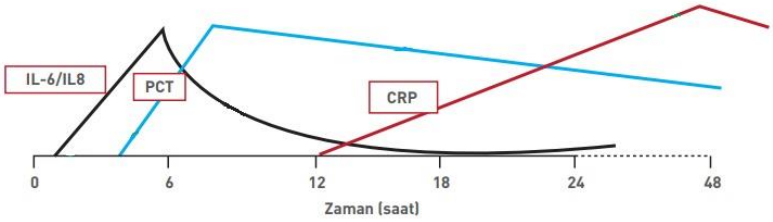
Genel:	Ateş, Isı düzensizliği, Beslenmede bozulma
Gastrointestinal Sistem	Abdominal distansiyon, Kusma, İshal, Hepatomegali
Solunum Sistemi	Apne, Dispne, Takipne, Retraksiyon, Siyanoz
Üriner Sistem	Oligüri, Böbrek yetmezliği
Kardiyovasküler Sistem	Soluk cilt, Kalp hızı değişiklikleri, Hipotansiyon
Merkezi Sinir Sistemi	İrritabilite, Letarji, Nöbet, Hiporefleksi, Pulsatil fontanel, Tiz sesli ağlama
Hematolojik Sistem	Sarılık, Splenomegali, Peteşi, Purpura, Kanama

Yenidoğan sepsisinde kesin tanı; kan, beyin omurilik sıvısı (BOS), idrar gibi normalde steril olan vücut sıvılarında etken patojenin üretilmesi ile tanı konur. Kan kültürü için örnek alımı mümkünse 2 farklı alandan yapılmalı ve kan miktarı en az 0.5-1 ml olmalıdır. Bu sayede düşük koloni sayısındaki bakterilerin de üretilme şansı artmaktadır. (22). Santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesinde, geç sepsis ve kan kültüründe üreme olduğunda BOS örneklemesi de gerekir (41). Erken NS'de

ise üriner sistem enfeksiyonu daha nadir olduğundan, ilk 72 saat içinde gelişen sepsis durumunda suprapubik örnekleme ya da üriner kateterizasyon ile idrar kültürü alınması önerilmemektedir.

Son dönemde multiplex PCR yönteminin kullanımıyla mikroorganizmanın teşhisi ve antimikrobiyal direnç genlerinin saptanması saatler içinde yapılabilmektedir. Plasentanın ve zarların patolojik incelemesi de hem akut hem de kronik inflamasyonu göstermesi ve koryoamniyonit kesin tanısı açısından önem arzetmektedir (22).

Kültürden bağımsız tanı yöntemlerinde ise beyaz küre (BK-WBC) sayısı, absolü nötrofil sayısı (ANS) ve immatür nötrofil sayısı, immatür/total nötrofil (I/T) oranının 0.2 den yüksek olması gibi hematolojik kriterler kullanılmaktadır. Beyaz küre sayısı yaşamın ilk 12-24 saatleri arasında değişken olduğundan tek bir değer yerine ardışık birden fazla sonucun değerlendirilmesi daha uygundur. Ayrıca CRP, prokalsitonin, haptoglobulin, fibrinojen, interlökin-6 (IL-6), interlökin-8, TNF-α gibi birçok akut faz reaktanı (AFR) yenidoğanda sepsisinde tanıya yardımcı olarak kullanılmaktadır (22).



Şekil 1. Sepsiste akut faz reaktanlarının zamanla değişim grafiği

(IL-6:İnterlökin-6 , IL-8:İnterlökin-8, PCT:Prokalsitonin, CRP:C-Reaktif Protein)

Karaciğerden sentezlenen CRP sepsisin başlangıcında tanı için uygun bir belirteç değildir, CRP'nin IL-6 ve prokalsitoninle birlikte, birden fazla ardışık değerlendirilmesi doğru tanı ihtimalini arttırmaktadır (22).

Prokalsitonin ve CRP neonatal sepsis tanısında sıklıkla kullanılan belirteçlerdir. Enfeksiyon başlangıcında bakılan CRP'nin sensitivitesi düşüktür, enfeksiyondan 6-8 saat sonra yükselmeye başlar ve 24 saat sonra pik yapar. Dolayısıyla seri CRP değerleri daha anlamlıdır. Prokalsitonin değerleri enfeksiyondan 12-24 saat sonra pik yaparken ayrıca postnatal 24. Saatten sonra da fizyolojik olarak düşmeye başlamaktadır. (23, 42). Ayrıca prokalsitonin respiratuvar distres sendromu (RDS) gibi enfeksiyon dışı sebeplerde de yükselebilmektedir (23). Sepsis tanısında prokalsitonin CRP ile kıyaslandığında; daha yüksek sensitivite daha düşük spesifiteye sahiptir (43). Kesin sepsis tanısı için CRP ve prokalsitonin tek başına yeterli değildir, önemli olan etkenin kültürde üretilmesi ve hastanın klinik durumunun bütüncül değerlendirilmesidir. Prokalsitonin ve CRP yanında IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa gibi sitokinler de sepsis tanısında yardımcı belirteçler olarak kullanılmaktadır (23).

2.1.5.Sepsis Tanı Skorları

Yenidoğan sepsisi tanısında spesifik bir klinik ya da laboratuvar bulgusu olmaması nedeniyle tanıya yardımcı olması amacıyla çeşitli laboratuvar belirteçleri ve klinik bulguların birlikte değerlendirildiği sepsis skorları geliştirilmiştir. Fakat bunların güncel pratikte rutin kullanımı konusunda görüş birliği bulunmamakta ve daha kullanışlı yeni tanı skorlarına ihtiyaç duyulmaktadır (44).

Rodwell ve ark. yaptığı hematolojik skorlama sisteminde; BK, total ve immatür polimorfonükleer lökosit (PMN) ve trombosit sayıları kullanılmıştır. Bu skorlamanın avantajları; kolay, hızlı olması ve her laboratuvarda incelenebilecek TKS parametreleri içermesidir. Bu skorlamada; ≤2 skor sepsis olasılığının düşük olduğunu, 3-4 olası sepsisi, ≥5 ise sepsis ihtimalinin yüksek olduğunu göstermektedir(45).

Tablo 2. Hematolojik Skorlama Sistemi

Kriter	**Değerlendirme Kriteri**	**Skor**
Total WBC Sayısı/ mikrolitre	≤5000 ≥25.000 (Doğumda) ≥30.000 (12-24.saat) ≥21.000 (48.saat)	1 1
Total PMN Sayısı	1.800-5.400 Matür PMN Görülmemesi	0 2
İmmatür PMN Sayısı	600 Yüksek	0 1
İmmatür:Total PMN oranı	0.120 Yüksek	0 1
İmmatür:Matür PMN oranı	<0.3 ≥0.3	0 1
PMN deki Dejeneratif Değişiklikler	Toksik Granül, Sitoplazmik Vakuoller	1
Platelet Sayısı (x100,000/mm^3)	≤1.5	1

WBC:White Blood Cell-Beyaz küre, PMN:Polimorfonükleer Nötrofil,

2010 yılında European Medicines Agency (EMA-Avrupa İlaç Ajansı) tarafından NS için bir skorlama geliştirmiştir**.** Bu skorlamada 6 klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir**.** Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilmektedir (46).

Tablo 3. European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı) Yenidoğan Sepsis Skorlaması

Klinik Bulgular	
Vücut ısısı: >38.5 veya <36°C az olması ya da ısı düzensizliği	Solunumsal: Apne, Takipne, Artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler: Bradikardi, Taşikardi veya Ritim düzensizliği İdrar <1 ml/kg/sa 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: <4.000 veya >20.000/mm³	
İmmatür/Total Nötrofil Oranı: ≥0.2	
Trombosit Sayısı: <100.000/mm³	
CRP>15 mg/L(1,5 mg/dL) veya Prokalsitonin≥ 2 ng/mL	
Kan şekeri izlemi (En az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dL) veya Hipoglisemi(<45 mg/dL)	
Metabolik Asidoz: Baz açığı>10 mEq/L veya Serum laktat> 2mMol/L	

Neonatal SOFA (Sequential organ failure assessment) skoru da yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde olumlu sonuçlar vermiştir fakat tüm dünyada rutin

kullanımı tartışmalıdır. Bu çalışmada 2012-2016 yılları arasında; aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) gebelik yaşı <33 hafta olan ve geç başlangıçlı NS tanısı alan 679 yenidoğan değerlendirilmiştir. Bu skorda puanlama; oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı (0-8 puan), inotropik destek ihtiyacı (0-4 puan), trombositopeni seviyesi (0-3 puan) şeklinde yapılmaktadır. Toplam puan 0-15 arasındadır. Bu puanlama bir hasta için 9 ayrı zamanda (tanıdan 48-24-12-6 saat önce, tanı anı, tanıdan 6-12-24-48 saat sonra) yapılmaktadır. Bu skorlamada tüm zamanlarda ≥4 puan alınması sepsiste artmış mortaliteyi göstermiştir (47,48).

Tablo 4.nSOFA (Neonatal Sequential Organ Failure) Skorlaması

Solunum Skoru	**0**	**2**	**4**	**6**	**8**
Kriterler	Entübe olmamak ya da entübe halde SpO2/FiO2≥300	Entübe FiO2<300	Entübe SpO2/FiO2<200	Entübe SpO2/FiO2<150	Entübe SpO2/FiO2<100
Kardiyovasküler Skor	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Kriterler	İnotrop ve Sistemik steroid kullanımı yok	İnotrop kullanımı yok Sistemik steroid kullanımı var	Bir intorop kullanımı var Sistemik steroid kullanımı yok	İki ya da daha fazla inotrop kullanımı var ya da Bir inotrop ve sistemik steroid kullanımı var	İki ya da daha fazla inotrop kullanımı ve Sistemik steroid kullanımı var
Hematolojik Skor	**0**	**1**	**2**	**3**	
Kriterler	Platelet sayısı≥150x**10^3**	Platelet sayısı 100-149x 10^3	Platelet sayısı <100x 10^3	Platelet sayısı <50x 10^3	

2.1.6.Yenidoğan Sepsisinde Tanıyı Destekleyici Laboratuvar Tetkikleri

Yenidoğan sepsisinde tanıyı destekleyici laboratuvar tetkiki olarak TKS ve birçok inflamatuvar belirteç kullanılmaktadır. Sepsisli yenidoğanlarda ANS de düşüş ve I/T oranında artış gözlenmektedir. Özellikle kültür negatif şüpheli sepsis olgularında; sepsis yönetimi ve tanı için belirteçlerin kullanım konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. En sık kullanılan belirteçler CRP ve prokalsitonindir. Bazı araştırmalarda CRP ve prokalsitonin sensitivite ve spesifitesi %96 larda bildirilmektedir ancak tüm çalışmalar gözönüne alındığında sonuçlar tutarlı değildir (40). Ayrıca çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematürelerde ve kültür pozitifliği saptanmış gram negatif sepsislerin %75'inde trombositopeni görülmektedir (49,50).

Tablo 5. Sepsiste Tanıyı Destekleyici Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Tetkikleri	
Tam Kan sayımı **Trombosit Sayısı** **Absolü Nötrofil Sayısı**	 <150.000/mikrolitre <1.500/mikrolitre(hafif) <1.000/mikrolitre(orta) <500/mikrolitre(ciddi)
İmmatür/Total Granülosit Oranı	>0.2
Beyin Omurilik Sıvısı **WBC** **Protein** **Glukoz**	 >20 mm³ Term >100 mg/dL Preterm >290 mg/dL <%70-80(Serum seviyesine göre)
Belirteçler **CRP** **Prokalsitonin**	 >1 mg/dL >1 ng/mL
WBC, Beyaz küre ; CRP, C-Reaktif Protein	

2.1.6. Yenidoğan menenjiti

Yaşamın ilk ayında menenjit görülme sıklığı diğer zamanlara göre daha fazladır (51). Bakteriyel menenjit insidansı 1.000 canlı doğumda 0.25'tir (52). İlk 72 saatte görülen menenjitlerin %70'inde GBS ve *E.coli* etkendir. İlk haftadan sonra görülen geç başlangıçlı menenjit ise KNS, *S.aureus, E.coli* ve Klebsiella türleri gibi hastane ya da toplum kaynaklı etkenlerle oluşmaktadır (23). Gram (-) basillerden ise en sık görüleni *E.Coli*'dir ve izole edilen Gram (-) etkenlerin yarısını oluşturmaktadır (51,53). Diğer Gram (-) mikroorganizmalar *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter* ve *Serratia* olarak sıralanabilir (23).

Menenjit kliniğinde %60 oranında vücut ısı düzensizliği saptanır ayrıca irritabilite, letarji, tonus kaybı, nöbetler, fontanel bombeliği, beslenme intoleransı, apne, diyare gibi belirti ve bulgular da görülebilmektedir. Menenjitten şüphelenildiği zaman sepsiste istenilen tetkiklerin yanısıra lomber ponksiyon (LP) yapılıp BOS hücre sayımı, protein ve glukoz oranları, BOS gram boyama, BOS kültürü tetkikleri de gönderilmelidir. Kliniği stabil hastalarda antibiyotik verilmeden önce LP yapılmalıdır. Eğer LP travmatik olursa BOS kültür sonucu çıkana kadar antibiyoterapi başlanmalıdır. Her hastada tedavi tamamlandığında kontrol LP yapılmasına gerek yoktur. Fakat özellikle komplike klinik seyir gösteren, anormal nörolojik görüntüleme bulguları olan, nöbet geçiren hastalarda ya da uzun süren BOS kültür pozitifliği olan vakalarda kontrol LP düşünülebilir. Gram (-) menenjit ya 21 gün ya da temiz BOS kültüründen 14 gün sonraya kadar tedavi edilmelidir. İndüklenebilir beta laktamaz direnci olan Enterobakter ailesi (*Citrobacter, Enterobacter, Serratia*) ve ayrıca *Psödomonas* için dördüncü kuşak

sefalosproin (Sefepim) ya da karbapenem artı aminoglikozid kombinasyonu verilmelidir. Koagülaz negatif stafilokoklar penisilin direncine sahiptir ve vankomisin tedavisi gerekmektedir. Ventrikülоperitoneal şant nedeniyle menenjit olmuşsa şantın çıkarılması gerekir. Menenjite bağlı nörolojik sekeller; nöbetler, gelişme geriliği, görme ve işitme kaybı, hidrosefali, serebral palsi şeklinde sıralanabilir (23).

Üriner sistem enfeksiyonları erken NS'de sık görülmezken, geç NS'de daha sık rastlanmaktadır. Bu durumda idrar kültürü örneklemesi için üriner kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon önerilmektedir (54).

Sepsiste birçok belirteç enfeksiyon tanısını koymada ya da dışlamada yeterli değildi**.** Özellikle inflamatuvar cevabı daha iyi yansıtmasından dolayı postnatal 6-12 saatte bakılan BK değerleri sepsis tanısında anlamlıdır (23,55). İmmatür granülosit tanımlamasını yapan "flow sitometri" gibi yeni teknikler sepsis tanısı açısından umut vadetmektedir (56).

2.1.7. Sepsis Tedavisi

a) Ampirik Tedavi

Neonatal sepsis tedavisinde şüphelenilen ya da kanıtlı mikroorganizmaya göre antimikrobiyal tedavi değişmektedir. Ayrıca antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce kültürlerin alınmış olması gerekmektedir fakat çok septik, ağır vakalarda kültür alınması beklenmeden acilen antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Erken NS'de antibiyotik tedavisinde ilk tercih ampisilin ve aminoglikozid (genellikle gentamisin) olmaktadır. Eğer Gram (-) menenjitten şüpheleniliyorsa üçüncü ya da dördüncü kuşak sefalosporin eklenmektedir. Beta laktamaz üreten

gram negatif basillere karşı genellikle imipenem gibi karbapenem grubu tercih edilmektedir. Hastane kaynaklı NS etkenleri arasında en sık KNS ,daha az sıklıkla *Stafilococcus aureus* sayılabilir. Kandidiasis, aspergillosis gibi fungal enfeksiyonlardan şüphelenildiğinde ise anti-fungal tedavi protokolleri uygulanmalıdır (22). Kandidiasis düşünülürse amfoterisin deoksikolat başlanmalıdır (57,58).

b) Etkene Yönelik Tedavi

Etken saptandığı zaman en etkili antimikrobiyal tedavi seçeneği değerlendirilmelidir. GBS için penisilin ya da ampisilin, gentamisin ile birlikte kullanılmalıdır. *Listeria monocytogenes* için tek başına ampisilin, Enterokoklar için penisilin içeren bir antibiyotik yanında aminoglikozid başlanıp, kültür negatif geldiğinde aminoglikozid kesilebilir. Ampisilin dirençli enterokok durumunda vankomisin kullanılabilir. Gram (-) enterik bakterilere karşı ampisilin ya da aminoglikozid tek başına yeterlidir. Eğer menenjitten şüpheleniliyorsa üçüncü ya da dördüncü kuşak sefalosporinler ya da karbapenem grubu tercih edilir. Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreten enterobakteriler ise sefepim ya da karbapenem grubuyla tedavi edilir. Anaerobik enfeksiyonlarda klindamisin, ampisilin sulbaktam ve metronidazol tercih edilebilir. Linezolid ve daptomisin ise bu antibiyotiklere direnç geliştiği zaman kullanılabilecek antibiyotiklerdi. Amfoterisin deoksikolat invaziv kandidiasis durumunda menenjit düşünüldüğünde tercih edilmelidir. Lipozomal amfoterisin ve ekinokandinler hepatik kandidiasis durumunda tercih edilmelidir (22). Antibiyotik tedavisini sonlandırma zamanıyla ilgili kanıta dayalı net bilgi olmamakla birlikte kültürlerin negatifleşmesi

beklenmelidir. Bu süre kan enfeksiyonlarında 7 gün, gram pozitif menenjitte 14 gün, gram negatif menenjitte ise 21 gündür. Antibiyotik kullanımı akılcı şekilde yapılmalı ve etkene yönelik tedavi verilmelidir. Antibiyotik maruziyeti; NEK riskini arttırmakta, intestinal disbiyozise neden olmaktadır (22,23).

Erken NS GBS, *E.Coli, Listeria monocytogenes* en sık etken olan patojenlerdir. Bu nedenle ampisilin ve aminoglikozid kombinasyonu önerilmektedi. Üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı invaziv candidiasis gelişme ve direnç gelişme riskinden dolayı önerilmemektedi. Gram negatif menenjitten şüphelenildiğinde ise ampirik olarak sefotaksim önerilmektedi. Seftriakson kernikterus ve safra çamuru geliştirme riski nedeniyle kullanılmamaktadır (23).

Geç neonatal sepsiste Koagülaz negatif stafilokok, *S.Aureus* ve Gram negatif mikroorganizmalar sıklıkla etken olmaktadır. Bu nedenle vankomisin ve aminoglikozidler kullanılmaktadır. Eğer gram negatif menenjitten şüphelenilirse üçüncü kuşak sefalosporin eklenmesi düşünülmelidir. Eğer daha önce üçüncü kuşak sefalosporin almışsa ve direnç düşünülüyorsa karbapenem grubu verilmesi düşünülebili. Ayrıca invaziv kandidiasis açısından antifungal ekleme klinik düzelmeyen vakalarda düşünülebilir(23). Eğer mikroorganizma üretilirse antibiyograma göre antibiyotik değişikliği yapılmalıdır. Tedavi süresi enfeksiyonun yerine ve klinik duruma göre belirlenmektedir. Odak saptanamayan bakteriyemi durumunda tedavi 7-10 güne tamamlanmalıdır. <32 hafta gestasyonel yaşa sahip prematürelerde tedavi süresi 10-14 gün olmalıdır. Eğer gram negatif bakteriyemi saptandıysa tedavi 10-14 gün olmalıdır. GBS menenjiti ise 14-21 gün tedavi

edilmelidir. Gram negatif bakteriyel menenjit ise 21 gün ya da 2 haftadan sonra ilk negatif BOS kültürüne kadar hangisi daha uzun sürerse o şekilde tedavi edilmelidir**.**

Kültürlerde üreme olmayan fakat klinik olarak sepsisten şüphelenilen vakalarda antibiyoterapi süresinin ne kadar olacağı netlik kazanmamıştır. Genel olarak eğer üreme yoksa ve klinik düzelme olduysa 48 saat sonra antibiyotik tedavisinin kesilmesi önerilmektedir. Doğum öncesi ya da anında maternal antibiyoterapi alımı da yanlış negatif kültür sonuçlarına neden olabilmektedir (23). Uzun süre ampirik antibiyotik kullanımı NEK ve mortalite riskini arttırmaktadır (59). Bu nedenle klinisyenler antibiyotik kullanım süresini hasta özelinde kliniği ve laboratuvar bulgularını bütüncül değerlendirerek belirlemelidir (23).

c)Yardımcı Tedaviler

Nötrofil sayı ya da fonksiyonunu arttırmak için geliştirilmeye çalışılan granulosit transfüzyonu, GM-CSF, G-CSF, intravenöz immunglobulin (IVIG) gibi yardımcı tedavi seçenekleri mevcuttur (22). Birçok çalışma bu tedavilerin yararını araştırmış fakat net fayda gösterilememiştir (60-63). Uluslararası Neonatal İmmünoloji Çalışma Grubu'nun 7000'in üzerinde vakada yaptığı çalışma ile IVIG tedavisinin morbidite ve uzun dönem mortaliteye olumlu etkisinin olmadığını gösterilmiştir (64).

Bir diğer tedavi yöntemi olan pentoksifilin ise mikrosirkülasyonu arttırıp, sepsisle ilişkili olan TNF-alfa seviyesini düşürerek etki eder. İki randomize kontrollü çalışmada, toplam 140 yenidoğanda, pentoksifilinin sepsis tedavisinde sağkalıma olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (65).

Sepsis tanısında kullanılmak üzere yeni güvenilir tanı belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Çünkü tanı için mevcut laboratuvar tetkikleri sepsisin erken ve kesin tanısını koymada yeterli değildir. İleri teknoloji hematoloji chazlarının geliştirilmesi ile birlikte yeni nesil TKS parametrelerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Umut vadeden bu parametrelerin yenidoğan sepsisinde kullanımı ile ilgili literatürde kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır**.**

2.1.8. Yenidoğan Sepsisinde Yeni Nesil Tam Kan Sayımı Parametreleri

Uzun yıllardır TKS, YYBÜ'lerinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Yenidoğanlar ve özellikle prematüreler için TKS parametrelerin normal aralıkları bildirilmiştir. Son yıllarda ise TKS cihazlarına yeni nesil parametreler eklenmiştir. Yenidoğanlarda bazı hastalıklarda mevcut tanı kriterlerine ek ya da alternatif olarak kullanılmaları ile ilgili ve normal referans aralıkları belirlemek üzere bazı araştırmalar bulunmaktadır. Bu yeni nesil parametrelerin yenidoğanlarda gebelik yaşı ve postnatal yaşa göre normal aralıkları bilinmemektedir**.**

a) Retikülosit ile ilgili parametreler
    - LFR (Düşük Floresans Retikülosit)
    - MFR (Orta Floresans Retikülosit)
    - HFR (Yüksek Floresans Retikülosit)
    - IRF (İmmatür Retikülosit Fraksiyonu)
    - RPI (Retikülosit Üretim İndeksi)
    - Ret-HE (Retikülosit Hemoglobin Eşdeğeri)
b) Eritrosit ile ilgili parametreler
    - HYPO-HE (Hipokrom Hb)
    - HYPER-HE (Hiperkrom Hb)
    - MICRO-R (Mikrositik eritrositler)
    - MACRO-R (Makrositik eritrositler)

- FRC (Fragmente eritrositler)
- NRBC (Çekirdekli eritrositler)

c) Lökosit ile ilgili parametreler
   - IG (İmmatür Granülosit Sayısı)
   - NEUT-GI (Nötrofil Granülarite İndeksi)
   - NEUT-RI (Nötrofil Reaktivite İndeksi)
   - RE-LYMP (Reaktif Lenfositler)
   - AS-LYMP (Antikor sentezleyen lenfosit)
   - Delta nötrofil indeksi

d) Trombosit ile ilgili parametreler
   - MPV (Mean platelet volüm)
   - IPF (Immatür Trombosit Fraksiyonu)
   - PDW (Platelet Distribution Width)

Literatürde yeni nesil TKS parametrelerinin yenidoğanlarda sepsiste araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır:

Jayasekara ve ark. yaptığı çalışmada; gebelik haftaları 14 olguda <34 hafta ve 9 olguda 34-37 hafta olan toplam 55 erken sepsis tanılı prematürenin postnatal 24. saat TKS parametreleri değerlendirilmiş; I/T oranının>0.2, immatür granülosit sayısının $0.03x10^3$/mikrolitre olması ve immatür granülosit yüzdesinin (IG%) >0.5 olmasının sepsisle ilişkili olduğu bildirilmiştir (66).

Cremer ve ark. yaptığı çalışmada; 21 kanıtlanmış sepsis (kültür pozitif) ve 12 cerrahi geçirmiş prematüre NEK olgusunda immatür trombosit fraksiyonu (IPF) ve trombosit sayısı tanı öncesi ve sonrasında değerlendirilmiştir. Tanı sonrasında IPF ve trombosit sayısında anlamlı düşüş saptanmıştır. CRP ve IL-6 parametrelerinin yüksek saptandığı hastalarda IPF değerinin azalmış megakaryopoez nedeniyle düşük saptandığı bildirilmiştir (13).

Meabed ve ark. yaptığı 50 prematüre bebekten (gestasyonel yaş ortalaması 23 hafta) oluşan vaka kontrol çalışmasında örnekler tanı anında alınarak hemoglobin, RBC ve trombosit sayısında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşüklük saptamıştır(67).

Shaaban ve ark. yaptığı çalışmada antenatal risk faktörü olan 95 prematüre yenidoğan kord kanında ve postnatal üçüncü günde MPV ve CRP değerleri açısından araştırılmış. Birinci günde MPV ve CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır($p<.001$) Hem bir hem de üçüncü gün bakılan değerlerde ölenlerde MPV ve CRP değerlerinin yaşayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hem kord kanında hem de üçüncü günde bakılan sonuçlarda MPV nin sepsis grubunda arttığı, eşik değerinin 8.6 fL olduğu ve MPV ile kombine şekilde bakılan CRP değerinin ve trombositopeninin sepsis tanısında yeni bir tanı parametresi olabileceği öne sürülmüştür (18).

Martin ve ark. yaptığı çalışmada gestasyonel yaşları >28 hafta olan 251 yenidoğan sepsis olgusu kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Tetkikler postnatal 6. saatte gönderilmiş ve sepsis grubunda RDW'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ayrıca ölen vakalarda yaşayanlara göre RDW'nin yine yüksek olduğu saptanmıştır (16).

Panda ve ark. prematürelerde yaptığı çalışmada 41 kanıtlanmış, 14 erken başlangıçlı, 27 geç başlangıçlı sepsis vakası; 52 vakalık kontrol grubuyla karşılaştırılmış. Sepsis şüpheli vakalardan kan kültürü ile eş zamanlı TKS alınmıştır. Sepsis grubunda nötrofil lenfosit oranı (NLR) kontrol grubuyla kıyaslandığında daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca CRP değerinin sepsisli

yenidoğanlarda 43.50 ± 26.76 mg/dl, septik olmayanlarda ise 3.39 ± 1.50 mg/dl düşük olduğu saptanmıştır (68).

Literatürde bu konuda giderek artan çalışmalara rağmen yeni nesil TKS parametrelerinin hangilerinin sepsiste tanı kriteri olarak kullanılabileceği konusunda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Yeni nesil TKS parametreleri ucuz, pratik, kolay erişilebilir olmaları nedeniyle sepsis tanısında belirteci olarak umut vadeden konudaki çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Ancak çalışmalarda olguların farklı gebelik haftalarında olmaları, sepsis tiplerinin ve mikrobiyolojik etkenlerin farklı olması, seri-ardışık örnek alımındaki farklılıklar, NEK, PDD gibi eşlik eden sorunların varlığı, parametrelerin akut faz reaktanlarıyla ilişkileri ve TKS cihazlarının farklılıkları, bu yeni parametreleri NS'de araştıran çalışmaların yorumlanmalarını zorlaştırmaktadır.

2.2.Patent Duktus Arteriosus

2.2.1. Patent Duktus Arteriosus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Patent duktus arteriyosus (PDA) prematürelerde antenatal dönemde açık olan, pulmoner arterle aort arasındaki bağlantıyı sağlayan duktus arteriyosusun doğumdan sonra kapanmamasıyla karakterize durumdur (3-5). Postnatal 72. saatten sonra duktus hala açıksa PDA tanısı konulur (69). PDA insidansı <28 hafta prematürelerde: %60- 70, >32 hafta prematürelerde: %20, <1000 gr bebeklerde: %40-55, <1500 gr bebeklerde: %30 olarak bildirilmektedir (70).

Hemodinamik anlamlı PDA (haPDA) prematürelerde morbidite ve mortaliteyle yakın ilişkilidir (3-5). Patent duktus arteriosus hem sol atrium ve ventriküle hem de akciğere kan akımını artırır. Duktus aracılığıyla soldan sağa şant

gelişmesine sebep olur ve tüm sistemik dolaşım dengesi bozulur. <1000 gr ve <28 hafta prematürelerin %55-70'inde hemodinamik bulgular gelişmekte ve medikal ya da cerrahi tedavi gereksinimi doğmaktadır. PDA oluşumuna katkı sağlayan birçok mekanizma bilinmekle birlikte hayvan modellerinde araştırmalar devam etmektedir. Progtaglandin inhibitörü olan indomethazinin PDA tanısından erken veya proflaktik kullanımıyla ilgili tartışmalar bulunmaktadır çünkü kapama tedavisi verilmeden de PDA kendiliğinden kapanabilmekte ve prematürelere gereksiz ilaç maruziyetinin önlenmesi gerekmektedir. Öte yandan kapama tedavisinde gecikme olması durumunda PDA komplikasyonları gelişebilmekte, önemli morbiditelere sebep olabilmekte ve mortalite riski artmaktadır (69).

Respiratuvar distress sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (IVH) ve, pulmoner hemoraji; PDA morbiditelerinin en önemlileridir (71). Son dönemde PDA kapatılmasının yararı tartışmalı olsa da günümüzde YYBÜ'lerde medikal ya da cerrahi kapama tedavisi kullanılmaya devam etmektedir (72,73).

2.2.2. Patent Duktus Arteriyozus Patofizyolojisi

İntrauterin dönemde düşük sistemik fetal arterial oksijen basıncı (PaO2) ve dolaşımdaki yüksek prostaglandin seviyesi (PG) duktus arteriosus duvarını patent tutarak açık kalmasını sağlayan etkenlerdendir. Duktusun açık kalması intrauterin dönemde hem dolaşım hem de yaşam için gereklidir (69). Fakat doğum sonrası 24-48 saat içerisinde duktus kapanmalıdır (74). Duktus arteriyosusun kapanması iki aşamada gerçekleşmektedir. Öncelikle doğumdan sonra birkaç saat içinde artan arterial PaO2 seviyesi ve azalan PG duktus düz kas tabakasının kasılıp daralmasına

neden olmaktadır (69). Bu kasılma sonrasında duktus iç kas tabakası iskemik hipoksiye maruz kalmakta ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve transforming büyüme faktörü-Beta (TGF-b)'nın yanında diğer inflamatuvar mediatörlerin salınımına ve duktusun ligament haline gelmesine neden olmaktadır(75).

Prematürelerde ise doğum sonrasında duktus kapanmasında problemler olabilmektedir (69). Hatta duktus kasılması olmasına rağmen arter yapısı gereği gerekli iskemi oluşmamakta ve ligament oluşumu gerçekleşmemekte bu nedenle kapanmış PDA'nın açılması gibi durumlar da oluşabilmektedir (76).

Nitrik oksit ve PG gibi endojen vasodilatörlerin duktus kapanmasını engellediği bilinmektedir. Prostaglandinler arasında PGE2 duktus kapanmasını engellemede en etkili olandır (69). Siklooksijenaz inhibisyonu yoluyla PG yapımının azaltılmasının duktus kapanmasına etkisi mevcuttur (77).

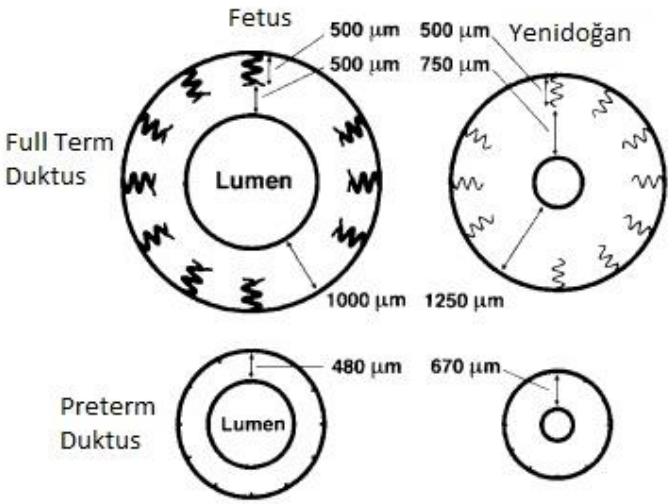
Klinik çalışmalar PG inhibitörlerinin etkisinin postnatal dönemde verilme süresiyle ters ilişkisi olduğunu göstermiştir. Yani ne kadar erken verilirse o kadar etkili olmaktadır. Hayvan çalışmalarında damar duvarından salınan nitrik oksitin indomethazinin etkisini azalttığı ve bu etkisinin postnatal yaş arttıkça doğru orantılı şekilde arttığı gösterilmiştir (69). Hem hayvan hem de insan çalışmalarında indomethazinle birlikte nitrik oksit sentaz inhibitörü verilmesinin tek başına indomethazin verilmesine göre duktus kapanmasında daha etkili olduğu gösterilmiştir (74).

Duktusun indomethazinin kapanma etkisine daha az yanıt vermesinde birçok faktör rol oynamaktadır. Doğum sonrasında duktus arteriosus duvarında bir

inflamatuvar cevap meydana gelmektedir. Bu cevap monosit/makrofaj, interferon gamma ve TNF-alfa gibi mediatörleri damar duvarına çekmektedir (69). Bu sitokinlerin çoğu vazodilatördür bu nedenle duktus kapanması engellenmektedir (78).

2.2.3. Sepsis ve Patent Duktus Arteriyozus İlişkisi

Sepsis hem PDA kapanmasını geciktirir, farmakolojik tedaviye yanıtı azaltır hem de kapanmış PDA'nın yeniden açılmasına sebep olabilmektedir. Prematüre duktus kapansa bile hipoksiye dirençli olduğu unutulmamalıdır. Duktus vaso vasorumu sayesinde duktus dış duvarı beslenebilmektedir. Vaso vasorum lümenden duktusun dış kısmına kadar uzanmaktadır. Bu sayede hem oksijen hem de besleyici maddeler dokuya ulaşmaktadır (69). Fakat term doğan bebeklerde artan doku basıncı vaso vasorumu tıkamakta beslenmeyi ve kan akışını bozarak avasküler alan oluşturmakta ve duktus ligament haline gelmektedir (75).



Şekil 2.Term ve preterm bebeklerde duktus yapısı

2.2.4. Patent Duktus Arteriosus İçin Risk Faktörleri

a) Bebeğin Klinik Durumu: <30 hafta doğup, RDS nedeniyle tedavi gören bebeklerde PDA sıklığı artmaktadır.

b) Antenatal Kortikosteroidler : Antenatal steroidlere maruz kalmamış prematüre bebekler PDA açısından riskli kabul edilmektedirler.

c) Koryoamniyonit: PDA riskini 1.43 kat arttırdığı gösterilmiştir.

d) Fototerapi: Literatürde etkisiyle ilgili tartışmalar vardır.

e) Sıvı Yönetimi: Literatürde yüksek sıvı verilmesinin PDA'yı arttırdığına dair tartışmalar mevcuttur.

f) Sepsis: Hem PDA kapanmasını geciktirir hem farmakolojik tedaviye yanıtı azaltır hem de kapanmış PDA'nın yeniden açılmasına sebep olabilmektedir.

g) İntrauterin Büyüme Geriliği: Plasental yetmezliğe bağlı gelişen artmış pulmoner kan akımı ve duktal çalma belirleyicileri SGA (Small for Gestational Age) bebeklerde daha erken ortaya çıkmaktadır. Bu durum SGA bebeklerin PDA açısından daha riskli olduğunu göstermektedir.

h) Genetik Faktörler: Duktus arteriyozus dokusu kendi genetik ekspresyon profiline sahiptir. Özellikle iyon kanalları duktusun kapanma ya da açılmasında aktif rol oynamakta ve bu genler bu kanalları etkilemektedir.

I) İlaçlar: Yoğun bakım ünitesinde kullanılan birçok ilaç PG sentezini etkileyebilmektedir. Bunlardan en sık bilineni furosemid'tir. Nitrik oksit duktus arteriyozus dokusunda direkt vasodilatör etki göstermektedir. Yine nitrogliserin, sildenafil ve nitroprussid de vasodilatör etki etmektedir.

Tablo 6. Patent Duktus arteriyozus için risk faktörleri

Düşük doğum ağırlığı	Antenatal steroide maruz kalmama
Erken gebelik haftası	Genetik Faktörler
Sepsis	Koryoamniyonit
Yüksek rakımda doğma	Respiratuvar distress sendromu
Yüksek miktarda intravenöz sıvı(>170 ml/kg)	İlaçlar
İnstauterin büyüme geriliği	Perinatal asfiksi

2.2.5. Patent Duktus Arteriosus'da Klinik Bulgular

Patent duktus arteriosus birçok neonatal morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Hayvan ve insan çalışmaları PDA'nın hem sistolik hem de diastolik kan basıncında düşmelere neden olduğunu göstermiştir. Sol ventriküler output yüzde yüze kadar artabilmektedir.Bu nedenle akciğere kan akımı artarken diğer organlara (bağırsak, deri,kas, böbrekler) kan akımı azalmaktadır. Bu süreç metabolik asidoz, NEK, pulmoner ödem ve pulmoner hemorajiye sebep olabilmektedir(69).

Patent duktus arteriosusa bağlı morbiditelerin oluşma süreci değişkenlik göstermektedir (69). İntrakranial hemoraji postnatal 3. gün civarında, pulmoner ödem ya da hemoraji postnatal 2-3. günlerde, NEK ise postnatal 5.gün civarında görülebilmektedir (79).

2.2.6. Patent Duktus Arteriosus'da Tanı

Patent duktus arteriosus'un kesin tanısı ekokardiyografi ile konulmaktadır (83). Ekokardiyografi (EKO) incelemesindeki ölçümler başlıca 3 grupta toplanabilir:

1) PDA'nın ve büyüklüğünün görüntülenmesi

2) Sol kalpte yüklenme ve pulmoner artmış dolaşım bulgularının gösterilmesi

3) Duktal çalmaya bağlı sistemik hipoperfüzyonun gösterilmesi

Bu bulguların gösterilmesi için sıklıkla kullanılan parametreler şunlardır:

A) PDA'nın Çapı: >1.5 mm olan PDA lar önemli kabul edilmektedir

B) Doppler ile PDA'daki akım paterni: E/A oranı(sol ventrikül pasif ve aktif dolum oranı)>1 olması önemlidir fakat tek başına PDA tanısını koymada yetersizdir ve patent foramen ovale (PFO) varlığında duyarlılığı azalmaktadır.

C) PDA'daki şantta End diastolik/Tepe sistolik akım oranı: Şant arttıkça bu oran azalmaktadır.

D) Myokardiyal akım hızı ve Myokardiyal fonksiyon indeksi: PDA'lı bebeklerde düşük myokardiyal akım hızı ve yüksek miyokardiyal fonksiyon indeksi gözlenmektedir.

E) PDA/Sol pulmoner arter oranı: Ekokardiyografiyle ana pulmoner arter bifurkasyonundan ölçülür.

F) Duktus arteriyozus tepe sistolik akım hızı

G) Diastol sonu akım hızı ve inen aortada akım hızı

Bunun yanında hem tanı için hem de medikal tedaviye yanıtı değerlendirmede yardımcı olabilecek tetkikler araştırılmaktadır. Ayrıca trombositlerin duktal kapanmadaki rolü tartışmalıdır (83). Birçok araştırmada değerlendirilmesine rağmen sebebi hakkında fikir birliği oluşmamış ve çalışma sonuçları tartışmalıdır (12). Simon ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde 11 ayrı çalışmada toplam 3479 yenidoğan değerlendirilmiş ve trombositopeninin PDA için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (80,81).

2.2.7. Patent Duktus Arteriosus'un Tedavi Yöntemleri

a) Farmakolojik Tedavi

İndomethazin 1970'li yıllardan beri hem erken ve geç semptomatik tedavide hem de profilaktik tedavide kullanılmaktadır(79).

Güncel olarak 28 hafta altındaki prematürelerde PDA'nın ne zaman tedavi edilmesi gerektiğiyle ilgili tartışmalar devam etmektedir. Klinisyenler PDA kapama tedavisinin artı ve eksilerini değerlendirerek tedavi planı yapmaktadırlar. Postnatal yaş ilerlemeden verilen duktus kapama tedavisinin, daha geç verilen tedaviye göre duktus kapama başarısında daha iyi olduğu gösterilmiştir (69). Özellikle doğum sonrası 6-15.saatinde indomethazin tedavisi alan 28 haftadan küçük prematürelerde PDA komplikasyonları daha az görülmüştür ve ligasyon yapılma oranı daha düşüktür (82-84).

İndomethazin ilk dozundan önce trombosit sayısının >50.000 olması istenmektedir. Eğer kanama şüphesi varsa PT ve aPTT değerlerine bakılmalıdır. İkinci ve üçüncü dozlarla birlikte serum kreatinin ve trombosit değeri kontrol edilmelidir. Ayrıca indomethazine bağlı azalan gastrointestinal kan akımı nedeniyle yenidoğanın beslenmesi de etkilenmektedir (69).

28 haftadan küçük prematürelerde indomethazin dozunun ikinci ve üçüncü dozları arasında EKO değerlendirmesi gerekmektedir. Eğer Doppler ile damar kasılmasına rağmen lümenin kapanmadığını görülerse, %80 olasılıkla yeniden açılacağı düşünülür. Eğer Doppler ile duktusun kapandığını görülürse yeniden açılma olasılığı %15'tir. Bu nedenle eğer duktus hala açık saptanırsa ek olarak üç doz daha indomethazin tedavisine devam edilmelidir (69). Bu ek doz tedavi duktus kapanma ihtimalini arttırmaktadır(85).

Pulmoner hemoraji, Grade 3-4 intraventriküler kanama ya da cerrahi ligasyon ihtiyacı gösterebilecek olan yenidoğanlarda erken profilaktik indomethazin tedavisinin faydalı olacağını günümüz bilgileriyle söyleyebiliyoruz. Eğer geç tedavi edilirse PDA komplikasyonlarının gelişme riski artmaktadır. Sonuç olarak hem tanı hem de tedavi konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Morbiditeyi önleyecek en iyi tedavi zamanının belirlenebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(69).

Tablo 7. Patent Duktus Arteriyozus'da Medikal Tedavi (3)

İlaç	**Doz (mg/kg)**	**Veriliş Yolu**	**PDA kapanma oranı**	**Yeniden Açılma**
İndomethazin	**<48 saat** 1.doz: 0.2 mg/kg 2.doz: 0.1 mg/kg (12 saat sonra) 3.doz: 0.1 mg/kg (24 saat sonra) **>48 saat** 0.2 mg/kg (12-24 saat ara ile)	İntavenöz, en az 30 dk	%70-80	%20-35
İbuprofen	Yükleme: 1.doz 10 mg/kg 2.doz 5 mg/kg (24 saat ara ile)	İntravenöz veya oral	%70-80	
Parasetamol	Oral doz: 15 mg/kg 6 saatte bir , 2-7 gün boyunca	Oral veya intravenöz	Etkinlik için çalışmalara ihtiyaç var	%30

b) Cerrahi Ligasyon

Ekokardiyografide ha PDA'sı olan ve solunum desteği devam eden, medikal tedavinin yetersiz kaldığı ya da medikal tedavinin kontraendike olduğu durumlarda cerrahi ligasyon düşünülmelidir(70).

2.2.7. Patent Duktus Arteriyozusda Yeni nesil Tam Kan Sayımı parametreleri

Literatürde yeni nesil TKS parametrelerinin PDA'lı prematürelerde tanı ve prognoz için kullanımıyla ilgili bazı çalışmalar şu şekildedir;

Bekmez ve ark. yaptığı çalışmada 112 PDA'lı prematüre kontrol grubuyla karşılaştırılmış. Tetkikler tedavi başlamadan hemen önce ve hemen sonrasında gönderilmiş. PDA'lı grupta RDW/Platelet oranı yüksek ve Platekrit düşük saptanmıştır(83).

Sallmon ve ark. yaptığı çalışmada 69 preterm değerlendirilmiş ve haPDA vakalarında yaşamın ilk haftasında immatür trombosit sayısının düşüklüğünün haPDA'yı işaret ettiği saptanmıştır. Aynı zamanda postnatal 7. günde bakılan immatür trombosit fraksiyonunda yükseklik saptanmıştır (86).

Demirel ve ark. yaptığı çalışmada 50 PDA'lı prematüre kontrol grubuyla kıyaslanmış ve postnatal ilk 6 saatte alınan kan tetkikleri kıyaslanmış. PDA'lı grupta PDW anlamlı yüksek saptanmıştır (91).

2.3.Nekrotizan Enterokolit

2.3.1. Nekrotizan Enterokolit Tanımı ve Epidemiyolojisi

Nekrotizan enterokolit (NEK), prematürelerde bağırsakta ödem, inflamasyon, iskemi, nekrozla karekterize ciddi gastrointestinal bir acil durumdur. Patogenezdeki risk faktörlerine bağlı olarak farklı NEK tanımlarına ve klinik evrelerine göre değişmekle birlikte; sıklık %3-15, mortalite % 15-30 arasındadır(1,2).

Nekrotizan enterokolit yenidoğanları etkileyen mortalitesi yüksek bir hastalık olmasına rağmen henüz net patogenezi anlaşılamamış ve hem prematüreleri korumu ve tedavi konusunda net bir fikir birliği oluşmamıştır (14).

Stres altındaki yenidoğanda bağırsak beslenmesini sağlayan otoregülasyonda bozulmaya bağlı olarak (NO, endotelin dengesi) bağırsak kanlanması bozulmakta ve bu otoregülasyon bozulması NEK'e neden olabilmektedir (88-90). Ayrıca eritrosit transfüzyonu alan prematürelerde NEK görülme ihtimalinin arttığı öne sürülmektedir (55). Mekanizmaları tartışmalıdır. Transfüzyon sonrasında transfüzyon ilişkili bağırsak hasarı meydana gelmekte ve bu durum birçok kompleks mekanizmanın işleyişiyle açıklanmaktadır. İkinci hipotez olarak ise transfüzyon gereken prematürelerin ciddi anemik olması ve transfüzyon sonrasında bağırsak kanlanmasında değişim olması ve bu durumun PAF (Platelet aktive edici faktör), NO gibi mediatörleri etkilemesi nedeniyle bağırsak nekrozunun tetiklendiği düşünülmektedir (23). NEK insidansı 1000 canlı doğumda 1-3 arasında bildirilmekle birlikte, sıklık verileri dünyada bölge,şehir ve ülkelere göre değişiklik göstermektedir (91).

Amerikada Eunice Kennedy Shriver Bilgi Ağı'ndan elde edilen bigilere göre NEK insidansı %7-11'dir. (92-94). 2005-2006 yılları arasında Vermont Oxford Bilgi Ağı'ndan elde edilen bilgilere göre 71.808 aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğan değerlendirilmiş ve NEK oranı %7.4 olarak saptanmıştır (95). Avrupa'da yapılan çalışmalarda insidans daha düşük saptanmıştır (91). 2003-2008 yılları arasında 16.669 yenidoğan üzerinde yapılan çalışmada NEK oranı %5.1 olarak saptanmıştır(96). Bir yenidoğan çalışmasında 2 yıl boyunca 163 ingiliz

yenidoğan merkezinden veriler toplanmıştır (91). Toplamda 118.073 yenidoğan incelendiğinde bunların 531(%0.4)'i mortalitesi %48 olacak şekilde ciddi seviye NEK geliştirmiştir(97). Başka bir çalışmada ise Amerikan Çocuk Cerrahi Birliği'ne bağlı 28 cerrahi merkezden 1 yıl boyunca veriler toplanmış ve bu süreçte NEK nedeniyle 236 yenidoğanın opere edildiği bildirilmiştir(98).

2.3.2. Nekrotizan Enterokolit Patofizyolojisi

Nekrotizan enterokolit konusunda son dönem bilgiler NEK etiyopatogenezinin kompleks ve mültifaktoriyel olduğunu göstermiştir (91).

-Prematürite

NEK olgularının %90'dan fazlası prematürelerde görülmektedir. NEK insidansı ve ciddiyeti gestasyonel olgunlaşma, perfüzyon, bariyer fonksiyonu ve immun sistem olgunlaşmasıyla ters ilişkilidir(99).

-Genetik

Genetik faktörlerin rolünün az olduğu düşünülse de ikiz eşlerinde NEK oranında normal popülasyona göre artış olduğu bilinmektedir (91). Bhandari ve ark. yaptığı çalışmada 63 monozigotik ikizden 9'unda (%14) ,dizigotik ikizlerin 29'unde (%15) her iki ikizde de NEK gelişmiştir (100). IL-18, IL-4, VEGF'de tek nükleotid polimorfizmi NEK ile ilişkili bulunmuştur(101).

-Enteral Beslenme

Daha önce hiç enteral beslenmemiş prematürelerde de NEK görülebilmesine rağmen, %90-95 oranda beslenme başlanmış olan prematüritelerde görülmektedir. Beslenme mukozaya iskemik hasar verebilmekte ve bu nedenle bakterial aşırı çoğalma olmaktadır. Formül mama ile beslenen bebeklerde anne

sütüyle beslenenlere göre NEK oranı yüksektir. Bunun sebebi mamada anne sütünde olan immunprotektif ajanların bulunmamasıdır (91). Bir çok çalışma erken ve düşük hacimli beslenmenin prematüriteyle ilgili morbiditelerin azalmasında faydası olduğunu göstermiştir(102,103).

-Mukozal Hasarlanma

Koagulatif nekroz, mukozal ödem, ülserasyon, fokal hemoraji ve lökosit infiltrasyon şeklinde oluşmaktadır. İskemik olaylar da NEK'te rol almaktadır. Term yenidoğanlarda NEK konjenital kalp hastalığına bağlı hipoksik iskemik olaylara bağlanmaktadır (91). Büyüme geriliği olan yenidoğanlarda plasental yetmezlik ve umbilikal arterde Doppler akım bozulması NEK'le ilişkilidir(104-109).

-İnflamatuvar Cevap

Mukozal hasarlanma bakterial aşırı çoğalma durumuna sebep olmaktadır (110). Toll-like reseptör aktivasyonu Nukleer faktör Kappa-B (NF-κB) aktivasyonuna neden olmaktadır. TNF ve PAF aşırı ekspresyonu mukozal hasarlanmaya ve IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, and IL-18 ekspresyonuna sebep olmaktadır(91). Kompleman ve koagulasyon kaskadlarının, sitokinlerin aktivasyonu mukozal hasarlanmayı arttırmaktadır(111).

-Bakteriyel Translokasyon

NEK her zaman bağırsak mukozasındaki bakteral aşırı çoğalma sonrasında gelişmektedir. Doku kesitlerinde NEK'li vakalarda bakteriyel aşırı çoğalma, pnömotosis intestinalis görülmektedir (91). Enteral antibiyotiklerin NEK insidansını azaltması patojen bakterilerin rolünü desteklemektedir (92). NEK'te kan ve diğer steril vücut sıvılarında üretilen mikroorganizmalar tipik olarak

yenidoğan yoğun bakımdaki hastalarda kolonize olan mikroorganizmalardır(112). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda Enterobacteriaceae, Clostridia, Cronobacter bakterilerinin erken kolonizasyonunun NEK gelişimi için risk faktörü olduğu saptanmıştır (113-114). Bakterial floranın NEK'deki rolü hala tartışmalı bir konudur (91).Yakın zamanda yapılan bir analizde steril vücut sıvılarında üreme olmamasına rağmen 4 gün ve daha uzun süre yapılan ampirik antibiyotik tedavisinin NEK gelişiminde rolü olduğu saptanmıştır(115).

-Maternal Koryoamniniyonit

Bir çok çalışmada koryoamniyonit ile NEK arasında ciddi ilişki olduğu saptanmıştır (116).

-Eritrosit Tranfüzyonu

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada eritrosit transfüzyonunun NEK ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (91). Bir meta-analizde eritrosit transfüzyonunu takiben 48 saat içinde NEK gelişme riskinin arttığı saptanmıştır (117). Başka bir çalışmada postprandial artan mezenterik kan akımının eritrosit transfüzyonu nedeniyle özellikle <1.250 gr olan prematürelerde azaldığı bu nedenle NEK'e sebep olduğu saptanmıştır(118).

2.3.3. Nekrotizan Enterokolit Klinik Özellikleri

NEK semptomları ani başlangıçlı ve hızlı seyirli olabilmektedir (93). Genellikle postnatal ikinci hafta dolaylarında gelişmektedir fakat bazı olgularda üçüncü ayda bile geliştiği saptanmıştır (99). Başlama zamanı GY ile ters ilişkilidir. NEK semptomları taşikardi, apne, letarji ve ısı düzensizliği olabilmektedir. Ayrıca gastrointestinal semptomlar beslenme intoleransı, beslenme öncesi rezidü artışı,

gastrik boşalmada gecikme, abdominal distansiyon, kusma, ileus ve azalmış bağırsak sesleri olmaktadır. Yüzde 25 vakada kanlı gaita görülmektedir. NEK evrelemesi Modifiye Bell Kriterleri'ne göre yapılmaktadır. NEK sistemik inflamatuar cevapla başlamakta lokalize peritonit ve sonunda diffüz peritonit ile karakterize olmaktadır. Term yenidoğanlarda da NEK görülebilmektedir ve genellikle sekonder sebeplerle oluşmaktadır (93). Bunlar konjenital kalp hastalığı, rotavirus enfeksiyonu, polistemi, asfiksi, Hirschsprung hastalığı, maternal opioid alımı gibi sebeplerdir (93,105).

Tablo 8. Nekrotizan Enterokolit Modifiye Bell Kriterlerine Göre Evreleme

EVRE		**Abdominal Bulgular**	**Sistemik Bulgular**	**Radyolojik Bulgular**
Şüpheli NEK	IA	Distansiyon,Kusma,Gaitada Gizli Kan	Apne,Letarji,Isı Düzensizliği	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
	IB	IA ile aynı bulgular, Dışkıda Aşikar Kan	IA ile aynı bulgular	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
Kesin NEK	IIA	Distansiyon, Bağırsak Seslerinin Kaybolması,Abdominal Hassasiyet	IA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon, Pnömotozis intestinalis
	IIB	Distansiyon, Bağırsak Seslerinin Kaybolması,Abdominal Hassasiyet,Abdominal Selülit, Palpabl Bağırsak Ansları	Apne,Letarji,Isı Düzensizliği,Orta Derecede Metabolik Asidoz,Trombositopeni	İntestinal dilatasyon, Pnömotozis intestinalis,Portal vende gaz, Asit
İleri 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, Pnömotozis intestinalis,Portal vende gaz, Belirgin asit
	IIIB	IIIA ile aynı bulgular	IIIA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon, Pnömotozis intestinalis,Portal vende gaz, Belirgin asit,Pnömoperitonyum

2.3.4. Nekrotizan Enterokolit Tanısı

Artmış batın çevresi, beslenme öncesi gastrik rezidü artışı, kusma , kanlı gaita NEK'te görülen gastrointestinal semptomlardandır. Radiografik bulgular NEK tanısından kullanılmaktadır. Pnömotosis intestinalis ve portal venöz gaz NEK için patognomonik bulgudur. Portal hava varlığının gösterilmesi NEK için erken bulgudur (93). Özellikle tanıdan 2 gün sonra çekilen seri radiografiler NEK progresyonunu göstermekte değerli değildir(119).

NEK vakalarında çoğunlukla lökositoz ve nötrofili görülmekte ilerlemiş vakalarda ise periton kavitesine nötrofil göçü nedeniyle nötropeni görülebilmektedir. Bazı NEK vakalarında eozinofili görülmektedir. Kan kültürlerinde genellikle geç başlangıçlı NS ile ilişkili mikroorganizmalar üremektedir. Trombositopeni Evre 2,3 NEK'li vakalarda görülebilmektedir ve DİK'in bir sonucu olarak karşımıza çıkabilmektedir(93).

2.3.5. Nekrotizan Enterokolit Tedavisi

a)Medikal Tedavi

Medikal tedavide kesinleşmiş bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Nazogastrik dekompresyon ve IV tedavisi yapılmalıdır. Parenteral antibiyotikler NEK tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır fakat antibiyoterapi süresi ve hangi ajanın seçileceği ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bir çalışma 90 Kesin NEK vakasını değerlendirmiş, vakaların 46 tanesi ampisilin ve gentamisin tedavisi alırken 44 tanesi sefotaksim ve vankomisin tedavisi almış. >2.200 gr hastalarda her iki tedavi rejiminde de benzer sonuçlar alınmış. Daha düşük doğum ağırlıklı olan hastalardan sefotaksim ve vankomisin alanlarda kültür pozitif peritonit oranının

daha az olduğu ve trombositopeni oranının daha az olduğu saptanmıştır (93). Bu nedenle doğru antibiyotik seçmenin prognozda etkili olduğu düşünülmektedir(120). Ayrıca Evre 3 NEK'li vakalarda anaerobik etkili antibiyotik seçmek gerekmektedir (93).

b)Cerrahi Tedavi

Pnömotosis intestinal saptanan %20-40 vakada cerrahi gereksinimi olmaktadır. Cerrahi endikasyonu olarak abdominal radyografide perforasyon saptanması, pozitif parasentez materyali (gaita, mikroorganizma, periton sıvısında pozitif gram boyama) saptanması olarak sıralanabilir. Rölatif endikasyonlar ise medikal tedaviye yanıtsız vakalar, abdominal duvarda eritem olarak sayılabilir. Bağırsak nekrozu sonrasında fakat perforasyon ve peritonit gelişmeden öncesinde cerrahi yapmak en ideal zamandır. Perfore NEK'li vakalarda eksploratif laparotomiye alternatif olarak periton drenajı da seçenek olarak değerlendirilmelidir(93).

2.3.6. Nekrotizan Enterokolit Prognozu

Mortalite oranları %20-50 arasında değişmektedir. %27-63 oranında cerrahi gereksinimi olmaktadır ve yaklaşık %50 vaka postoperatif dönemde ölmektedir(101,121). Subakut komplikasyon olarak striktürler, rekürren NEK, dismotilite, malabsorbsiyon, kısa bağırsak sendromu, kolestatik karaciğer hastalığı gelişebilmektedir(122,123). Ayrıca ciddi NEK büyüme geriliği yapmakta ve kötü nörogelişimsel sonuçlara neden olmaktadır(124,125).

2.3.7. Nekrotizan Enterokolitten Korunma

Hem hayvan hem de insan çalışmalarında NEK önlenmesi açısından bir çok yaklaşım sergilenmiştir. Bu hastalığın sıklığını azaltmada anne sütüyle beslenme en önemli etkendir. Ayrıca antibiyotik profilaksisi, steroidler, probiyotikler, PAF antagonistleri de NEK sıklığında azalma sağlamaktadır. İnsan çalışmalarında standart ve kesin etkili bir NEK korunma yöntemi saptanmamıştır. Yenidoğan uzmanlarının önerisi dikkatli enteral beslenme ve anne sütü ile beslenmenin sağlanmasıdır. Probiyotik desteği özellikle ADDA yenidoğanlarda son dönemde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Probiyotikler gastrointestinal sağlığı arttırmakta ve proinflamatuvar aktiviteyi azaltarak NEK oluşumunu engellemektedir. Farklı probiyotik türleri farklı etki düzeyi göstermekte ve bu nedenle şu an hangi türün kullanılacağı net olarak belirlenmemiştir (23). İkincil olarak probiyotik kaynaklı sepsisten de korkulmaktadır (126).

2.3.8.Nekrotizan Enterokolitte Yeni Nesil TKS Parametreleri

Literatürde yeni nesil tam kan sayımı parametrelerinin NEK'li prematürelerde tanı ve prognoz için kullanımıyla ilgili bazı çalışmalar şu şekildedir; Cremer ve ark. yaptığı çalışmada 21 kanıtlanmış sepsis (kültür pozitif) ve 12 cerrahi geçirmiş prematüre NEK vakasında immatür trombosit fraksiyonu (IPF) ve trombosit sayısı açısından tanı öncesi ve sonrasında değerlendirilmiş. Tanı sonrasında IPF ve trombosit sayısında anlamlı düşüş saptanmıştır. CRP ve IL-6 parametrelerinin yüksek saptandığı hastalarda IPF değerinin azalmış megakaryopoez nedeniyle düşük saptandığı ve ölen NEK vakalarında IPF anlamlı düşük saptanmıştır(67).

Remon ve ark. yaptığı çalışmada 69 NEK vakasında yaşamın ilk saatinde bakılan TKS'de NEK evresi ilerledikçe Absolü Monosit Sayısı(AMC)'nda anlamlı düşüş saptandığı ve AMC deki en az %20 lik düşüşün NEK tanısı koymada değerli olduğu ileri sürülmüştür(20).

Desiraju ve ark. yaptığı çalışmada 76 NEK vakası araştırılmış. Karşılaştırılan TKS sonuçları hastalıktan hemen önceki tetkik ve tanının konulduğu gün alınan tetkik şeklinde belirlenmiş. Bu iki tetkikteki ortanca AMC değişiminin NEK tanısında ve ciddiyetini belirlemede yararlı bir marker olduğu ileri sürülmüştür(20).

3.HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı'nda Ekim 2018-Şubat 2021 tarihleri arasındaki hasta verileri kullanılarak yürütülmüştür. Araştırmaya başlamadan önce 29.03.2021 tarih ve 339 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

3.1.Materyal ve Metod

Hastane bilgi yönetim sisteminden retrospektif çalışmalar için veri talep formu ile başvurulduktan sonra hasta verilerine erişilmiştir.

Çalışmamızda; hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitemizde Ekim giriş-Şubat 2021 arasında yatan; sepsisli prematüreler ve beraberinde NEK ve/veya PDA tanıları olan kompleks sepsis olgularında; üniteye yatan tüm hastalardan rutin alınmakta olan yeni nesil TKS parametrelerinin; tanı anında, öncesinde ve tedavi sonrasındaki değişimleri karşılaştırılmış, akut faz reaktanları ile ilişkileri, prognozu

öngörmeleri retrospektif olarak incelenmiş, anlamlı ilişki saptanan parametreler değerlendirilmiştir.

3.1.1. Veri Toplama Aşaması

Hastane kayıt sisteminden; sepsis, NEK ve PDA tanılarından en az biri ile yatırılmış ve Sysmex-XN® 2000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) cihazı ile yeni nesil TKS çalışılmış GY 37 haftadan küçük olan 110 olgu dahil edilmiştir. Karşılaştırma-kontrol grubu olarak; sepsis veya NEK veya PDA tanılarının olmadığı, aynı dönemde YYBÜ'de izlenmiş olan 13 prematüre dahil edilmiştir. Her olgunun hasta dosyasından elde edilen; perinatal riskler, klinik bulgular, tanılar, uygulanan tedaviler, geçirilen cerrahi işlemler ve diğer laboratuvar tetkikleri ile prognoz (mortalite) verileri kaydedilmiştir. Her olgu için sepsis tanı anı (t1), tanı öncesi (t0) ve tedavi sonrası (t2) ve (t3) olmak üzere dört ayrı zamandaki TKS yeni parametreleri Hematoloji Sysmex-XN® 2000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) cihazından elde edilip değerlendirilmiştir.

3.1.2.Çalışmanın Tasarımı

t0→ Tanı öncesi

t1→Tanı Günü

t2→Tanıdan 3-5. Gün sonrası

t3→Tanıdan 7-10 gün sonrası ya da antibiyoterapi bitim zamanı

Bu veriler belirtilen tarihlerde bakılan TKS yeni parametreler ile akut faz reaktanı olarak rutin bakılan CRP, Prokalsitonin açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmada Sysmex-XN® 2000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) cihazında çalışılan rutin ve yeni nesil kan sayım parametreleri kaydedilmiştir.

-Rutin bakılan Tam Kan Sayımı Parametreleri:

WBC, RBC, HGB, HCT, MCV MCH, MCHC, PLT, RDW, PDW, MPV, PCT, NRBC, NRBC(%), NEUT(10^3/uL), LYMPH(10^3/uL), MONO(10^3/uL), EO(10^3/uL), BASO(10^3/uL), NEUT(%), LYMPH(%), MONO(%), EO(%), BASO(%),RET(%), RET(10^9/uL)

-Yeni Nesil Tam Kan Sayımı Parametreleri:

IRF, LFR, MFR, HFR, MicroR, MacroR, Hypo-HE, Hyper-HE, HFLC(10^3/uL), HFLC(%), FRC(10^6/uL), FRC(%), RPI, IG(10^3/uL), IG(%)

-Parametreler

Hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit Hb konsantrasyonu (MCHC), kırmızı kan hücresi (RBC) sayısı, eritrosit dağılım hacmi (RDW), retikülosit (RET) sayısı, lökosit sayısı ve nötrofillerin, lenfositlerin ve monositlerin sayıları ve yüzdelerini içeren rutin kan sayım parametreleri yanısıra yeni nesil kan sayım parametreleri Sysmex-XN® 2000'de (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) analiz edilmiştir. Yeni nesil kan sayım parametreleri için yaşa ve cinsiyete göre referans aralıkları aşağıda tanımlanmıştır (135).

i-Retikülosit parametreleri: Olgunlaşmamış retikülosit fraksiyonu (IRF), orta floresan retikülosit yüzdesi (MFR) ile yüksek floresan retikülosit yüzdesinin (HFR) toplamı sonucu elde edilen olgunlaşmamış retikülositlerin toplam yüzdesi olarak hesaplanır. Retikülosit üretim indeksi (RPI) ise otomatik olarak hesaplanır: (retikülosit yüzdesi [RET%] × hematokrit [HCT])/ (0.45 × maturasyon zamanı), burada 0.45 ideal HCT'yi temsil eder. Analiz edilen diğer yeni nesil retikülosit

parametreleri, retikülositlerin Hb içeriği (pg'da RET-Hb), kırmızı kan hücrelerinin Hb içeriği (pg'da RBC-He) ve RET-Hb ile RBC-He (Delta-He) arasındaki farktır. Parçalanmış RBC'lerin sayısı ve yüzdesi (sırasıyla FRC# ve FRC%) floresan akış sitometrisi prensibine dayalı olarak belirlenir ve retikülosit kanallarında ölçülür.

ii. Eritrosit parametreleri: Ölçülen yeni nesil eritrosit parametreleri, Hb içeriği <17 pg (%Hypo-He) olan yüzde hipokromik RBC'ler; Hb içeriği >49 pg (%Hyper-He) olan hiperkromik RBC yüzdesi; hacmi <60 fL (%Micro-R) olan mikrositik RBC yüzdesi; Hacim >120 fL (%Macro-R) olan makrositik RBC yüzdesini verir.

iii. Lökosit parametreleri: Ölçülen yeni nesil lökosit parametreleri, olgunlaşmamış granülosit sayısı (IG); yüksek floresan lenfosit sayısı (HFLC); nötrofil sayısı ile IG (delta-NEUT) arasındaki fark; lenfosit sayısı ile HFLC (delta-LYMPH) arasındaki fark; lökosit sayısı ile normoblast sayısının toplamı olarak hesaplanan toplam çekirdekli hücre sayısını (TNC) verir.

iiii.Trombosit parametreleri: Ölçülen yeni nesil trombosit parametreleri Ortalama trombosit hacmi (MPV) ve Trombosit dağılım genişliği (PDW)'dir.

Hastalık tanımları şu şekildedir;

Kanıtlanmış sepsis olguları: Sepsis klinik bulgularının olduğu ve kültürde etkenin gösterildiği prematüreler

Klinik sepsis olguları: Sepsis klinik bulgularının olduğu ama etkenin gösterilemediği prematüreler

NEK olguları : Klinik, laboratuvar ve görüntülemelerle Evre II ve III NEK kabul edilen prematüreler

PDA olguları : Hemodinamik anlamlı (ekokardiyografiyle) PDA tanısıyla tedavi verilen prematüreler

Karşılaştırma-kontrol grubu : Sepsis veya NEK veya PDA tanıları olmayan prematüreler (gebelik yaşı <37 hafta).

3.1.3.Çalışma Aşamaları

I.AŞAMA: Sepsis olguları

1. **Sepsis olgularının** her grup içinde yeni nesil TKS parametrelerinin; tanı öncesi (t0) ile tanı anı (t1) değerleri karşılaştırılarak ***tanıyı öngörmesi;*** tedavi sonrası (t2) ve (t3) ile tanı anı (t1) ve tanı öncesi (t0) değerleri karşılaştırılarak ***tedaviye yanıtı göstermesi*** ve ***tedaviyle normale dönüş*** açısından değerlendirilmiştir.
2. **Sepsis olgularının** yeni nesil TKS parametrelerinin; t0, t1, t2, t3 değerleri, henüz prematürelerde normal değerler bilinmediğinden **karşılaştırma grubu** ile karşılaştırılarak, fizyolojik/normalden farklılıkları, ***tanı kriteri ve tedavi yanıt göstergesi*** olmaları açısından değerlendirilmiştir.
3. **Sepsis olgularından ölenler ile yaşayanların** yeni nesil TKS parametrelerinin; t0, t1, t2, t3 değerleri karşılaştırılarak ***mortaliteyi öngörmesi*** *açısından* değerlendirilmiştir.
4. Sepsis olgularında yeni nesil TKS parametrelerinin t0, t1, t2, t3 değerleri ile eş zamanlı çalışılmış **akut faz reaktanları** arasındaki **ilişki (korelasyon)** araştırılmıştır.

II.AŞAMA:

Sepsise eşlik eden NEK ve/veya PDA durumuna göre olgular **alt gruplara** ayrılarak yeni nesil TKS parametrelerinin; t0, t1, t2, t3 değerleri karşılaştırılarak **kompleks sepsis** olgularında da ***tanıyı öngörme, tedaviye yanıtı gösterme*** açısından değerlendirme yapılmıştır.

Grup 1: Sepsis+NEK, **Grup 2:** Sepsis+PDA, **Grup 3:**Sepsis+ NEK+PDA, **Grup 4:** İzole sepsis, **Grup 5:** İzole PDA, **Grup 6:** Karşılaştırma grubu

1. **Her grup içinde** ve **gruplar arasında** yeni nesil TKS parametrelerinin; t0 ile t1 karşılaştırılarak ***tanıyı öngörmesi;*** t3 ve t2 ile t1 ve t0 değerleri karşılaştırılarak ***tedaviye yanıtı göstermesi*** açısından değerlendirilmiştir.
2. **Her grubun** yeni nesil TKS parametrelerinin t0, t1, t2, t3 değerleri **karşılaştırma grubu** ile karşılaştırılarak ***tanı kriteri ve tedavi yanıt göstergesi*** olmaları açısından değerlendirme yapılmıştır.
3. **Her grupta** yeni nesil TKS parametrelerinin t0, t1, t2, t3 değerleri ile eş zamanlı çalışılmış **akut faz reaktanları** arasındaki **ilişki (korelasyon**) araştırılmış ve yeni tanı skorları geliştirilmesi açısından değerlendirme yapılmıştır.

3.1.4.Araştırma Dışlama kriterleri:

1. Konjenital anomalisi olanlar
2. Kromozom anomalisi olanlar
3. COVID pozitif olanlar

4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler frekans, çeyrek ve yüzde dağılımları, sürekli değişkenler için normal dağılıma uygunluk durumlarına göre aritmetik ortalama±standart sapma ya da ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

Normal dağılıma uygunluk değerlendirmesinde görsel yöntemlerden Histogram ve P-P grafikleri, istatistik testlerden gruplardaki kişi sayısı dikkate alınarak **"Shapiro-Wilk's**" ya da "**Kolmogorov-Smirnov**" testleri kullanılmıştır.

Vaka grupları ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda kategorik değişkenler uygun **"Ki-Kare"** testleriyle sürekli değişkenler (ağırlık, gebelik haftası, mortalite, TKS ve yeni nesil parametreleri, AFR leri vb) veri setlerinin her iki grupta normal dağılıma uygunluk durumuna göre; normal dağılıma uygun olması durumunda "Bağımsız gruplarda t-testi", normal dağılıma uymaması durumunda ise **"Mann-Whitney U"** testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Her grupta T0-T1-T2-T3 yeni nesil TKS parametre değerleri; normal dağılıma uygun olması durumunda grup içi karşılaştırmalarda **"Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi"** normal dağılıma uymaması durumunda ise **Friedman varyans analizi** kullanılarak değerlendirilmiştir.

Üç ve üstü alt grup karşılaştırmalarında ise ölçümle belirtilen değerler için karşılaştırılacak tüm veri setlerinin normal dağılıma uyması durumunda " **tek yönlü varyans analizi" (one-way ANOVA)**, normal dağılıma uymaması durumunda ise **"Kruskal Wallis Testi**" kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark saptanması durumunda post-Hoc test olarak One-way ANOVA için "**Tukey Testi", Kruskal Wallis testi için "Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney- U testi"** kullanılmıştır.

Ayrıca gruplardaki ölçüm değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde; normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi sonrasında karşılaştırılacak her iki veri setinin normal dağılıma uygun olması durumunda **Pearson (r),** normal dağılıma uygun olmaması durumunda ise **Spearman (rs) korelasyon** testi kullanılmıştır. Tüm istatistik değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi (α) 0.08 olarak alınmıştır.

5.BULGULAR

Çalışmamızın bu bölümünde değerlendirmeye dahil edilen tüm yenidoğan bebeklere ilişkin tanıtıcı istatistikler ve kurulan hipotezler doğrultusunda uygulanan analiz yöntemleri yer almaktadır.

5.1.Katılımcı Özellikleri

Çalışmaya 123 yenidoğan olgusu dahil edilmiştir. Olguların %59,3(73)'ü erkek, %40,7(50)'si kız cinsiyete sahiptir. Olguların 26 'sı (%21,1) ≤ 28 hafta, 58 olgu (%47,2) 29-33 hafta arasında, 26 olgu (%21,1) 34-36 hafta arasında, 13 olgu (%10,5)≥ 37 haftadır.

Olguların 26'sı (%21,1) <1.000 gr , 37 olgu (%30,1) 1.000-1.500 gr arasında, 27 olgu (%22) 1.501-2.000 gr arasında, 15 olgu (%12,2) 2.001-2.500 gr arasında, 18 olgu (%14,6) >2.500 gr doğum ağırlığındadır.(Tablo 9)

Doğum şekilleri incelendiğinde ise 121 olgu **(%98,4) C/S** ile , 2 olgu **(%1,6) normal spontan vajinal yolla** doğmuştur.

Tablo 9. Olguların doğum ağırlığına göre dağılımları

Doğum Kilosu	**N (%)**
<1.000 gr	26 (21,1)
1.000-1.500 gr	37 (30,1)
1.501-2.000 gr	27 (22)
2.001-2.500 gr	15 (12,2)
>2.500 gr	18 (14,6)

Tablo 10. Olguların gebelik yaşına göre dağılımları

Gebelik Yaşı (Hafta)	**N (%)**
<28	31 (25)
29-33	58 (47)
34-37	34 (28)

5.1.1.Demografik Bilgiler

Tablo 11. Olguların ortalama gebelik yaşı ve doğum ağırlığı değerleri

Demografik Özellikler	**N**	**Ortalama** ± SD	**Minimum-Maksimum**
Gebelik Yaşı(hafta)	123	31,0±3,8	22-37
Doğum Ağırlığı(gr)	123	1.605±776	475-4.590

Tablo 12. Kontrol grubu ve diğer tüm hasta olguların ortalama doğum haftaları

Demografik Özellikler	**N**	**Gebelik Yaşı(Hafta) Ortalama ± SD**
Hasta grubu	110	30,40±3,75
Kontrol Grubu	13	33,70±1,67

5.1.2.Tüm yenidoğan bebeklerle ilgili tanımlayıcı istatistikler

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin (n:123) tanıları incelendiğinde tanı dağılımları; Grup 1 (NEK+Sepsis) 10 olgu (%8.13), Grup 2 (Sepsis+PDA) 19 olgu (%15.44), Grup 3 (Sepsis+NEK+PDA) 10 olgu (%8.13), Grup 4(İzole Sepsis) 56 olgu (%45.52), Grup 5(İzole PDA) 15 olgu (%12.19), Grup 6(Karşılaştırma Grubu) 13 olgu (%10.56) şeklindeydi(Tablo 13).

Tablo 13. Olguların tanısal dağılımları

Tanı	**N (%)**
Grup 1(Sepsis+NEK)	10 (8.1)
Grup 2(Sepsis+PDA)	19 (15.4)
Grup 3(Sepsis+NEK+PDA)	10 (8.1)
Grup 4(İzole Sepsis)	56 (45.5)
Grup 5(İzole PDA)	15 (12.2)
Grup 6(Kontrol)	13 (10.5)

Tablo 14. Olguların gebelik yaşına göre gruplar arasında dağılımları

Gebelik Yaşı (Hafta)	**<28 N (%)**	**29-33 N (%)**	**34-37 N (%)**	**Toplam**
Grup 1(Sepsis+NEK)	4 (40)	6 (60)	-	10
Grup 2(Sepsis+PDA)	8 (42)	9 (47)	2 (11)	19
Grup 3(Sepsis+NEK+PDA)	9 (90)	1 (10)	-	10
Grup 4(İzole Sepsis)	5 (9)	30 (53,5)	21 (37,5)	56
Grup 5(İzole PDA)	5 (33,4)	7 (46,6)	3 (20)	15
Grup 6(Kontrol)	-	5 (38,4)	8 (61,6)	13
Toplam	31	58	34	123

Tablo 15. Olguların doğum ağırlığına göre gruplar arasında dağılımları

Doğum Ağırlığı (Gram)	**<1.000 N (%)**	**1.000-1.500 N (%)**	**>1501 N (%)**	**Toplam**
Grup 1(Sepsis+NEK)	6 (60)	2 (20)	2 (20)	10
Grup 2(Sepsis+PDA)	4 (21)	8 (42)	7 (37)	19
Grup 3(Sepsis+NEK+PDA)	6 (60)	4 (40)	-	10
Grup 4(İzole Sepsis)	7 (12,5)	15 (26,7)	34 (60,8)	56
Grup 5(İzole PDA)	3 (20)	7 (46,7)	5 (33,3)	15
Grup 6(Kontrol)	-	-	13 (100)	13

Olguların gebelik yaşına göre doğum ağırlığı değerlendirildiğinde;

Olguların 16'sının (%13) Small for gestational age (SGA) , 103 olgunun (%83.7) Appropriate for gestational age (AGA) ve 4 olgunun (%3.3) Large for gestational age (LGA) olduğu saptanmıştır.(Tablo 16).

Tablo 16. Olguların gebelik yaşına göre doğum ağırlığı dağılımları

Gebelik yaşına göre doğum ağırlığı	**N (%)**
SGA	16 (13)
AGA	103 (83,7)
LGA	4 (3,3)

(SGA: Small for gestational age , AGA: Appropriate for gestational age, LGA: Large for gestational age)

Olguların 5.dk APGAR skorları değerlendirildiği zaman;

Olguların 11'inin(%8.9) APGAR<6 , 112 olgunun(%91.1) APGAR ≥6 olduğu saptanmıştır.(Tablo 17)

Tablo 17. Olguların 5.dakika APGAR skoru açısından dağılımları

APGAR 5.dk	**N (%)**
<6	11 (8,9)
≥6	112 (91,1)

Olguların doğum salonunda canlandırma gereksinimi değerlendirildiği zaman;

Olguların 30'unun (%24.4) solunum desteği ihtiyacı geliştirmediği , 71 olgunun (%57.7) CPAP ihtiyacı geliştirdiği,22 olgunun (%17.9) ise ileri canlandırma gereksinimi(Kardiyak masaj ya da entübasyon) geliştirdiği saptanmıştır.(Tablo 18)

Tablo 18. Olguların doğum salonunda canlandırma gereksinimine göre dağılımları

Solunum Desteği Türü	**N (%)**
Yok	30 (24,4)
CPAP	71 (57,7)
İleri canlandırma gereksinimi	22 (17,9)

Olguların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) mekanik ventilatör ihtiyacı değerlendirildiği zaman;

Olguların 22'sinin (%17.9) mekanik ventilatör ihtiyacı geliştirmediği, 38 olgunun (%30.9) noninvaviz mekanik ventilasyon (CPAP+nIMV+nSIPPV) ihtiyacı geliştirdiği, 63 olgunun (%51.2) ise invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı geliştirdiği saptanmıştır.(Tablo 19)

Tablo 19. Olguların mekanik ventilasyon ihtiyacına göre dağılımları

Mekanik Ventilasyon Türü	**N (%)**
Yok	22 (17,9)
Noninvaziv destek ihtiyacı	38 (30,9)
İnvaziv destek ihtiyacı	63 (51,2)

Olguların surfaktan kullanımı açısından değerlendirmesi yapıldığında;

Olguların 65'inin(%52.8) surfaktan kullanımı olmadığı, 39 olgunun (%31.7) tek doz surfaktan kullanımı olduğu, 19 olgunun (%15.4) ise 2 ya da daha fazla kez surfaktan kullanımı olduğu saptanmıştır.(Tablo 20)

Tablo 20. Olguların surfaktan kullanımına göre dağılımları

Surfaktan Kullanımı	**N (%)**
Yok	65 (52,8)
Tek doz kullanım	39 (31,7)
≥2 doz kullanım	19 (15,4)

Olguların 36 ‘sında (%29.3) ise maternal enfeksiyon varlığı ,31’inde (%25.2), antenatal antibiyotik kullanımı, 13‘ünde (%10.57) gestasyonel diyabet, 32’sinde (%26.02) maternal tiroid hastalığı, 24’ünde (%19.5) ise preeklampsi, 4’ünde (%3.3) ise koryoamniyonit öyküsü olduğu saptanmıştır.(Tablo 21).

Tablo 21. Antenatal risk faktörleri

Antenatal Risk Faktörleri	**N (%)**
Enfeksiyon	36 (29,3)
Antibiyotik Kullanımı	31 (25,2)
Gestasyonel Diyabet	13 (10,57)
Maternal Tiroid Hastalığı	32 (26,02)
Preeklampsi	24 (19,5)
Koryoamniyonit	4 (3,3)

Olguların antenatal steroid kullanımı değerlendirildiğinde; 4’ünde (%3.3) yetersiz doz kullanıldığı, 93 olguda (%75.6) tam kür steroid uygulaması yapıldığı saptanmıştır(Tablo 22)

Tablo 22. Antenatal steroid kullanımı

Antenatal Steroid Kullanımı	**N (%)**
Eksik doz kullanım	4 (3,3)
Tam doz kullanım	93 (75,6)

Olguların kan ürünü transfüzyonu açısından değerlendirmesi yapıldığında; 74’ünde (%60.2) eritrosit, trombosit ya da taze donmuş plazma transfüzyonlarının en az birinin yapıldığı saptanmıştır.

Olgularda fototerapi öyküsü açısından değerlendirme yapıldığında; 92'sinde (%74.8) fototerapi öyküsü olduğu saptanmıştır(Tablo 23)

Tablo 23.YYBÜ'de risk faktörleri

YYBÜ'de Risk Faktörleri	**N (%)**
Kan Ürünü Transfüzyonu	74 (60,2)
Fototerapi Öyküsü	92 (74,8)

Çalışmaya dahil edilen nektorizan enterokolit olgularının (Evre II-III) NEK cerrahisi geçirme öyküleri değerlendirildiğinde;

Olguların 4'ünde (%20) cerrahi öyküsü olduğu saptanmıştır.(Tablo 24)

Tablo 24.NEK'li vakalarda cerrahi geçirme öyküsü

Cerrahi Öyküsü	**N (%)**
Nekrotizan Enterokolit Nedeniyle Cerrahi Operasyon Geçirme Öyküsü	4 (20)
PDA Cerrahi Ligasyonu	2 (4,5)

Çalışmaya dahil edilen sepsis tanısı olan Grup 1:Sepsis+NEK, Grup2:Sepsis+PDA, Grup 3:Sepsis+ NEK+PDA, Grup 4:İzole sepsis gruplarında kan kültüründe üreme saptanması açısından değerlendirme yapıldığında;

Olguların 36'sında (%37.9) üreme olduğu saptanmıştır. Ayrıntılı istatistiki veriler Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Sepsis tanısı olan yenidoğanlarda kan kültürü üremesi yönünden dağılımlar

Tanılar	Kanıtlanmış Sepsis N (%)	Klinik Sepsis N (%)	Toplam
Grup 1(Sepsis+NEK)	4 (40)	6 (60)	10
Grup 2(Sepsis+PDA)	8 (42.1)	11 (57,9)	19
Grup 3(Sepsis+NEK+PDA)	7 (70)	3 (30)	10
Grup 4(İzole Sepsis)	17 (30.3)	39 69,7)	56
Tüm sepsis tanılı yenidoğanlar	36 (37.9)	59 (62,1)	95

Olguların tanı gruplarına göre mortalite açısından dağılımlarına bakıldığında; Grup 1'de 2 olgu (%20), Grup 2'de 3 olgu (%15,8), Grup 3'te 3 olgu (%30), Grup 4'te 4 olgu (%7,2) ölmüştür.(Tablo 26)

Tablo 26.Olguların tanı gruplarına göre mortalite açısından dağılımları

Tanı	Mortalite N (%)
Grup 1(Sepsis+NEK)	2 (20)
Grup 2(Sepsis+PDA)	3 (15,8)
Grup 3(Sepsis+NEK+PDA)	3 (30)
Grup 4(İzole Sepsis)	4 (7,2)
Grup 5(İzole PDA)	-
Grup 6(Kontrol)	-

Sepsis tanılı olgularda kan kültüründe üreyen mikroorganizma ve mortalite oranlarına bakıldığında; kan kültüründe gram pozitif bakteri üremesi 18 olguda görülürken bu olgular içinde 2 olgu (%11) ölmüştür. Gram negatif üreme saptanan

14 olgudan 6 olgu (%42) ölmüştür. Üreme saptanmayan 61 olgudan 4 olgu (%6,5) ölmüştür.(Tablo 27)

Tablo 27. Sepsis tanılı olgularda kan kültüründe üreyen mikroorganizma ve mortaliteye göre sınıflandırması

Üreyen Mikroorganizma Çeşidi	**N**	**Mortalite (%)**
Gram Pozitif Bakteri	18	2 (11)
Gram Negatif Bakteri	14	6 (42)
Diğer	2	-
Üreme Yok	61	4 (6,5)
Toplam	95	12 (12,6)

Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların gruplar arası dağılımı;

Grup 1'de 2 olguda Gram pozitif, 1 olguda ise Gram negatif üreme saptandı. Grup 2'de 2 olguda Gram pozitif, 4 olguda Gram negatif üreme saptandı. Grup 3'te 2 olguda Gram pozitif, 4 olguda Gram negatif, 1 olgu da ise mantar üremesi saptandı. Grup 4'te 12 olguda Gram pozitif, 5 olguda Gram negatif, 2 olguda da mantar üremesi saptandı.(Tablo 28).

Tablo 28. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların gruplar arası dağılımı

Gruplar	**Gram Pozitif**	**Gram Negatif**	**Diğer**

Grup 1(Sepsis+NEK)	2	1	-
Grup 2(Sepsis+PDA)	2	4	-
Grup 3(Sepsis+NEK+PDA)	2	4	1
Grup 4(İzole Sepsis)	12	5	1

Erken ve geç neonatal sepsis olgularının gruplara göre dağılımı;

Grup 1'de 5 olguda erken neonatal sepsis, 5 olguda geç neonatal sepsis; Grup 2'de 17 olguda erken neonatal sepsis, 2 olguda geç neonatal sepsis; Grup 3'te 6 olguda erken neonatal sepsis, 4 olguda geç neonatal sepsis; Grup 4'te 56 olguda erken neonatal sepsis saptandı.

Tablo 29.Erken ve geç neonatal sepsis olgularının gruplara göre dağılımı

Grup ismi	**Erken Neonatal Sepsis N (%)**	**Geç Neonatal Sepsis N(%)**	**Toplam**
Grup 1(Sepsis+NEK)	5 (50)	5 (50)	10
Grup 2(Sepsis+PDA)	17 (89)	2 (11)	19
Grup 3(Sepsis+NEK+PDA)	6 (60)	4 (40)	10
Grup 4(İzole Sepsis)	56 (100)	-	56

5.2.Çalışmaya Dahil Edilen Her Tanı Grubunun Parametrelerinin Grup İçinde Kıyaslanması

Tablo 30. Tüm sepsis olgularında(n:95) bakılan grup içi t0, t1 ve t2 değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	t0-t1 (Tanı Koydurma)	t1-t2 (Tedaviye Yanıt)	t1-t3 (Tedaviye Yanıt)
CRP	**2,0±5,8 / 8,8±15,3** *****	8,8±15,3 / 11,6±23,9	8,8±15,3 / 14,2±27,7
Prokalsitonin	**4,5±13,5 / 15,0±21,2** *****	**15,0±21,2 / 1,9±3,5** *****	**15,0±21,2 / 1,8±5,8** *****
NRBC (%)	**57,9±178,4 / 61,1±231,1** *****	**61,1±231,1 / 20,3±79,0** *****	**61,1±231,1 / 4,3±18,9** *****
NRBC (10^3/uL)	**3,5±7,7 / 2,3±6,7** *****	**2,3±6,7 / 0,8±2,3** *****	**2,3±6,7 / 0,4±1,0** *****
RET %	5,6±2,1 / 5,4±2,4	**5,4±2,4 / 3,4±2,1** *****	**5,4±2,4 / 1,9±1,6** *****
RET (10^9/uL)	**227,0±87,6 / 212,7±93,8** **	**212,7±93,8 / 131,9±79,4** *****	**212,7±93,8 / 66,2±45,0** *****
MacroR %	27,8±13,5 / 24,9±13,0	**24,9±13,0 -18,8±12,0** *****	**24,9±13,0 -15,0±10,6** *****
FRC (10^9/uL)	0,03±0,03 / 0,04±0,05	**0,04±0,05 / 0,06±0,06** *****	**0,04±0,05 / 0,09±0,07**
FRC %	**0,1±0,2 / 1,2±1,6** *****	**1,2±1,6 / 1,9±1,8** *****	**1,2±1,6 / 2,7±2,1** *****
RPI	**9,3±10,3 / 8,4±16,5** *****	**8,4±16,5 / 2,6±2,1** *****	**8,4±16,5 / 1,1±0,7** *****
NEUT (10^3/uL)	**5,3±6,3 / 6,4±4,7** ***	**6,4±4,7 / 4,9±5,8** *****	6,4±4,7 / 7,8±7,1
LYMPH (10^3/uL)	**3,94±1,96 / 2,74±1,77** *****	**2,74±1,77 / 3,14±1,58** ****	**2,74±1,77 / 4,76±4,32** *****
MONO (10^3/uL)	1,3±1,3 / 1,3±0,9	**1,3±0,9 / 1,7±1,5** *****	**1,3±0,9 / 2,8±2,6** *****
IG (10^3/uL)	0,4±1,2 / 0,3±0,9	0,3±0,9 / 0,3±0,6	**0,3±0,9 / 0,9±1,6** *****
IG (%)	2,4±3,1 / 2,1±3,3	2,1±3,3 / 2,5±2,9	**2,1±3,3 / 4,4±4,9** *****
TNC (10^3/uL)	14,5±10,6 / 12,7±7,7	**12,7±7,7 / 11,1±7,7** **	**12,7±7,7 / 16,5±12,5** *****
HFLC (10^3/uL)	0,003±0,01 / 0,002±0,01	**0,002±0,01 / 0,01±0,01** *****	**0,002±0,01 / 0,01±0,05** *****
HFLC (%)	0,03±0,13 / 0,02±0,01	**0,02±0,1 / 0,1±0,1** *****	**0,002±0,01 / 0,07±0,01** *****
Platelet	**223.208±87.482 / 198.802±88.212** *****	198.802±88,212 / 224.671±108.469	**198.802±88.212 / 55.541±19.979** *****
PDW	10,9±3,1 / 10,5±3,7	**10,5±3,7 / 12,8±4,6** *****	**10,5±3,7 / 13,2±5,6** *****
MPV	9,9±2,0 / 9,5±2,8	**9,5±2,8 / 10,5±2,9** *****	**9,5±2,8 / 10,3±3,6** *****

NLR	**1,7±1,9 / 2,5±1,5 *******	**2,5±1,5 / 1,8±2,1 *******	**2,5±1,5 / 2,0±1,6 *****
PLR	**71,9±53,0 / 92,9±62,0 ***	92,9±62,0 / 84,0±52,1	92,9±62,0 / 99,6±77,6

(Veriler Ortalama±SD olarak gösterilmiştir)

p<0,001 *****, p:0,002 ****, p:0,003 *** , p:0,007 **, p:0,008 *

Tüm sepsis olgularında **CRP** parametresinde t0 ile t1 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 2,0±5,8, t1 anındaki ortalama değer 8,8±15,3 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **Prokalsitonin** parametresinde t0 ile t1, t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 4,5±13,5, t1 anındaki ortalama değer 15,0±21,2, t2 anındaki ortalama değer 1,9±3,5, t3 anındaki ortalama değer 1,8±5,8 saptanmıştır

Tüm sepsis olgularında **NRBC(%)** parametresinde t0 ile t1, t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 57,9±178,4, t1 anındaki ortalama değer 61,1±231,1, t2 anındaki ortalama değer 20,3±79,0, t3 anındaki ortalama değer 4,3±18,9 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **NRBC(10^3/uL)** parametresinde t0 ile t1, t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer *3,5±7,7*, t1 anındaki ortalama değer *2,3±6,7*, t2 anındaki ortalama değer *0,8±2,3*, t3 anındaki ortalama değer *0,4±1,0* saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **RET(%)** parametresinde t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 5,4±2,4, t2 anındaki ortalama değer 3,4±2,1, t3 anındaki ortalama değer 1,9±1,6 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **RET((10^9/uL)** parametresinde t0 ile t1, t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 227,0±87,6, t1 anındaki ortalama değer 212,7±93,8, t2 anındaki ortalama değer 131,9±79,4, t3 anındaki ortalama değer 66,2±45,0 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **MacroR(%)** parametresinde t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 24,9±13,0, t2 anındaki ortalama değer 18,8±12,0, t3 anındaki ortalama değer 15,0±10,6 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **FRC** parametresinde t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 0,04±0,05, t2 anındaki ortalama değer 0,06±0,06, t3 anındaki ortalama değer 0,09±0,07 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **FRC(%)** parametresinde t0 ile t1, t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 0,1±0,2, t1 anındaki ortalama değer 1,2±1,6, t2 anındaki ortalama değer 1,9±1,8, t3 anındaki ortalama değer 2,7±2,1 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **RPI** parametresinde t0 ile t1, t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer ***9,3±10,3,*** t1 anındaki ortalama değer ***8,4±16,5***, t2 anındaki ortalama değer ***2,6±2,1***, t3 anındaki ortalama değer 1,1±0,7 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **NEUT(10^3/uL)** parametresinde t0 ile t1, t1 ile t2 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 5,3±6,3, t1 anındaki ortalama değer 6,4±4,7, t2 anındaki ortalama değer 4,9±5,8 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **LYMPH(10^3/uL)** parametresinde t0 ile t1, t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 3,94±1,96, t1 anındaki ortalama değer 2,74±1,77, t2 anındaki ortalama değer 3,14±1,58, t3 anındaki ortalama değer 4,76±4,32 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **MONO(10^3/uL)** parametresinde t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 1,3±0,9, t2 anındaki ortalama değer 1,7±1,5, t3 anındaki ortalama değer 2,8±2,6 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **IG(10^3/uL)** parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 0,3±0,9, t3 anındaki ortalama değer 0,9±1,6 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **IG(%)** parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 2,1±3,3, t3 anındaki ortalama değer 4,4±4,9 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **TNC(10^3/uL)** parametresinde t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 12,7±7,7, t2 anındaki ortalama değer 11,1±7,7, t3 anındaki ortalama değer 16,5±12,5 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **HFLC(10^3/uL)** parametresinde t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 0,002±0,01,7, t2 anındaki ortalama değer 0,01±0,01, t3 anındaki ortalama değer 0,01±0,05 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **HFLC(%)** parametresinde t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 0,02±0,1,7, t2 anındaki ortalama değer 0,1±0,1, t3 anındaki ortalama değer 0,07±0,01 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **trombosit** parametresinde t0 ile t1, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 223.208±87.482, t1 anındaki ortalama değer 198.802±88.212 , t3 anındaki ortalama değer 55.541±19.979 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **PDW** parametresinde t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 10,5±3,7, t2 anındaki ortalama değer 12,8±4,6, t3 anındaki ortalama değer 13,2±5,6 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **MPV** parametresinde t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 9,5±2,8, t2 anındaki ortalama değer 10,5±2,9, t3 anındaki ortalama değer 10,3±3,6 saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında **NLR** parametresinde t0 ile t1, t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 1,7±1,9, t1 anındaki ortalama değer 2,5±1,5, t2 anındaki ortalama değer 1,8±2,1, t3 anındaki ortalama değer 2,0±1,6 saptanmıştır.

Tablo 31. Sepsis+NEK(Grup 1)(n:10) grubunda NEK tanısı konulduğu zamana göre bakılan grup içi karşılaştırmalar

Parametre	**t0-t1** **(Tanı Koydurma)**	**t1-t2** **(Tedaviye Yanıt)**	**t1-t3** **(Tedaviye Yanıt)**

MacroR (%)	28,8±12,8 / 25,4±12,1	**25,4±12,1 / 21,4±12,3 *******	25,4±12,1 / 17,2±11,7
MONO (10^3/uL)	1,1±0,6 / 1,0±0,6	1,0±0,6 / 1,5±1,1	**1,0±0,6 / 2,2±1,9 *******

(Veriler Ortalama±SD olarak gösterilmiştir)

p<0,001 *****

Grup 1(Sepsis+NEK) olgularında MacroR(%) parametresinde t1 ile t2 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 25,4±12,1 , t2 anındaki ortalama değer 21,4±12,39 saptanmıştır.

Grup 1(Sepsis+NEK) olgularında MONO (10^3/uL) parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 1,0±0,6 , t3 anındaki ortalama değer 2,2±1,9 saptanmıştır.

Tablo 32. Sepsis+PDA(Grup 2)(n:19) grubunda sepsis tanısı konulduğu zamana göre bakılan grup içi karşılaştırmalar

Parametre	t0-t1 (Tanı Koydurma)	t1-t2 (Tedaviye Yanıt)	t1-t3 (Tedaviye Yanıt)
NRBC %	22,0±40,6 / 17,0±39.4	17,0±39.4 / 11,5±21.3	**17,0±8,4 / 1,4±2,9 ******
RET %	6,3±2,5 / 6,0±2,4	**2,3±2,34 / 3,3±3,6 *******	**2,3±2,3 / 6,0±6,2 *******
RET (10^9/uL)	266,7±111,3 / 97,8±31,7	**235,5±97,8 / 120,6±43,7 *******	**235,5±97,8 / 76,9±48,7 *******
MacroR %	30,4±13,3 / 28,5±10,6	28,5±10,6 / 21,6±12,5	**28,5±10,6 / 15,0±10,0 *******
FRC (10^9/uL)	0,03±0,01 / 0,02±0,01	**0,02±0,01 / 0,08±0,09 *******	**0,02±0,01 / 0,10±0,08 *******

FRC %	0,8±0,5 / 0,7±0,3	**0,7±0,3 / 2,4±3,0** *****	**0,7±0,3 / 3,3±2,3** *****
RPI	13,9±16,9 / 8,8±12,5	**8,8±12,5 / 2,2±1,2** *****	**8,8±12,5 / 1,3±0,8** *****
NEUT (10^3/uL)	**4,25±3,3 / 6,7±5,6** **	6,7±5,6 / 4,5±4,5	6,7±5,6 / 7,1±4,1
IG (10^3/uL)	0,2±0,5 / 0,3±0,6	0,3±0,6 / 0,4±0,7	**0,3±0,6 / 1,2±1,6** *
IG (%)	2,0±2,2 / 2,3±2,3	2,3±2,3 / 3,3±3,6	**2,3±2,3 / 6,0±6,2** ****
Platelet	**238.250±73.789 / 201.200±67.856** ***	201.200±67,856 189,22±122,359	201.200±67,856 258,126±142,368
PDW	10,3±1,5 / 10,8±1,4	10,8±1,4 / 12,1±4,9	**10,8±1,4 / 15,1±5,2** *****
MPV	10,0±0,8 / 10,1±0,7	10,1±0,7 / 10,0±3,5	**10,1±0,7 / 11,2±2,8** ****

(Veriler Ortalama±SD olarak gösterilmiştir) P<0,001 *****, p:0,002 ****, p:0,004 ***, p:0,005 **, p:0,006 *

Grup 2(Sepsis+PDA) olgularında NRBC(%) parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 17,0±8,4, t3 anındaki ortalama değer 1,4±2,9 saptanmştır.

Grup 2(Sepsis+PDA) olgularında RET(%) parametresinde t1 ile t2 ve t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 2,3±2,34, t2 anındaki ortalama değer 3,3±3,6, t3 anındaki ortalama değer 6,0±6,2 saptanmştır.

Grup 2(Sepsis+PDA) olgularında RET(10^9/uL) parametresinde t1 ile t2 ve t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 235,5±97,8, t2 anındaki ortalama değer 120,6±43,7, t3 anındaki ortalama değer 76,9±48,7 saptanmştır.

Grup 2(Sepsis+PDA) olgularında MacroR(%) parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 28,5±10,6, t3 anındaki ortalama değer 15,0±10,0 saptanmştır.

Grup 2(Sepsis+PDA) olgularında FRC(10^9/uL) parametresinde t1 ile t2 ve t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 0,02±0,01, t2 anındaki ortalama değer 0,08±0,09, t3 anındaki ortalama değer 0,10±0,08 saptanmştır.

Grup 2(Sepsis+PDA) olgularında FRC(%) parametresinde t1 ile t2 ve t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 0,7±0,3, t2 anındaki ortalama değer 2,4±3,0, t3 anındaki ortalama değer 3,3±2,3 saptanmştır.

Grup 2(Sepsis+PDA) olgularında RPI parametresinde t1 ile t2 ve t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 8,8±12,5, t2 anındaki ortalama değer 2,2±1,2, t3 anındaki ortalama değer 1,3±0,8 saptanmştır.

Grup 2(Sepsis+PDA) olgularında NEUT(10^3/uL) parametresinde t0 ile t1 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 4,25±3,3, t1 anındaki ortalama değer 6,7±5,6 saptanmıştır.

Grup 2(Sepsis+PDA) olgularında IG(10^3/uL) parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 0,3±0,6, t3 anındaki ortalama değer 1,2±1,6 saptanmıştır.

Grup 2(Sepsis+PDA) olgularında Platelet parametresinde t0 ile t1 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 238.250±73.789, t1 anındaki ortalama değer 201.200±67.856 saptanmıştır.

Grup 2(Sepsis+PDA) olgularında PDW parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 10,8±1,4, t3 anındaki ortalama değer 15,1±5,2 saptanmıştır.

Grup 2(Sepsis+PDA) olgularında MPV parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 10,1±0,7, t3 anındaki ortalama değer 11,2±2,8 saptanmıştır.

Tablo 33. Sepsis+NEK+PDA(Grup 3)(n:10) grubunda bakılan grup içi karşılaştırmalar

Parametre	**t0-t1 (Tanı Koydurma)**	**t1-t2 (Tedaviye Yanıt)**	**t1-t3 (Tedaviye Yanıt)**
RET %	5,6±2,3 / 5,5±2,8	5,5±2,8 / 2,9±1,6	***5,5±2,8-2,6±1,4*** ***
RET (10^9/uL)	233,6±109,0 /220,2±122,0	220,2±122,0 / 104,6±50,2	***220,2±122,0 / 88,7±45,8*** ****
MacroR %	28,4±10,9 / 26,2±10,6	***26,2±10,6- 18,2±11,2*** *****	***26,2±10,6 / 14,1±9.4*** *****
MONO (10^3/uL)	1,3±0,9 / 2,3±3,8	2,3±3,8 / 2,5±0,9	***2,3±3,8 / 4,9±4,4*** ****

(Veriler Ortalama±SD olarak gösterilmiştir)

P<0,001 *****, p:0,002 ****, p:0,003 ***

Grup 3(Sepsis+NEK+PDA) olgularında PDA tanısı konulduğu zamana göre bakılan RET(%) parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 5,5±2,8, t3 anındaki ortalama değer 2,6±1,4 saptanmıştır.

Grup 3(Sepsis+NEK+PDA) olgularında PDA tanısı konulduğu zamana göre bakılan RET(10^9/uL) parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 220,2±122,0, t3 anındaki ortalama değer 88,7±45,8 saptanmıştır.

Grup 3(Sepsis+NEK+PDA) olgularında PDA tanısı konulduğu zamana göre bakılan MacroR(%) parametresinde t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 26,2±10,6, t2 anındaki ortalama değer 18,2±11,2, t3 anındaki ortalama değer 14,1±9.4 saptanmıştır.

Grup 3(Sepsis+NEK+PDA) olgularında PDA tanısı konulduğu zamana göre bakılan MONO(10^3/uL) parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 2,3±3,8, t3 anındaki ortalama değer 4,9±4,4 saptanmıştır.

Tablo 34.İzole Sepsis(Grup 4)(n:56) grubunda bakılan grup içi karşılaştırmalar

Parametre	t0-t1 (Tanı Koydurma)	t1-t2 (Tedaviye Yanıt)	t1-t3 (Tedaviye Yanıt)
CRP	**1,4±1,0 / 7,2±2,3** *****	7,2±2,3 / 7,0±3,1	7,2±2,3 / 12,9±3,2
Prokalsitonin	**5,9±1,5 / 17,1±3,7** *****	**17,1±3,7 / 1,0±0,8** *****	**17,1±3,7 / 1,0±0,6** *****
HFR	**19,6±9,3 / 19,3±5,0** ****	**19,3±5,0 / 10,90±7,0** *****	**19,±5,0 / 14,7±12,7** *****
MacroR %	12,8±13,2 / 10,2±9,8	**10,2±9,8 / 7,1±4,3** ***	10,2±9,8 / 8,3±5,5
NLR	**1,7±1,9 / 2,7±1,5** *****	**2,7±1,5 / 1,4±1,2** *****	2,7±1,5 / 2,9±6,3
PLR	**75,7±61,7 / 105,0±72,9** *****	105,0±72,9 / 88,7±59,4	105,0±72,9 / 115,7±92,9

(Veriler Ortalama±SD olarak gösterilmiştir)

P<0,001 *****, p:0,007 ****, p:0,008 ***

Grup 4(İzole Sepsis) olgularında CRP parametresinde t0 ile t1 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 1,4±1,0, t1 anındaki ortalama değer 7,2±2,3 saptanmıştır.

Grup 4(İzole Sepsis) olgularında Prokalsitonin parametresinde t0 ile t1, t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer

5,9±1,5, t1 anındaki ortalama değer 17,1±3,7, t2 anındaki ortalama değer 10,90±7,0, t3 anındaki ortalama değer 1,0±0,6 saptanmıştır.

Grup 4(İzole Sepsis) olgularında HFR parametresinde t0 ile t1, t1 ile t2, t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 19,6±9,3, t1 anındaki ortalama değer 19,3±5,0, t2 anındaki ortalama değer 10,90±7,0, t3 anındaki ortalama değer 14,7±12,7 saptanmıştır.

Grup 4(İzole Sepsis) olgularında MacroR(%) parametresinde t1 ile t2 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 10,2±9,8, t2 anındaki ortalama değer 7,1±4,3 saptanmıştır.

Grup 4(İzole Sepsis) olgularında Prokalsitonin parametresinde t0 ile t1, t1 ile t2 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 1,7±1,9 , t1 anındaki ortalama değer 2,7±1,5 , t2 anındaki ortalama değer 1,4±1,2 saptanmıştır.

Tablo 35.İzole PDA(Grup 5)(n:15) grubunda bakılan grup içi karşılaştırmalar

Parametre	**t0-t1 (Tanı Koydurma)**	**t1-t2 (Tedaviye Yanıt)**	**t1-t3 (Tedaviye Yanıt)**
RET %	6,8±1,9 / 5,8±2,9	5,8±2,9 / 3,4±2,1	**5,8±2,9 / 1,4±0,8** ****
RET (10^9/uL)	244,8±76,8 / 195,5±103,1	195,5±103,1 / 125,2±79,2	**195,5±103,1 / 51,6±32,9** ****

MacroR %	33,4±14,8 / 32,2±16,2	32,2±16,2 / 16,5±8,7	**32,2±16,2 / 11,1±5,9 ******
RPI	6,4±3,3 / 4,7±3,6	4,7±3,6 / 2,2±1,8	**4,7±3,6 / 0,7±0,4 ******
NLR	**1,3±1,2 / 3,0±1,9 *******	3,0±1,9 / 1,2±1,0	3,0±1,9 / 1,5±1,0

(Veriler Ortalama±SD olarak gösterilmiştir ve istatistiksel anlamlı olanlar koyu ve italik yazılmıştır.)

P<0,001 *****, p:0,003 ****

Grup 5(İzole PDA) olgularında RET(%) parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 5,8±2,9, t3 anındaki ortalama değer 1,4±0,8 saptanmıştır.

Grup 5(İzole PDA) olgularında RET(10^9/uL) parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 195,5±103,1, t3 anındaki ortalama değer 51,6±32,9 saptanmıştır.

Grup 5(İzole PDA) olgularında MacroR(%) parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 32,2±16,2, t3 anındaki ortalama değer 11,1±5,9 saptanmıştır.

Grup 5(İzole PDA) olgularında RPI parametresinde t1 ile t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t1 anındaki ortalama değer 4,7±3,6 , t3 anındaki ortalama değer 0,7±0,4 saptanmıştır.

Grup 5(İzole PDA) olgularında NLR parametresinde t0 ile t1 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t0 anındaki ortalama değer 1,3±1,2, t1 anındaki ortalama değer 3,0±1,9 saptanmıştır.

5.3.Çalışmadaki parametreler ile akut faz reaktanları arasındaki korelasyon

Tablo 36.Akut faz reaktanları ile parametrelerin korelasyonu

Parametre	CRP	PROKALSİTONİN
RET(%)	-	r:0,242*
RET(10^9/uL)	-	r:0,236*
IRF(%)	-	r:0,330**
FRC(%)		r:-0,222*
NEUT (10^3/uL)	-	r:0,279**
NEUT (%)	-	r:0,209*
LYMPH(%)	r:-0,234*	-
MONO(%)	r:-0,252*	-
EO(10^3/uL)	-	r:-0,209*
EO(%)	-	r:-0,275**

Korelasyon p<0.05*, Güçlü Korelasyon p<0.001**

RET(%) ve RET(10^9/uL) ile Prokalsitonin arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanırken, CRP ile anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

NEUT(%) ve NEUT(10^3/uL) ile Prokalsitonin arasında anlamlı güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır.

LYMPH(%) ve MONO(%) ile CRP arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Eo(10^3/uL) ve EO(%) ile Prokalsitonin arasında negatif yönde anlamlı güçlü korelasyon saptanmıştır.

IRF(%) değeriyle Prokalsitonin arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır.

FRC(%) değeriyle Prokalsitonin arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır.

5.4.Tüm Sepsis Olgularında t0-t1 Değerleri Arasında Anlamlı Fark Saptanan Parametrelerin Tanı Koyma Gücünün Analizi

Tüm sepsis olgularında (n=96) t0-t1 arasında anlamlı fark saptanan parametrelerin t1 değerinin tanı koyma gücü ve eşik değeri saptandı(Tablo ..)

Tablo 37. Yenidoğan sepsisi tanısında NRBC ve RPI parametrelerinin sensitivite, spesifite ve tanısal eşik değerleri

Parametreler	AUC	Eşik Cut off	Sensitivite %	Spesifite %
NRBC(10^3/uL)	0,809	>0,085	74,0	76,9
NRBC(%)	0,785	>1,50	71,9	69,2
RPI	0,692	<5,5	57,5	76,9

(Sensitivite: teste göre hasta olanların ne kadarının gerçekte hasta olduğu, Spesivite: teste göre sağlam olanların ne kadarının gerçekte sağlam olduğu)

AUC:ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan

NRBC(10^3/uL) parametresinde eşik değer >0,085 olacak şekilde yüksek sensitivite ve spesifiteyle tanısal anlamlılık saptanmıştır.

NRBC(%) parametresinde eşik değer >1,50 olacak şekilde yüksek sensitivite ve spesifiteyle tanısal anlamlılık saptanmıştır.

RPI parametresinde eşik değer <5,5 olacak şekilde yüksek sensitivite ve spesifiteyle tanısal anlamlılık saptanmıştır.

5.5.Sepsisli Olgularda Parametrelerin t3 Değerlerinin Mortaliteyi Öngörme Yönünden Değerlendirilmesi

Tablo 38.Parametrelerin mortaliteyi öngörme açısından değerlendirilmesi

Parametreler	AUC	Eşik (Cut off)	Sensitivite %	Spesifite %
CRP	0,786	>5,69	70,0	68,4
Prokalsitonin	0,904	>0,641	100,0	76,9
NRBC(10^3/uL)	0,802	>0,085	83,3	67,9
NRBC %	0,778	>0,95	75,0	75,0
IRF %	0,855	<20,8	80,0	80,5
LFR %	0,855	>79,2	80,0	80,5
MFR %	0,785	<14,85	90,0	66,2
HFR %	0,855	<7,60	80,0	76,6
LYMPH	0,784	<3,36	83,3	81,0
LYMPH %	0,787	<24,6	75,0	75,0
EO %	0,843	<1,65	75,0	77,4
EO(10^3/uL)	0,845	<0,275	75,0	70,2
NEUT %	0,801	>57,75	83,3	77,4
IG %	0,702	>6,8	66,7	83,3
PLT	0,804	<249.000	83,3	75,0

(Sensitivite: teste göre hasta olanların ne kadarının gerçekte hasta olduğu, Spesivite: teste göre sağlam olanların ne kadarının gerçekte sağlam olduğu)
AUC: ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan

Sepsis tanısı alan 96 olgu içinde ölen 12 olgunun parametrelerinde tedavinin 7-10 gün sonrasında normale dönmesi gerekirken tedaviye yanıtsızlığı gösteren (t3) değerleri mortaliteyi öngörme yönünden değerlendirildi.

CRP ve Prokalsitonin parametrelerinde t3 anındaki eşik değeri sırasıyla >5,69 ve >0,641 olacak şekilde yüksek sensitivite ve spesifiteyle mortaliteyi öngörmektedir.

NRBC(10^3/uL), NRBC % parametrelerinde t3 anındaki eşik değerler sırasıyla >0,085, >0,95 olacak şekilde yüksek sensitivite ve spesifiteyle mortaliteyi öngörmektedir.

IRF(%), LFR(%), MFR(%), HFR(%) parametrelerinde t3 anındaki eşik değerler sırasıyla <20,8, >79,2, <14,85, <7,60 olacak şekilde yüksek sensitivite ve spesifiteyle mortaliteyi öngörmektedir.

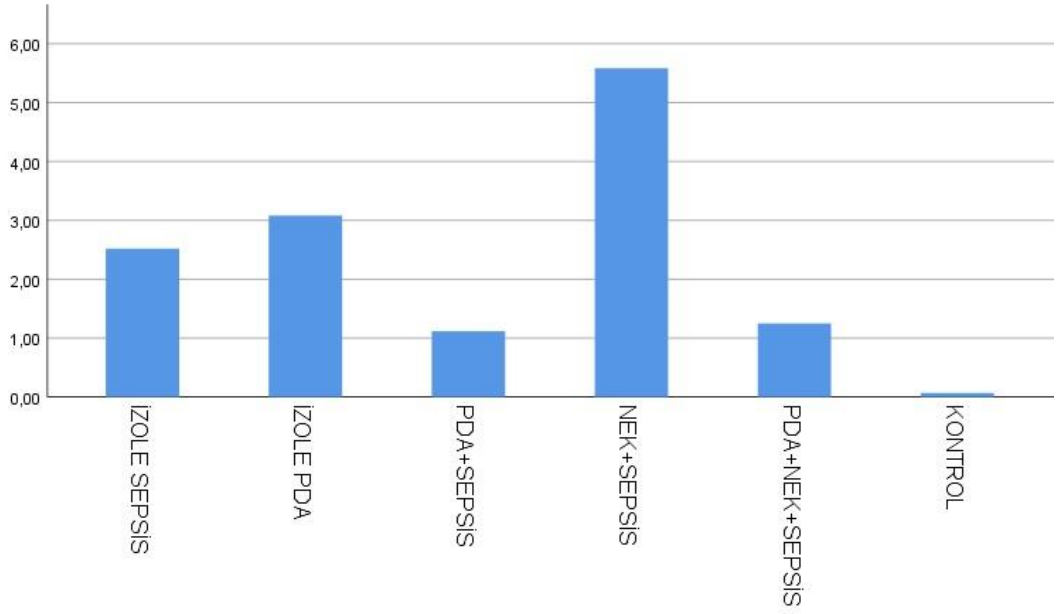
LYMPH, LYMPH(%), EO(%), EO(10^3/uL), NEUT(%), IG(%) parametrelerinde t3 anındaki eşik değerler sırasıyla <3,36, <24,6, <1,65, <0,275, >57,75, >6,8 olacak şekilde yüksek sensitivite ve spesifiteyle mortaliteyi öngörmektedir.

Platelet parametresinde t3 anındaki eşik değer <249.000 olacak şekilde yüksek sensitivite ve spesifiteyle mortaliteyi öngörmektedir.

5.6.Tüm Grupların Kontrol Grubuyla t1 Anındaki Karşılaştırması

Çalışmaya dahil ettiğimiz gruplar tanı anında(t1) birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Aşağıda listelediğimiz parametrelerde gruplar arasında ya da grupların en az birinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmış olup tanısallık saptananlarda eşik değeri belirlenmiştir.

5.6.1.NRBC(10^3/uL)(Nucleated Red Blood Cell-Çekirdekli Kırmızı Kan Hücresi) (Ortalama)



Grafik 1. NRBC(10^3/uL) parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi

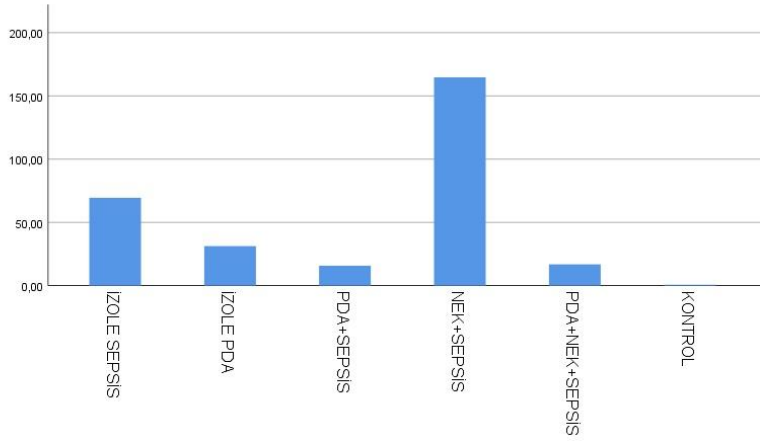
İzole Sepsis grubu(Grup 4) eşik değeri >,075; p:0,001

İzole PDA grubu(Grup 5) eşik değeri >0,09; p:0,001

PDA+Sepsis Grubu(Grup 2) eşik değeri >0,09; p:0,003

PDA+NEK+Sepsis Grubu(Grup 3) eşik değeri >0,19; p:0,001

5.6.2.NRBC(%)(Nucleated Red Blood Cell-Çekirdekli Kırmızı Kan Hücresi)(Ortalama)



Grafik 2. NRBC(%) parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi

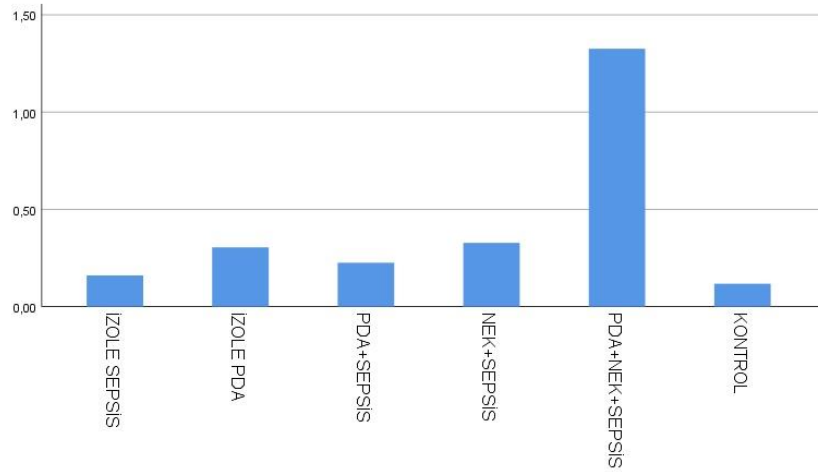
İzole sepsis grubu(Grup 4)eşik değeri >0,90; p<0,001

İzole PDA grubu(Grup 5 eşik değeri >0,95; p:0,001

PDA+Sepsis grubu(Grup 2) eşik değeri >0,85; p:0,002

NEK+Sepsis+PDA Grubu(Grup 3) eşik değeri >1,55; p:0,001

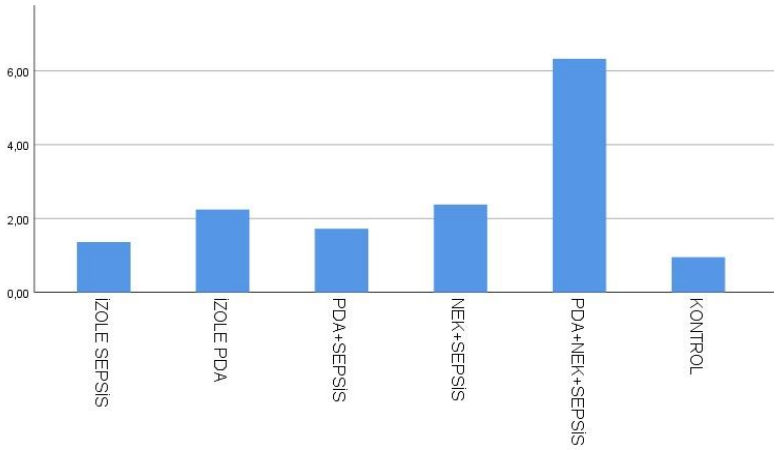
5.6.3.IG(10^3/uL)(İmmatür Granülosit)(Ortalama)



Grafik 3. IG(10^3/uL) parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi

NEK+Sepsis+PDA Grubu(Grup 3) eşik değeri >0,08; p:0,004

5.6.4.IG(%)(İmmatür Granülosit)(Ortalama)



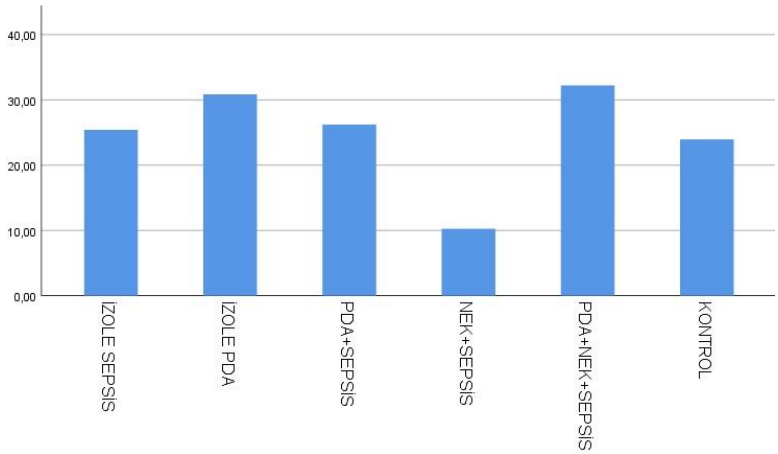
Grafik 4.IG(%) parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi

İzole PDA grubu(Grup 5) eşik değeri >0,65; p:0,002

PDA+Sepsis grubu(Grup 2) eşik değeri >0,65; p:0,002

NEK+Sepsis+PDA Grubu(Grup 3) eşik değeri >0,75; p:0,009

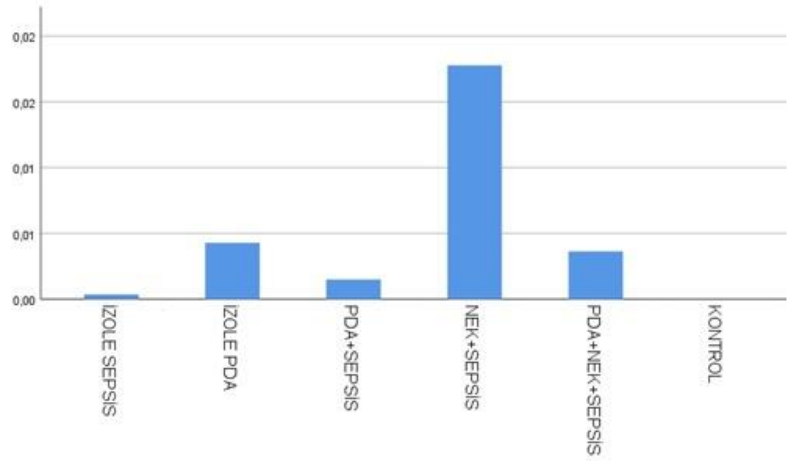
5.6.5.MacroR(%)(Macrocytic Red Blood Cell Population-Makrositik Kırmızı Kan Hücresi Popülasyonu)(Ortalama)



Grafik 5.MacroR(%)parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi

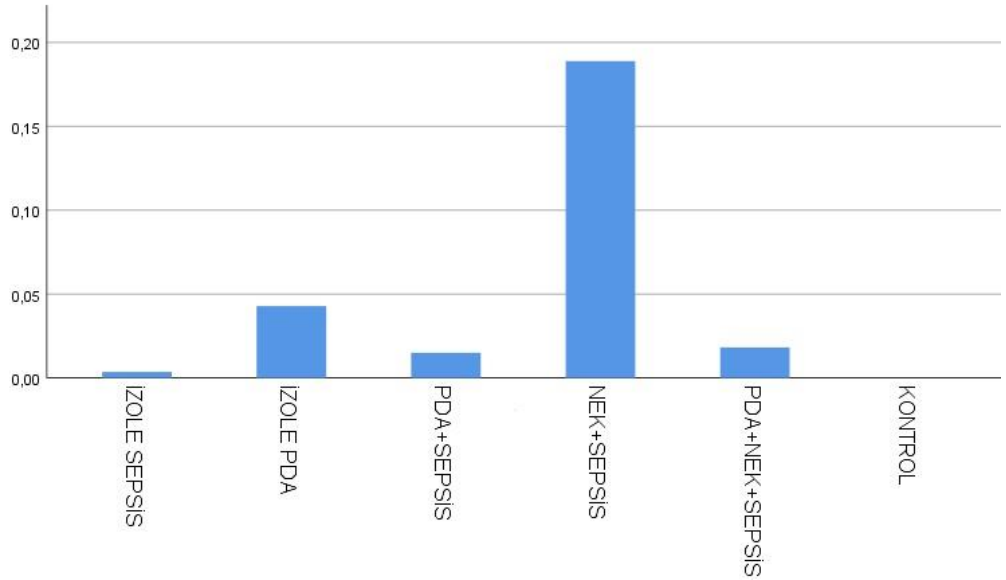
NEK+Sepsis grubu(Grup 1) eşik değeri <14,9; p:0,002

5.6.6.HFLC(10^3/uL)(High fluorescent Lymphocyte count-Yüksek Floresan Lenfosit Sayısı)(Ortalama)



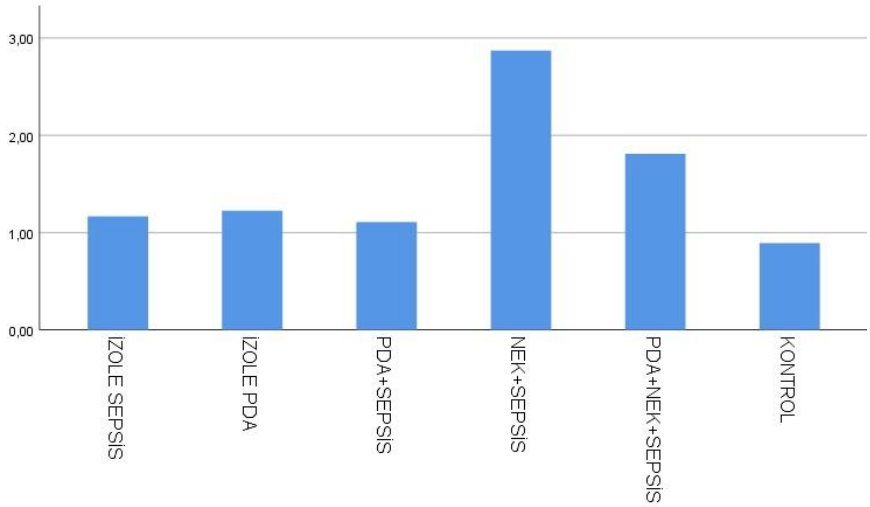
Grafik 6.HFLC(10^3/uL) parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi

5.6.7.HFLC(%)(High fluorescent Lymphocyte count-Yüksek Floresan Lenfosit Yüzdesi)(Ortalama)



Grafik 7.HFLC(%) parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi

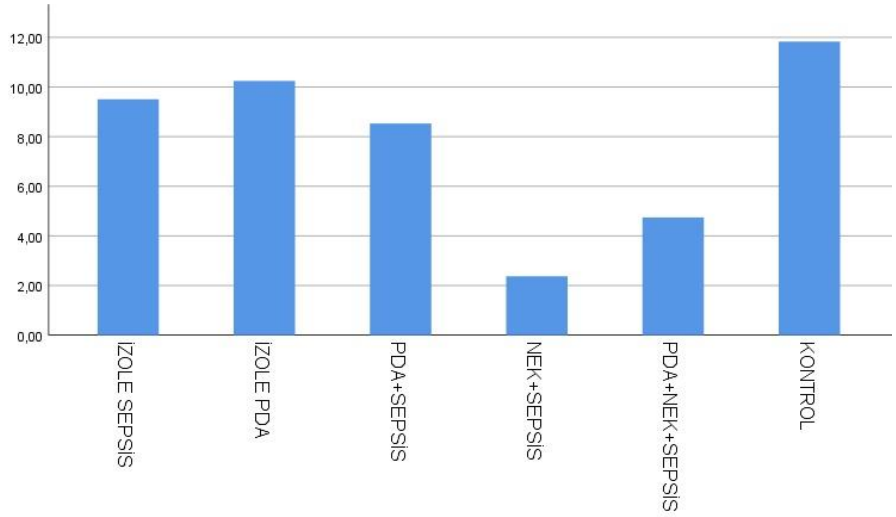
5.6.8.FRC(%)(Fragmented red Blood Cells-Parçalanmış Kırmızı Kan Hücreleri)(Ortalama)



Grafik 8. FRC(%) parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi

NEK+Sepsis grubu(Grup 1) eşik değer >0,82; p:0,002

5.6.9.RPI(Reticulocyte Production Index-Retikülosit Üretim İndeksi)(Ortalama)



Grafik 9.RPI parametresinin t1 anında gruplar arasında değerlendirmesi

NEK+Sepsis Grubu(Grup 1) eşik değer <4,45; p:0,008
NEK+PDA+Sepsis Grubu(grup 3) eşik değer <5,5; p:0,003

6.TARTIŞMA

Bu çalışmada; sepsiste ve beraberinde NEK ve/veya PDA olan kompleks sepsis olgularında yeni nesil TKS parametrelerinin tanıyı öngörme , tedaviye yanıtı gösterme açısından ve bu parametrelerin hem akut faz reaktanlarıyla korelasyonu hem de mortaliteyi öngörmesi retrospektif olarak araştırıldı. Çalışmamızda 123 prematüre olgu NEK+Sepsis, Sepsis+PDA, Sepsis+NEK+PDA, İzole Sepsis, İzole PDA ve Kontrol grubu olmak üzere 6 grupta incelendi.

Çalışmamız yeni nesil tam kan sayımı parametrelerinin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sepsis, NEK, PDA olgularında ayrıntılı şekilde incelendiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

6.1.Akut Faz Reaktanlarının Değerlendirilmesi

Tüm sepsis olgularında tüm parametreler t0(Tanı öncesi), t1(Tanı anı), t2(Tedavinin 3-5. Günü) ve t3(Tedavinin 7-10. Günü) anlarında CRP ve prokalsitonin değerleri grup içinde karşılaştırıldığında t1 değeri t0 değerinden anlamlı olarak yüksek, Prokalsitoninin t2 ve t3 değerleri de t1 değerinden anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu bulgu CRP ve Prokalsitoninin NS'de **tanı koydurucu** olduğunu, prokalsitoninin de hem erken hem de geç **tedaviye yanıt göstergesi** olduğunu desteklemektedir. Buna karşın CRP'de bu bulgu saptanamamıştır. Bu bulgu literatürde CRP ve Prokalsitoninin sepsiste seri değerlendirmelerle tanısal olduğu bilgisiyle uyumludur ancak Prokalsitoninin tedaviyle gerilemesi saptanırken CRP'de bu gerilemenin saptanmaması literatür bilgisiyle uyumlu değildir. Sepsisli vakalarda NEK ve PDA gibi ciddi durumların eşlik ediyor olması buna sebep olmuş olabilir. Ayrıca NS olgularında **CRP ve**

Prokalsitonin parametrelerinin t3 anındaki eşik değeri sırasıyla >5,69 ve >0,641 olacak şekilde yüksek sensitivite ve spesifiteyle **mortaliteyi öngörmektedir**.(Tablo 38)

6.2.Yeni Nesil Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Akut Faz Reaktanları ile Korelasyonu

Çalışmamızda tüm sepsis olgularında lenfosit ve monosit yüzde değerlerinde CRP ile negatif yönde anlamlı korelasyon saptanırken yeni nesil TKS parametreleriyle CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Monosit ve lenfosit sayısı ile CRP arasında negatif korelasyon saptanması nötrofillerin sepsiste görece artması etkisinin yansıması olarak yorumlanmıştır. Prokalsitonin ile NEUT(%) ve NEUT(10^3/uL) parametreleri pozitif , EO(%), EO(10^3/uL) ve FRC(%) arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Sepsiste immun sistemin ilk tepkisi olan nötrofil artışı beklendiği şekliyle prokalsitonin artışıyla paralel bulunmuştur. Ek olarak NEUT(%) parametresinin >57,7, EO(10^3/uL) ve EO(%) parametrelerinin sırasıyla <0,27 ve <1,65, LYMPH(10^3/uL) ve LYPMH(%) parametrelerinin sırasıyla <3,3 ve <26 **eşik değer**lerinin bulunmasının tüm sepsisli olgularda yüksek sensitivite ve spesifiteyle **mortaliteyi öngürdüğü** saptanmıştır(Tablo 38). Bu parametrelerin akut faz reaktanlarıyla korelasyonları da paralellik göstererek bu bulguyu desteklemektedir. EO(10^3/uL) parametresindeki artışın yenidoğan sepsisinde destekleyici bulgu olduğunu söyleyen literatür bilgisi olduğu gibi etkilenmediğini de öne sürülmektedir. Bizim çalışmamızda EO(10^3/uL) ve EO(%) parametrelerinde prokalsitoninle negatif yönde ilişki saptadık.

Yenidoğan sepsisinde doğal immün sistem hücreleri özellikle nötrofil ve monositler enfeksiyonlara karşı savunmada en erken ve ön saftaki elemanlardır. Esasen, sepsiste bu hücrelerin oluşturduğu inflamatuvar sitokinlerle gelişen yaygın inflamasyon "sitokin fırtınası" ile ölüme sebep olabilmektedir. Nötrofiller, bakteriyel sepsise karşı korunmada ana rol oynarlar. Proteolitik enzimler ve reaktif oksijen türlerinin hızla oluşumu sayesinde patojen mikroorganizmalar engellenir. Sepsis ve enfeksiyonda gelişen sistemik inflamasyonun önlenmesinde nötrofil fonksiyonları çok önemlidir. PMN lökositler; organların endotelial hücrelerinin yüzeyindeki adezyon moleküllerine bağlanır, bu bağlanma bölgelerinde proteolitik enzimler ve oksijen metabolitleri salgılayarak endotel hasarı, kapiller geçirgenlik artışı ve inflamatuvar mediatörlerin organ parankimi tutulumu ile organ yetmezliğine de yol açabilirler. Monositler de fagositoz, antijen sunumu ve sitokin üretimi aracılığı ile enfeksiyonların en erken safhasında öncül savunma hücreleridir. Bu olaya paralel lenfositler ve eozinofillerde de azalma beklenebilir. Çalışmamızda akut faz reaktanlarıyla özellikle tam kan sayımındaki nötrofil başta olmak üzere myeloid elemanların ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamızda kemik iliğinin inflamatuar yanıtı olarak eritroid seri öncüllerindeki artış da saptanmıştır. Buna paralel olarak akut faz reaktanı olan prokalsitonin ile sadece RET(10^9/uL) parametresi arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır(Tablo 36). Bu korelasyon sepsise erken yanıtta duyarlı bir kemik iliği eritropoetik aktivite göstergesi olmasıyla açıklanabilir.

Sepsiste farklı akut faz reaktanları farklı zamanlarda zirve yapmakta ve tanı-tedavi sürecinde zamanla seviyeleri de farklı şekilde değişmektedir. Dolayısıyla

akut faz reaktanlarıyla parametrelerimiz arasında tam bir korelasyon saptanmamasının nedeni bu şekilde açıklanabilir.

6.3.Eritroid Parametrelerin Değerlendirilmesi

Yeni nesil tam kan sayımı cihazları eritroid seriyi özel boyama ve RNA içeriklerini özel gelişmiş teknikler kullanarak analiz etmektedirler. Dolayısıyla hem eritroid seri elemanlarının matüritelerini hem de fonksiyonlarını yansıtmaktadır.

Çalışmamızda tüm sepsisli olgularda eritroid parametrelerden NRBC, FRC, RET, RPI parametlerinin **tanısal ve tedaviye yanıt göstergesi** olarak kullanılabileceği, MacroR(%) parametresinin ise sadece **tedaviye yanıt göstergesi** olarak kullanılabileceği saptanmıştır. NRBC , FRC, RET, RPI parametrelerinin t2(Tedavinin 3-5. Gün) ve t3(Tedavinin 7-10. Günü) değerlerinin t1 değerinden anlamlı düşük olması bu parametrelerin **tedaviye yanıt**ın hem erken hem de geç göstergesi olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca NRBC, RET, FRC parametrelerinde t1 değerinin t0 anındaki değere kıyasla anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Tanı anındaki t1 değerindeki artış sepsis tanısında bu parametrelerin **yeni bir tanı kriteri** olabileceğini düşündürmektedir(Tablo 30). Ek olarak bu olgularda t0 ile t1 anları arasında anlamlılık saptanan NRBC(%) ve NRBC(10^3/uL) parametreleri için sırasıyla **eşik değer >0,085, >1,50** olacak şekilde yüksek sensitivite ve spesifiteyle bu parametrelerin sepsiste **tanısal birer yeni belirteç** olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir(Tablo 37). Eritroid seri öncülleri olan NRBC, RET, FRC parametrelerinin özellikle sepsiste inflamasyon mediatörü ya da inflamatuvar yanıtın bir göstergesi oldukları öne sürülmektedir.

Literatürde bunu destekleyecek şekilde Dulay ve ark erken NS'de NRBC parametresini bir inflamasyon mediatörü olarak önermektedirler. Yaptıkları çalışmada 19 erken NS'li vakada NRBC parametresinin yaklaşık 3 kat kadar artış ile sepsisli olguları sepsisli olmayanlardan ayırt ettirdiğini bulmuşlardır(127). Benzer şekilde RET parametresinin de NS olgularında yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında tedaviye yanıt göstergesi olan bir parametre araştırılmamıştır. Buna karşın bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak RPI ve FRC gibi eritroid seri öncüllleri olan parametreleri de **hem tanı hem de tedaviye yanıt** göstergesi olarak saptadık(Tablo 30). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde yeni nesil eritroid parametreler olan NRBC, FRC, RPI ,RET parametrelerinin NS'de yeni birer tanı ve tedaviye yanıt belirteci olduğunu düşünüyoruz. Bu konuda gelecekte geniş serilerde prospektif ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda alt gruplar incelendiğinde NEK+Sepsis grubu(Grup 1)'nda t1 ile t3 karşılaştırıldığında; erken eritroid seriler olan RET, MacroR, NRBC parametrelerinin tedaviyle anlamlı şekilde düştüğü saptanmıştır(Tablo 31). Bu da öncül hücrelerin özellikle sepsiste inflamasyon mediatörü ya da inflamatuvar bir gösterge olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Yüksek olan bu değerlerin tedavinin tamamlandığı dönemde tekrar düşmesi de bu parametrelerin **tedaviye yanıt kriteri** olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Buna karşın çalışmamızdaki t0 ile t1 değerlerinin arasında tanı koydurucu anlamlı fark saptanmamasının nedeninin ise, t0 ile t1 anlarının çok yakın olmasının olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda tüm parametreler 6 grup arasında t1 anında karşılaştırıldığında; çekirdekli eritroid öncüller olan NRBC(10^3/uL) , NRBC(%) parametreleri NEK+Sepsis grubu(Grup 1)'nda diğer gruplardan anlamlı belirgin yüksek saptanmıştır(Grafik 1). Bunun nedeni NEK+Sepsis durumlarının olgularda diğer gruplara göre NEK'in sepsise eş zamanlı olarak doku hipoksi ve iskemisine yaptığı fazladan etki, hatta eşlik eden DIK ve cerrahinin de katkısıyla inflamatuvar yanıtın daha gürültülü şekilde seyretmesine bağlanmıştır. Ayrıca mortalite oranlarına bakıldığında da en yüksek 2. mortalite oranının NEK+Sepsis grubu(Grup 1)'nda %20 oranında görüldüğü saptanmıştır(Tablo 26).

Eritroid parametrelerden retikülosit üretim hızının göstergesi olarak kabul edilen RPI ve MacroR(%) parametreleri de NEK+Sepsis grubu(Grup 1)'nda kontrol grubu ve diğer gruplara göre anlamlı düşük saptanmıştır(Grafik 5,9). Bu bulguyla uyumlu şekilde RPI parametresinde **eşik değerin <5.5** olmasının tanısal değeri olduğunu da saptadık(Tablo 37). NEK+Sepsis grubu(Grup 1)'nda RPI parametresindeki düşüşün diğer gruplara ve kontrol grubuna göre daha çok belirginleşmesinin nedeni NEK ve sepsis tablosunun eş zamanlı olmasının inflamatuvar yanıtta şiddetlenmeye sebep olması ile açıklanabilir. Ayrıca dokulardaki iskemi ve hipoksiye yanıt olarak eritroid seri öncülleri başta NRBC, RET, MacroR gibi parametrelerin artması beklenmektedir. Sepsisteki inflamatuvar yanıtta da kemik iliğinin uyarılması sözkonusudur. Eritroid serinin öncüllerinin özellikle NRBC parametresinin periferik kandaki yüksekliğinin intrauterin inflamasyon yanıtı, hipoksi ve fetal eritropoezdeki artışın göstergesi olarak kabul edildiği araştırmalar bulunmaktadır(127). Eritroid öncüllerinin erken ve aşırı

şekilde patolojik uyarılması belki de koryoamnionit gibi erken neonatal sepsis için riskli durumların intrauterin inflamatuvar uyarısının kemik iliğini etkilemesiyle ilişkili olabilir**.** Bu olay doğum sonrası sepsis ve NEK patogenezi ile de uyumludur.

Mandel ve ark nekrotizan enterokolitli 23 preterm bebekte NRBC parametresini kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır(21). Bu çalışmada bizim çalışmamızda yer alan NRBC den başka RET, RPI ve MacroR parametreleri çalışılmamıştır. Dulay ve ark sepsisli prematürelerde NRBC artışını saptadıkları çalışmalarında NEK vakalarını dahil etmemişlerdir(127). Dolayısıyla bizim çalışmamız sepsis durumuna NEK'in eşlik ettiği olgularda, NRBC dışında da yeni eritroid parametrelerin değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmamızda sepsisli olgularda TKS parametrelerinin mortaliteyi öngörme gücü araştırıldığında; NRBC(10^3/uL), NRBC % parametrelerinde **eşik değerlerin sırasıyla >0,085, >0,95** olacak şekilde yüksek sensitivite ve spesifiteyle **mortaliteyi öngördüğü** saptanmıştır(Tablo 38).

Retikülositlerin immatür formlarını gösteren IRF(%), LFR(%), MFR(%), HFR(%) parametrelerinde de **eşik değerler sırasıyla <20,8, >79,2, <14,85, <7,60** olacak şekilde yüksek sensitivite ve spesifiteyle **mortaliteyi öngörmektedir**(Tablo 38). Literatürde bu yeni eritroid parametrelerin mortaliteyi öngörme, prognoz tahmini amacıyla kullanılabileceğine dair çalışmaya rastlanmamıştır. Bu özelliği ile çalışmamız literatürdeki öncü bir çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Tüm sepsis olgularında NRBC, RET, MacroR, FRC parametreleri tanısal gösterge olarak kullanılabilirken, sepsise PDA'nın eşlik ettiği Grup 2'de sadece **tedaviye yanıt göstergesi** olarak kendini göstermektedir(Tablo 30). PDA durumunda patogenez gereği soldan sağa şant nedeniyle akciğer, GİS, tüm sistem ve dokuların kanlanması etkilenmektedir. Duktus patogenezindeki çalma fenomeni nedeniyle dokulardaki iskemi ve hipoksiye yanıt olarak eritroid seri öncülleri başta NRBC, RET, MacroR, FRC, RPI gibi parametrelerin artması, sepsisteki inflamatuvar yanıtta da kemik iliğinin uyarılması beklenirdi. Fakat tüm sepsisli olgularımızda bu parametrelerin tanı anında yüksekliği saptandığı halde, sepsisin PDA ile birlikte olduğu grubumuzda beklenenin aksine tanı anındaki değerlerde ilgili eritroid seri öncüllerinde yükseklik saptanmadı. Bunun nedeni PDA'daki tromboz ve trombosit ilişkili patogenezin baskınlığı etkisiyle ve kapanma sürecinde eritroid serinin kullanımı olabileceği düşünülmüştür. Bu durum PDA'lı olgularda erken dönemde tedavide kullandığımız ibuprofen ve parasetamolün antiinflamatuvar etkisiyle de kısmen açıklanabilir. Literatürde de PDA'nın eritroid parametrelerle ilişkisini araştıran çalışma saptanmamıştır.

Çalışmamızda periferik yaymadaki şistosit tanımının otomatize tam kan sayımı cihazlarındaki karşılığı olan FRC parametresinin tüm sepsis olgularında hem **tanı koydurmaya yardımcı** t0-t1 arasında hem de **tedaviye erken ve geç yanıt** göstergesi olan t2, t3 değerlerinin t1 anındaki değerle kıyasında anlamlı olarak arttığı görülmüştür(Tablo 30). Literatürde mikroanjiyopatik hastalıklarda DİK, NEK ve sepsiste yüksek olarak bildirilmiştir. Hatta DİK kriteri olarak öne sürenler vardır(128). Çalışmamızın retrospektif yapısı gereği olguların DİK tanısı

ve ciddiyeti ile ilgili verimiz olmadığından FRC parametresinin hastaların DİK durumuyla ilişkisini saptayamadık, sadece t2 ve t3 değerlerindeki artış gösterildi. PDA'da duktus arteriosusun kapanmasıyla o bölgede trombositlerin kümelenmesi nedeniyle sınırlı bir harcanma söz konusu olduğundan FRC artışı PDA kapanma sürecine bir yanıt olarak da açıklanabilir.

Dolaşan eritrosit fragmanları olan FRC değeri için mikroanjiyopatik durumlar olan sepsis ve NEK olgularında bizim bulgularımıza benzer şekilde tanı anında aşırı yüksek değerler literatürde saptanmıştır(129). Bizim çalışmamızda da t0 ile t1 değerleri arasında 12 kata varan artış saptadık. Ayrıca tedaviye yanıt olarak t2 ve t3 değerlerinde t1 değerine göre hafif yükseliş gördük. Yüksek FRC yenidoğan sepsisinde, NEK'li olgularda tanısal değerlendirmede ve hasta yönetiminde çok kullanışlı yeni bir parametre olarak umut vadetmektedir. Yenidoğan sepsis tanı kriterlerinin içinde yer alması muhtemel bir yeni nesil TKS parametresidir. Parametrenin literatürde DİK ile ilişkisi de tartışılmıştır(129). fakat bizim çalışmamızın retrospektif özelliği nedeniyle DİK ile ilişkisi değerlendirilememiştir. FRC parametresinin tanısallığını daha kesin gösterebilmek için sepsisli olgularda DİK durumunun da değerlendirildiği geniş prospektif serilere ihtiyaç vardır. Ayrıca tüm parametrelerin 6 grup arasında t1 anındaki karşılaştırmasına bakacak olursak NEK ve Sepsis grubu(Grup 1)'nun kontrol grubu ve diğer gruplara kıyasla FRC değerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır(Grafik 8). Bu gruptaki olguların mortalitesi en yüksek olmasının yanısıra sistemik inflamatuvar yanıtın gürültülü olduğu ve DİK'in eşlik ettiği olgular olduğu düşünüldü.

Yeni eritroid seri TKS parametrelerinden olan MacroR(%) kemik iliğinin iskemik-hipoksik nedenlerle uyarılması nedeniyle oluşan makrositik eritrosit oranını göstermektedir. Çalışmamızda Sepsis+NEK+PDA grubu(Grup 3)'nda MacroR(%) parametresinde t1 ile t2 anında anlamlı azalma saptadık(Tablo 33). Dolayısıyla eritroid seri öncülleri **tanısal olarak** veya **tedaviye yanıt** için yeni parametreler olarak değerlendirilebilir. Ayrıca 6 grubun t1 anındaki değerlerinin karşılaştırmasında NEK+Sepsis grubu(Grup 1)'nda hem kontrol grubu hem de diğer gruplara göre anlamlı düşük MacroR(%) değeri saptanmıştır(Grafik 5).

Nekrotizan enterokolit hipoksi, iskemi, büyüme geriliği, GİS kan akımında bozulma, asfiksi, sepsis gibi çoklu risk faktörlerinin etkilemesiyle oluşan bir olaydır. Tüm bu risklerin etkisiyle kemik iliğinde artmış fetal eritropoezin olması NEK gelişimi zemin hazırlamaktadır. Bu risk faktörlerinin etkisiyle eritroid serinin bir yanıtı olarak MacroR(%), NRBC(10^3/uL), NRBC(%) gibi genç eritroid seri parametrelerinde artış görülebilir. Bu durum da NEK'in ciddiyetiyle ilişkilendirilebilir. Literatürde de Mandel ve ark 23 preterm NEK vakasında yaptıkları araştırmada eritroid seri öncülü olan NRBC(10^3/uL) değerinin NEK'li vakalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir(21).

Çalışmamızda tüm sepsis olgularında RET(%), RET(10^9/uL) parametrelerinde t2 ve t3 değerlerinin t1 anındaki değerden anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır(Tablo 30). Bu durum **tedaviye yanıt**ın erken ve geç göstergesi olarak bu iki parametrenin de yeni bir inflamasyon mediatörü ya da inflamatuvar bir gösterge olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

İmmatür retikülosit grubundan olan HFR parametresinin izole sepsis grubu(Grup 4)'nda hem **tanı göstergesi** hem de **tedaviye yanıt göstergesi** olarak anlamlı olduğunu, hem tanı anında hem de tedaviye cevap olarak anlamlı azaldığını saptadık(Tablo 34). Ayrıca tüm sepsis olgularında HFR parametresinin **eşik değerinin <7,6** olmasının yüksek sensitivite ve spesifiteyle **mortaliteyi öngördüğünü** saptadık(Tablo 38). Literatürde HFR parametresinin sepsiste tanı kriteri olarak değerlendirildiği çalışma bulunamamıştır.

Yeni TKS eritroid parametrelerinden olan ((MFR(%)+HFR(%)) / Ret(%) formülüyle elde edilen IRF(%) ile Prokalsitonin arasında güçlü pozitif yönde ilişki saptanması bu değerin sepsise erken inflamatuvar yanıtla ilişkili bir kemik iliği eritropoetik aktivite göstergesi olarak açıklanabilir. Tüm sepsisli olgularda IRF(%) parametresi değerlendirildiğinde **eşik değeri <20,8** olacak şekilde yüksek sensitivite ve spesifiteyle **mortaliteyi öngördüğü** saptanmıştır(Tablo 38). Ayrıca prematüre bebeklerde IRF(%) parametresinin referans aralıklarının bildirildiği alt sınırın 22 olduğu belirtilmiştir(10). Bizim çalışmamızda da bu değerin altında IRF değerini saptamanın mortaliteyi öngörmesinin literatürdeki bilgiye paralel olduğu görülmüştür. Prokalsitoninle birlikte artış gösteren IRF(%) parametresinin sepsise yanıtta akut faz reaktanlarına paralel şekilde düşmesinin tedavi yanıtında olumlu bulgu olması gerekirken, çalışmamızda eşik değerin altının mortaliteyi işaret etmesi beklenenin aksine bir sonuçtur ve anlamlı olduğu düşünülmemiştir.

Diğer taraftan RPI çekirdekli eritrosit öncüllerinin periferde çekirdeklerini kaybederek son matürasyon safhalarına gelmelerinin göstergesi olan bir indekstir. Yenidoğan dönemini de içine alan normal değerlerin araştırıldığı bir diğer

çalışmada ilk 3 günde RPI değerlerinin ortalama 4,3 iken 4-13 günde 1,0'a , 14. Günde 1.29'a , 1-2 ayda ise ortalama 1.0 değerlerinde olduğu gösterilmiştir(130). Çalışmamızda RPI parametresinin tüm sepsisli olgularda t0- t1 değerleri karşılaştırıldığında tanı anında hafif bir düşüş gösterdiği saptandı. Tedavi ile bu düşüşün beklenen fizyolojik 1 değerinden daha yüksek değerde olmak üzere gerilediği görülmüştür. Tanı anında literatürdeki değerin 2 katından daha yüksek bir değer görülmektedir(Tablo 30). Bu bulgu kemik iliğinin iskemik hipoksik uyarısına sekonder bir yanıt ve perifere çıkan eritroid öncüllerin maturasyonundaki bozulma ile açıklanabilir. Literatürde RPI parametresinin sepsis olgularında incelendiği çalışma saptanmamıştır bu yönüyle çalışmamız bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Ayrıca **eşik değeri >5.5** olacak şekilde yüksek sensitivite ve sepsifiteyle **tanısal** bir belirteç olarak kullanılabileceği saptandı, fakat akut faz reaktanları olan CRP ve Prokalsitonin değerleriyle RPI parametresi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır(Tablo 37).

Çalışmamızda Sepsis+NEK+PDA grubu(Grup 3)'nda MacroR(%) parametresinde t1 ile t3 arasında anlamlı fark saptandığı , **tedaviye yanıt** göstergesi olarak t3 değerinde azalma olduğu saptanmıştır. Bunun aksine diğer bütün eritroid, myeloid, trombosit parametrelerde anlamlı ilişki saptanmamıştır(Tablo 33). Sepsise PDA ve NEK gibi karmaşık çoklu patofizyolojik değişkenlerin eşlik ettiği hastalarda tek başına sepsis olan hastalardaki anlamlı olan parametreler anlamını kaybetmiştir.

Tüm sepsisli olgularda saptandığı üzere , sepsisli hastalara NEK ve PDA'nın eşlik ettiği alt grupta RET ve MacroR(%) değerleri **tedaviye yanıt göstergesi** olarak azalmaktadır(Tablo 33).

Çalışmamızda İzole PDA grubu(Grup 5)'nda t1 ile kıyasla t3 anında **tedaviye yanıt** olarak azalma MacroR(%), RET(10^9/uL) ve RET(%) parametrelerinde görülmüştür(Tablo 35). Doğum stresinin kemik iliğindeki eritroid seriye olan uyarısının postnatal yaşın ilerlemesiyle birlikte azalmasının fizyolojik olarak bu sonuçta katkısı olup olmadığı ayırt edilemeyebilir.

Tüm bu eritroid seri parametrelerin grubumuzdaki ağır hastalarda anemi, kanama, hemoliz ve transfüzyondan etkilendiği bilinmektedir fakat çalışmamızın retrospektif yapısı nedeniyle parametrelerin bu faktörlerle ilişkini değerlendiremedik. Özetle saptadığımız bulgular hem tanı hem de tedavi için bu parametrenin kullanılabileceği ve ileri araştırmalarla desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

6.4. Lökosit Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Yeni nesil tam kan sayımı cihazları, lökosit popülasyonu ile ilgili yeni parametreleri analiz ederek, nötrofil, monosit ve lenfositlerin hem morfolojik hem de fonksiyonel özellikleri konusunda önemli bilgiler sağlamaktadır. Özellikle lökositlerin enfeksiyon gibi belli uyarılara yanıt olarak oluşturdukları morfolojik değişimler sayesinde bu hücrelerin fonksiyonlarını ve aktivite durumlarının değerlendirmek mümkün olmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız Sysmex-XN® 2000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) cihazı da bu yetkinliklere sahiptir.

Lökosit sayısının otomatik değerlendirilmesi; mikroskopta manuel değerlendirmeden çok daha objektif, kesin, karşılaştırılabilir rakamlarla özellikle IG gibi sepsisteki tanısal parametreleri değerlendirmede yardımcıdır. Bu yeni teknoloji cihazlar yenidoğan yoğun bakım hekimlerine, sepsisli yenidoğanların yönetilmesinde diğer laboratuvar testlerine ek olarak TKS ve yeni parametreleri ucuz, kullanışlı bir seçenek olarak sunmaktadır.

Çalışmamızda tüm sepsisli olgularda NEUT(10^3/uL) parametresinde t0 ile t1 arasında anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca tedaviye erken yanıt göstergesi olan t1 ile t2 anlarının kıyaslamasında anlamlı düşüş saptanmıştır(Tablo 30). Bu durum yenidoğan sepsisindeki NEUT(10^3/uL) parametresindeki beklenen değişimle örtüşmektedir.

Tüm sepsis grubunda LYMPH(10^3/uL) parametresinde hem tanısal anlamda t0 ile t1 arasında azalma saptanırken hem de erken ve geç tedaviye yanıtta artış saptanmıştır(Tablo 30). Bu durumun NEUT(10^3/uL) parametresindeki artış nedeniyle LYMPH(10^3/uL) parametresindeki görece düşüşle ilgili olduğu düşünülmüştür.

MONO(10^3/uL) parametresinde tüm sepsisli olgularda t1-t2, t1-t3 anları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t2 ve t3 değerlerinde tedaviye yanıtı gösterecek şekilde t1 anındaki değere göre anlamlı artış saptanmıştır(Tablo 30). Bu durum olayın aktif fazında monositlerin kullanımı nedeniyle fagositik mekanizmalarla azalması ve tedavi sonrasında artmasıyla açıklanabilir. Literatürde

monosit sayısının sepsis tanısını koymasıyla ya da tedaviye yanıt göstergesi olmasıyla ilgili bilgiye rastlanmamıştır.

NEK+Sepsis grubu(Grup 1)'nda MONOSİT(10^3/uL) parametresinde t0 ile t1 ve t1 ile t2 karşılaştırmalarında anlamlı fark saptanmazken, tedavi sonrasıyla olay anını karşılaştıran t1 ile t3 değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmıştır. t3 anında t1 anına göre ortalama 2 kat kadar artış gerçekleşmiştir(Tablo 31). Bu olay tanı anında t1 değerinin düşüklüğünün **tanısal bir kriter** olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde literatürde Desiraju ve ark (19). 70 NEK'li vakada yaptıkları çalışmada MONOSİT(10^3/uL) parametresinde >%75 düşüşün NEK evresini ve ciddiyetini belirlemekte ayrıca prognozu öngörmede doz bağımlı bir eşik olacağını öne sürmüşlerdir (19). NEK patogenezinde bakterial translokasyon ilişkili inflamatuar yanıtta monositlerin görevleri mevcuttur. Saptadığımız düşüşün NEK patogenezindeki nekrotik iskemik bağırsağa olan monosit göçü nedeniyle harcanmalarına ikincil gerçekleştiği düşünülmektedir. Çalışmamızın literatürden bir farkı da tedavi sonrasında tanı anıyla kıyaslandığında MONOSİT(10^3/uL) değerinde belirgin yükseliş görülmesidir. Remon ve ark 69 olguda NEK'i prematürenin diğer beslenme intoleranslarından ayırmak amacıyla yaptıkları çalışmalarında çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde MONOSİT(10^3/uL) değerinde %20'den fazla düşüşünün NEK tanısı için bir belirteç olabileceğini öne sürmektedirler. Çalışmamızda tüm sepsis olgularında tedaviye yanıt olarak MONOSİT(10^3/uL) parametresinde azalma bulgusu, PDA ve NEK'in sepsise eşlik ettiği kompleks alt grupta da benzer şekilde bulunmuştur(20). Tedaviye yanıt göstergesi olarak artış

saptanmıştır. Literatürde de Desiraju ve ark yaptığı çalışmada NEK'te MONOSİT(10^3/uL) parametresindeki düşüşün NEK'in ciddiyetini belirlemede ve tanısında kullanılabileceğini öne sürümüşlerdir (19). Bizim çalışmamızda da düşüşteki yüzde oranı çalışılmadı ama sayıda anlamlı düşüş saptandı.

Yenidoğan sepsisinde nötrofil artışı ve sola kayma bir tanı kriteri olarak yıllardır bilinmektedir. Sola kayma geleneksel olarak periferik yaymada metamyelosit ve çomak değerlerinin toplam nötrofil serisine oranlanmasıyla bulunmaktadır. İmmatür/total nötrofil oranının >0.2 olması tanı kriteri olarak bir çok literatürde kullanılmaktadır(22). Yeni nesil tam kan sayımı cihazları binlerce lökositin otomatik değerlendirilmesi ile mikroskopta manuel değerlendirmeden çok daha objektif, kesin, karşılaştırılabilir rakamlarla IG sayı ve yüzdesini saptamaktadır(10).

Çalışmamızda tüm sepsisli olgularda t3 anındaki IG değerinin tanı anındaki t1 değerinden anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat tanısal anlamda t0 ile t1 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(Tablo 30). Bu bulguyla uyumsuz şekilde IG(%) parametresinin **eşik değerinin >6,8** olmasının **mortaliteyi** yüksek sensitivite ve spesifiteyle öngördüğünü saptadık(Tablo 38). Bu değerin literatürde yapılan bir çalışmada IG(%) için verilen referans aralığının çok üstünde olduğu görülmektedir(10).

İmmatür granülositlerin sepsiste tanısallığını araştıran bir çalışmada erken sepsiste sola kaymayı gösteren bir enfeksiyon belirteci olması nedeniyle yardımcı bir tanısal metod olduğunu öne sürmüşlerdir (131). Çalışmamızda tanısal olduğu saptanmasa da **mortaliteyi öngördüğü** saptandı. Bizim çalışmamızda sola

kaymanın yeni tam kan sayımı cihazlarındaki göstergesi olan IG**(10^3/uL) parametresinde** Sepsis+PDA grubu(Grup2)'nda t1-t3 arasında anlamlı farklı bulunmuştur yani tanı anındaki değer ile tedavi sonrası değer arasında anlamlı artış saptanmıştır(Tablo 32). Bu yükseliş beklenenin aksine bir durumdur. Bu durum sepsise aynı zamanda PDA'nın dolayısıyla PDA medikal tedavisinin eşlik ediyor olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca sepsis tanısı anında nötrofil sayısının normalin alt sınırında olması nedeniyle ve tedaviden sonra da normal değerlere erişmesi nedeniyle , immatür granülositlerde beklenenin aksine artış saptanmış olması durumu açıklanabiir. Tüm sepsis grubunda saptanan IG(10^3/uL) ve NEUT(10^3/uL) parametrelerinin **tedavi göstergesi** olması Sepsis+PDA grubu(Grup 2) içinde de benzer şekilde saptanmıştır(Tablo 32).

PDA'lı prematürelerde duktus arteriosus duvarında bir inflamatuvar cevap meydana gelmektedir. Bu cevap monosit/makrofaj, interferon gamma ve TNF-alfa gibi mediatörleri damar duvarına çekmektedir. Bu inflamatuvar yanıt tam kan sayımı parametrelerinde değişime neden olmaktadır. Çalışmamızda 6 grubun t1 değerleri karşılaştırıldığında Sepsis+NEK+PDA grubu(Grup 3)'nda hem kontrol grubu hem de diğer gruplara kıyasla IG(10^3/uL), IG(%) parametrelerinde belirgin anlamlı artış saptanmıştır(Grafik 3,4**).** IG(10^3/uL), IG(%) parametrelerinin sola kaymanın önemli bir kriteri olduğu bilinmektedir. Ancak Sepsis+NEK+PDA grubu(Grup 3)'nda sepsisin yanında PDA ve NEK'in eşlik etmesi olayı komplike hale getirmekte ve kemik iliğinin genç nötrofilleri perifere salımında artışa neden olmaktadır. Buna ek olarak tüm sepsis olgularında **mortaliteyi öngörmede** de IG(%) değerinin **>6,8 eşik değeriyle** anlamlı bir belirteç olabileceği saptandı.

Gruplar arasında mortalite oranını karşılaştırdığımızda da kompleks olan NEK+Sepsis+PDA(Grup 3) grubunun %30 mortalite oranıyla en yüksek orana sahip olduğu görülmektedir(Tablo 26). Dolayısıyla IG parametresinin neonatal sepsiste tanısal olduğuna dair literatür bilgisinin aksine çalışmamızda tanı koydurma gücünü saptayamadığımız halde **mortaliteyi öngörme** amacıyla kullanılabileceğini saptadık. Sepsisin yanında NEK ve PDA gibi eklenen sorunların bu sonuca katkıda bulunduğunu düşünüyoruz. Literatürde de erken neonatal sepsis tanısında immatür granülosit sayısının tanıda yardımcı test olarak kullanılabileceği önerilmektedir(131).

Beyaz küreleri ve normoblastları içeren TNC parametresinde tüm sepsis grubunda t0 ile t1 değerinde anlamlı olmayan bir azalma saptanırken, **tedaviye yanıt** olarak 7-10 gün sonraki t3 değerinde anlamlı artış saptanmıştır(Tablo 30). Bu sonucu tedavi sonrasında NRBC(10^3/uL) parametresindeki anlamlı düşüşle birlikte değerlendirecek olursak, TNC parametresini içeren beyaz küre artışının tedaviye yanıt göstergesi olduğu düşünülebilir. Literatürde TNC parametresinin sepsisteki rolüyle ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Antikor sentezleyen ve salgılayan dolaşan plazma hücrelerinin inflamatuar yanıtının bir göstergesi olarak kabul edilen HFLC parametresinde tüm sepsis olgularında tedaviye yanıt göstergesi olarak t2 ve t3 değerlerinde t1 anındaki değere göre artış saptanmıştır(Tablo 30).

Prematüre NEK olgularında çoğunlukla lökositoz ve nötrofili görülmektedir. Olay ilerlediğinde ise periton kavitesine nötrofil göçü nedeniyle nötropeni görülebilmektedir. Bazı NEK vakalarında eozinofili de görülmektedir. Kan kültürlerinde genellikle geç başlangıçlı NS ile ilişkili mikroorganizmalar üremektedir. Çalışmamızdaki gibi ileri evre(Evre II-III) NEK olgularında trombositopeni ve DİK tablosu da olaya eşlik etmektedir.

Çalışmamızda 6 grubun t1 anındaki HFLC değerleri karşılaştırıldığında NEK+Sepsis grubu(Grup 1)'nda HFLC parametresinin kontrol grubu ve diğer gruplara kıyasla anlamlı yüksek olduğunu saptadık(Grafik 6,7). Bu durumun nedeni NEK ve Sepsisin birlikte olduğu mortalitesi yüksek ,daha ağır olgularda gürültülü sistemik inflamatuar yanıtın bir göstergesi olmasıdır. Literatürde Linssen ve ark yaptığı erişkin 25 kritik yoğun bakım hastasındaki çalışmada HFLC parametresindeki artışın enfeksiyonu nonenfeksiyoz Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu(SIRS) durumundan ayırdığını saptamışlardır(132).

Çalışmamızda HFLC parametresinin neonatal sepsisin NEK ile birlikte olduğu ağır klinik tablonun eşlik ettiği, mortalite riski yüksek grubu tahmin edebildiğini saptadık. Literatürde prematürelerde çalışılmış araştırmaya rastlanmamıştır. Bu özelliğiyle çalışmamız literatürdeki ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

6.5.Trombosit Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Yenidoğan sepsisinde trombosit sayısının düşüklüğü tanısal bir kriter olarak çeşitli skorlarda farklı eşiklerde olmak üzere yer almaktadır yani trombositopeni sepsis tanısında önemli bir kriterdir.

Çalışmamızda tüm sepsisli olgularımızda trombosit sayısının tanı anındaki t1 değerinin, t0 anından anlamlı düşük olduğunu ve bunun **tanısal gösterge** olabileceğini saptadık. Ancak tedaviye yanıt göstergesi olan t3 değerinin tedaviye yanıt olarak yükselmesi beklenirken t1 değerinden belirgin düşük olduğu saptandı(Tablo 30). Bu durumun sepsise eşlik eden NEK ve PDA ,DİK gibi durumların ayrıca ibuprofen gibi medikasyonların etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Trombositlerin PDA kapanmasına harcanarak katkıda bulunan bir kan elemanı olduğu öne sürülmektedir. Aktive trombositlerin konstrikte olan duktusun lümeninde toplanıp yapıştıkları hayvan çalışmalarında gösterilmiştir . Bu nedenle trombositlerin duktus kapanmasında önemli rolü olduğu bildirilmiştir. Düşük trombosit sayısının hemodinamik anlamlı PDA'nın kapanmamasına neden olduğunu ve düşük trombosit sayısının tedavi yanıtsızlığına neden olan bir parametre olduğunu öne süren makaleler olduğu gibi trombosit sayısının tedavi sonucuyla ilişkisinin bulunmadığını söyleyen literatür bilgisi bulunmaktadır(133). Bizim çalışmamızda da trombosit sayısında Sepsis+PDA grubu(Grup 2)'nda t0 ile t1 anı arasında anlamlı düşüş saptanmıştır(Tablo 32). Bu vakalarda eşlik eden sepsis durumunun tüketim koagülopatisi ve PDA kapanması sırasında trombosit

harcanması nedeniyle trombosit sayısında azalmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Çeşitli sepsis skorlarında da kullanıldığı üzere çalışmamızda da trombosit sayısının tüm sepsis olgularında **eşik değer <249.000** olacak şekilde yüksek sensitivite ve spesifiteyle **mortaliteyi öngördüğü** saptanmıştır(Tablo 38). Literatürde bu eşik değer çeşitli çalışmalarda 100.000-150.000 civarında saptanmıştır.

Yeni trombosit kriterlerinden olan MPV trombosit hacmini göstermektedir, PDW ise trombosit boyutundaki değişimi gösterir(14). Trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olarak öne sürülen PDW ve MPV parametrelerinin tüm sepsisli olgularımızda t2 ve t3 anlarında t1 anına kıyasla **tedaviye erken ve geç yanıt göstergesi** olarak arttığı saptanmıştır(Tablo 30). Literatürde PDW parametresinin aktif trombosit salınımının bir göstergesi olabileceği söylenmektedir. PDW ve MPV parametreleriyle sepsisin ilişkisini araştıran literatüre rastlanmamıştır. Sepsis ve PDA grubu(Grup 2)'nda MPV parametresinin **tedaviye yanıt** kriteri olarak t1 ile t3 arasında arttığı görülmektedir(Tablo 32).

Özellikle PDA kapanma esnasında kullanılma ve sepsise bağlı yıkım koagülopatisi nedeniyle trombositler harcanmaktadır. Bu durum patogenez nedeniyle harcanmış olan trombositlerin tedavi sonrasında kemik iliğinden yeni, genç , iri trombositler olarak ortaya çıkması şeklinde de açıklanabilir. Literatürde benzer şekilde Demir ve ark. 115 PDA'lı olguda yaptığı çalışmada MPV değerinin yüksekliğinin hemodinamik anlamlı PDA için bağımsız risk faktörü olduğunu

belirtmişlerdir (133). Aksine PDW parametresinde kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bu bulgunun aksine MPV ve PDW değerini tanısal değil, **tedaviye yanıt kriteri** olarak saptadık. Buna karşın literatürde Shaaban ve ark 95 neonatal sepsis risk faktölü prematürede yaptıkları çalışmada MPV yi bir tanı kriteri olarak önermektedirler(18). Bu çalışmada MPV tedaviye yanıt göstergesi olarak araştırılmamıştır.

6.6.Özel Oranların Değerlendirilmesi (NLR, PLR)

NLR absolü nötrofil sayısının absolü lenfosit sayısına oranıdır. Mikrobiyal invazyona yanıt olarak nötrofillerin savunma mekanizmasıyla ortaya çıkması ve aynı zamanda bağışıklık ilişkili doku reaksiyonuyla ve immun ilişkili lenfositlerin apoptozisiyle ortaya çıkan patogenez nedeniyle NLR artışı açıklanabilir.

Çalışmamızda NLR parametresi tüm sepsisli olgularımızda hem t1 değeri t0 değerinden yüksek hem de tedaviye yanıt olarak t2 ve t3 değerleri t1 den daha düşük saptandığı için **tanı ve tedaviye yanıt göstergesi** olarak saptanmıştır(Tablo 30). Literatürde de Panda ve ark 41 kültür pozitif sepsisli yenidoğanda NLR değerinin neonatal sepsiste tanıda kullanılabileceğini belirtmişlerdir(68).

Trombosit değerinin absolü lenfosit sayısına oranı olan PLR değerinde tüm sepsis olgularımızda t0 ile t1 anları arasında anlamlı **tanısal gösterge** olacak şekilde t1 anında belirgin artış saptanmıştır. Ancak tedaviye yanıt göstergesi olan t2 ve t3 değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır(Tablo 30). Literatürde de 78 erken neonatal sepsisli vakanın sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada PLR

değerinin yüksek sensitivite ve spesifiteyle erken neonatal sepsisi tanıdığı gösterilmiştir. PLR'nin sistemik inflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür(134).

Tüm sepsis olgularına paralel şekilde izole sepsis grubu(Grup 4)'nda da NLR ve PLR'nin t0 anına göre t1 anında artış göstererek tanı koydurucu olduğu , NLR'nin ise buna ek olarak yine tüm sepsis grubuna paralel şekilde t1 ile t2 arasında anlamlı azalış saptanarak ek olarak tedaviye yanıtı gösterdiği saptanmıştır(Tablo 34).

7.SONUÇLAR

Tüm Sepsis olgularında t0-t1-t2-t3 karşılaştırması yapıldığında;

- CRP parametresinin tanıyı öngördüğü saptandı.
- Prokalsitonin parametresinin hem tanıyı öngördüğü hem de tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabileceği saptandı.
- NRBC, RET, FRC parametresinin hem tanıyı öngördüğü hem de tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabileceği saptandı.
- MacroR parametresinin tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabileceği saptandı
- RPI, NEUT, LYMPH parametrelerinin hem tanıyı öngördüğü hem de tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabileceği saptandı.
- MONO, IG, TNC ve HFLC parametrelerinin tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabileceği saptandı.
- Trombosit sayısının tanısal olarak, MPV ve PDW parametrelerinin ise tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabileceği saptandı.

- NLR ve PLR oranlarının her ikisinin de tanıyı öngördüğü saptandı. NLR nin ayrıca tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabileceği saptandı.

Sepsis+NEK grubu(Grup 1)'nda t0-t1-t2-t3 karşılaştırması yapıldığında;

- MacroR ve MONO parametresinin tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabileceği saptandı

Sepsis+PDA grubu(Grup 2)'nda t0-t1-t2-t3 karşılaştırması yapıldığında

- NRBC, RET, MacroR, FRC, RPI, IG, MPV, PDW parametrelerinin tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabileceği saptandı.
- NEUT ve Platelet parametrelerinin tanıyı öngördüğü saptandı.

Sepsis+NEK+PDA grubu(grup 3)'nda t0-t1-t2-t3 karşılaştırması yapıldığında

- RET, MacroR, MONO parametrelerinin tedaviye yanıt göstergesi olarak kullanılabileceği saptandı.

İzole Sepsis Grubu(Grup 4)'nda t0-t1-t2-t3 karşılaştırması yapıldığında

- CRP ve Prokalsitonin parametrelerinin tanıyı öngördüğü saptandı. Prokalsitonin parametresinin bunun yanında tedaviye yanıt göstergesi olarak kullanılabileceği saptandı.
- HFR parametresinin tanıyı öngördüğü ve tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabileceği saptandı
- MacroR parametresinin tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabileceği saptandı.
- NLR parametresinin hem tanıyı öngördüğü hem de tedaviye yanıt kriteri olarak saptandı.
- PLR parametresinin tanıyı öngördüğü saptandı.

İzole PDA grubu(Grup 5)'nda t0-t1-t2-t3 karşılaştırması yapıldığında

- RET, MacroR, RPI parametrelerinin tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabileceği saptandı
- NLR parametresinin tanıyı öngördüğü saptandı.

Akut faz reaktanları ile parametrelerin korelasyonuna bakıldığında;

- RET, IRF parametreleriyle Prokalsitonin arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır
- NEUT parametresiyle Prokalsitonin arasında anlamlı güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır.
- LYMPH ve MONO parametreleri ile CRP arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır.
- EO, FRC parametreleriyle Prokalsitonin arasında negatif yönde anlamlı güçlü korelasyon saptanmıştır.

Tüm sepsis olgularında t0-t1 değerleri arasında anlamlı fark saptanan parametrelerin tanı koyma gücünün analizine bakıldığında

- NRBC(10^3/uL) parametresinin tanıyı öngördüğü ve eşik değerinin >0,085 olduğu saptanmıştır.
- NRBC(%) parametresinin tanıyı öngördüğü ve eşik değerinin >1,5 olduğu saptanmıştır.
- RPI parametresinin tanıyı öngördüğü ve eşik değerinin <5,5 olduğu saptanmıştır.

Sepsisli olgularda parametrelerin t3 değerlerinin mortaliteyi öngörme yönünden değerlendirilmesine bakıldığında;

- CRP, Prokalsitonin, NRBC, IRF, LFR, MFR, HFR, LYMPH, EO, NEUT, IG ve PLT parametrelerinin tanıyı öngördüğü tanı için eşik değer saptanmıştır.

Tüm grupların kontrol grubuyla t1 anındaki karşılaştırılmasına bakıldığında;

- NRBC parametresinin grup 2,3,4 ve 5'te kontrol grubuna göre tanıyı öngördüğü ve tanı için eşik değer saptanmıştır.
- IG parametresinin Grup 2,3 ve 5'te kontrol grubuna göre tanıyı öngördüğü ve tanı için eşik değer saptanmıştır.
- MacroR parametresinin Grup 1'de kontrol grubuna göre tanıyı öngördüğü ve tanı için eşik değer saptanmıştır.
- FRC parametresinin Grup 1'de kontrol grubuna göre tanıyı öngördüğü ve tanı için eşik değer saptanmıştır.
- RPI parametresinin Grup 1 ve 3'te kontrol grubuna göre tanıyı öngördüğü ve tanı için eşik değer saptanmıştır.

8.ÖZET

Sepsis, Nekrotizan Enterokolit, Patent Duktus Arterosus gelişen prematürelerde yeni nesil tam kan sayımı parametrelerinin tanı, tedavi ve prognoz göstergesi olarak değerlendirilmesi . Ankara 2021

Neonatal sepsis (NS) , yaşamın ilk ayı içinde gelişen, çeşitli prenatal, natal ve postnatal risklerle ilişkili , enfeksiyonla ilişkili özgül olmayan belirti ve bulguların eşlik ettiği, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bakteriyel sistemik bir enfeksiyon durumudur. Nekrotizan enterokolit (NEK) ise prematürelerin, bağırsakta ödem, inflamasyon, iskemi, nekrozla karekterize, morbidite ve mortalite riski yüksek ciddi bir gastrointestinal acil durumudur. Patent duktus arteriosus (PDA) prematürelerde antenatal dönemde açık olan pulmoner arter aorta arasındaki bağlantıyı sağlayan duktus arteriosusun doğum sonrası kapanmamasıyla karakterize, mortalite ve morbiditesi yüksek sık görülen bir durumdur. Prematürelerde sepsis, NEK ve PDA' nın klinik bulgularının özgül olmaması, mükemmel tanı belirteçleri ve kriterlerinin olmaması kesin ve erken tanı konularak uygun tedavi verilmesini zorlaştırmaktadır. Yeni nesil Tam kan sayımı (TKS) ise; yenidoğan yoğun bakım pratiğinde özellikle prematürelerde az kan gerektiren, hızla sonuçlanan, pratik bir tetkik olarak tanısal amaçla ve tedaviye yanıtı izlemede kullanıma girmiştir

Bu çalışma ile prematürelerde sepsiste ve NEK,PDA olan olgularda yeni nesil TKS parametrelerinin tanı, tedavi ve prognozla değişiminin retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Retrospektif olarak, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde Ekim 2018-Şubat 2021 tarihleri yatan sepsis ve beraberinde NEK ve/veya PDA tanıları olan prematürelerde, rutin alınmakta olan yeni nesil TKS parametrelerinin, tanı anında, öncesinde ve tedavi sonrasındaki değerleri, eşzamanlı akut faz reaktanları, demografik veriler, tedavi, cerrahi ile ölüm durumları kaydedilmiş, her parametrenin tanıyı öngörme, tedaviye yanıtı gösterme ve mortaliteyi tahmin etme gücü değerlendirilmiştir. Hasta grupları ise Grup 1:NEK+Sepsis, Grup 2:Sepsis+PDA, Grup 3:NEK+Sepsis+PDA, Grup 4:İzole Sepsis, Grup 5:İzole PDA, Grup 6: Kontrol şeklinde belirlenmiştir.

İstatistik değerlendirmesinde ise IBM SPSS Statistics 22 programı kullanılmıştır. İki grup karşılaştırmalarda normal dağılıma uygun olması durumunda "bağımsız gruplarda t-testi", normal dağılıma uymaması durumunda " Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Her grubunu t1-t2-t3-t4 değerleri grup içi karşılaştırmalarda " tekrarlayan ölçümlerde varyant analizi", normal dağılıma uymaması durumunda Friedman varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Üç ve üstü alt grup karşılaştırmalarında "tek yönlü varyans analizi", normal dağılıma uymadığında "Kruskal Wallis Testi" kullanılmıştır. Korelasyon analizlerinde "Pearson" ve " Spearman" testleri kullanılmıştır. Tüm değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi (α) 0.08 olarak alınmıştır.

Tüm sepsis olgularında; yeni nesil TKS parametrelerinde eritroid seride (NRBC ,RPI , FRC, IRF, LFR, MFR)'nin tanıyı öngördüğü ve tedaviye yanıtı gösterdiği, mortaliteyi tahmin ettirdiği; miyeloid seride (IG%, IG, HFLC)'nin tedaviye yanıtı gösterdiği, trombosit parametrelerinden (MPV, PDW) değerlerinin

tedaviye yanıtı gösterdiği bulunmuştur. Aynı zamanda lökosit seride IG parametresinin mortaliteyi tahmin ettirdiği saptanmıştır. Sepsise NEK ve/veya PDA eşlik eden olgularda da farklı parametrelerde anlamlılık saptanmıştır. Sepsis+ PDA grubunda NRBC, MacroR, RPI, FRC, IG, MPV, PDW parametreleri tedaviye yanıt göstergesi, PDA+NEK+Sepsis grubunda MacroR ve RET tedaviye yanıt, İzole PDA grubunda MacroR, NLR tedaviye yanıt göstergesi iken HFR, NLR ve PLR tanısal gösterge olarak saptanmıştır. İzole sepsis grubunda ise RET, MacroR, RPI, NLR tedaviye yanıt göstergesi olarak bulunmuştur. Tüm sepsis olgularında prokalsitonin RET ve IRF parametresiyle pozitif, FRC parametresiyle negatif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamız sepsis, NEK ve PDA gelişen prematüre bebeklerde yeni nesil TKS parametrelerinin tanıda, tedaviye yanıtı değerlendirmede ve mortaliteyi tahminde kullanılabileceğine işaret etmektedir. Gelecekte prospektif çalışmalarla daha geniş serilerde elde edilecek veriler ışığında riskli prematürelerde yeni nesil kan sayım parametreleri erken tanı, tedavi ve sağkalım imkanı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Prematüre, sepsis, NEK, PDA, yeni nesil tam kan sayımı

9.SUMMARY

Evaluation of new generation complete blood count parameters as an predictor of diagnosis, treatment and prognosis in preterms with sepsis, necrotizing enterocolitis and patent ductus arteriosus

Neonatal sepsis (NS) is a bacterial systemic infection that develops within the first month of life, is associated with various prenatal, natal and postnatal risks, accompanied by non-specific signs and symptoms related to infection, and has high mortality and morbidity. Necrotizing enterocolitis (NEC) is a serious gastrointestinal emergency of premature infants, characterized by intestinal edema, inflammation, ischemia, necrosis, and has a high risk of morbidity and mortality. Patent ductus arteriosus (PDA) is a common condition with high mortality and morbidity, characterized by the connection between the pulmonary artery and aorta, which is normally open during the antenatal period, remains open after birth in preterm infant. Since the clinical findings of sepsis, NEC and PDA in preterms are not specific, and there are no perfect diagnostic markers and criteria so it becomes difficult to provide definitive and early diagnosis and appropriate treatment. The new generation complete blood count (CBC) parameters has been recently used in the NICU's as a practical test that requires less blood, results quickly, for diagnostic purposes and to monitor response to treatment especially in preterm infants.

The aim of this retrospective study was to evaluate the change of new generation CBC parameters with diagnosis, treatment and prognosis in preterm cases with sepsis,NEK and PDA.

Demographic data, mortality, types of treatment, and the values of the new generation CBC parameters and simultaneous acute phase reactants, which are

routinely taken at the time of diagnosis, before and after treatment of preterm cases with sepsis, NEC and PDA in our NICU between October 2018 and February 2021 were recorded retrospectively, The diagnostic power of each parameter, its ability to show response to treatment and predicting mortality were evaluated. The patient groups were determined as Group 1: NEC+Sepsis, Group 2:Sepsis+PDA, Group 3:NEC+Sepsis+PDA, Group 4: Isolated Sepsis, Group 5: Isolated PDA, Group 6: Control.

In statistical analysis, IBM SPSS Statistics 22 programme was used. In the comparisons of the two groups, " t-test in independent groups" was used if it was suitable for normal distribution, and "Mann-Whitney U test was used if it did not fit normal distribution. The t1-t2-t3-t4 values of each group were evaluated with "variant analysis in repeated measures" in intragroup comparisons, and Friedman analysis of variance in case they did not fit the normal distribution. "One-way analysis of variance" was used in comparisons of three or more subgroups, and the "Kruskal Wallis Test" was used when it did not fit the normal distribution. “Pearson” and “Spearman” tests were used for correlation analysis. The significance level (α) was taken as 0.08 in all evaluations.

In all sepsis cases; new generation erithroid CBC e parameters (NRBC, ,RPI FRC, IRF, LFR, MFR) were found to predict the diagnosis, show response to treatment and predict mortality. It was found that new generation myeloid CBC parameters (IG%, IG, HFLC) showed response to treatment, and platelet parameters (MPV, PDW) values showed response to treatment. And also it was determined that IG parameter predicted mortality. Parameters of NRBC, MacroR, RPI, FRC,

IG, MPV, PDW were found to be an indicator of response to treatment in the sepsis+ PDA group. In the PDA+NEK+Sepsis group, MacroR and RET were found to be an indicator of response to treatment, in the isolated PDA group; MacroR, NLR were an indicator of response to treatment, while HFR, NLR and PLR were diagnostic indicators. In the isolated sepsis group, RET, MacroR, RPI, NLR were found to be indicators of response to treatment. In all sepsis cases, procalcitonin was positively correlated with RET and IRf parameters and negatively correlated with FRC parameters.

Present study indicates that new generation CBC parameters can be used in the diagnosis, evaluation of response to treatment and prediction of mortality in preterm infants with sepsis, NEC and PDA. In the light of the data to be obtained in larger series with prospective studies in the future, new generation blood count parameters will provide early diagnosis, treatment and improvement of survival in high risk preterm infants.

Key words: Preterm, sepsis, necrotizing enterocolitis, patent ductus arteriousus, new generation CBC parameters

10.KAYNAKLAR

1) Ergenekon E. , Tayman C. , Özkan H. TND Nekrotizan Enterokolit tanı, tedavi ve korunma rehberi 2021 . (Diagnosis, treatment and prevention of necrotizing enterocolitis guideline 2021.) https://www.neonatology.org.tr/storage/2021/03/2.-Dergi-BASKI-PDF.pdf

2) Kim JH, Sampath V and Canvasser J. Challenges in diagnosing necrotizing enterocolitis Pediatric Research (2020) 88:16–20; https://doi.org/10.1038/s41390-020-1090-4

3) Köksal N. , Aygün C., Uraş N. TND Prematüre bebekte patent duktus arteriosus'a yaklaşım rehberi 2016 . (Guideline for Approach to patent ductus arteriosus in preterm 2016.) https://www.neonatology.org.tr/storage/2020/04/Patent_Duktus.pdf

4) Emel Okulu et al. An Observational, Prospective, Multicenter, Registry-Based Cohort Study Comparing Conservative and Medical Management for Patent Ductus Arteriosus. Front. Pediatr. 8:434. doi: 10.3389/fped.2020.00434

5) Ovalı F (2020) Molecular and Mechanical Mechanisms Regulating Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants. Front. Pediatr. 8:516. doi: 10.3389/fped.2020.00516

6) Satar M. , Arısoy A. , Çelik İ. TND Yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi 2018 (Diagnosis and treatment guideline in newborn infections 2018.) https://www.neonatology.org.tr/storage/2020/04/yenidogan-enfeksiyonlari-tani-ve-tedavi_rehberi-2018.pdf

7) Giannoni E and Schlapbach LJ (2020) Editorial: Sepsis in Neonates and Children. Front. Pediatr. 8:621663. doi: 10.3389/fped.2020.621663

8) Andi L Shane, Pablo J Sánchez, Barbara J Stoll. Neonatal sepsis Lancet 2017; 390: 1770–80

9) James L. Wynn, Richard A. Polin A. Neonatal Sequential Organ Failure Assessment Score Predicts Mortality to Late-Onset Sepsis in Preterm Very Low Birth Weight Infants Pediatr Res. 2020 July ; 88(1): 85–90. doi:10.1038/s41390-019-0517-2.

10) Hematology, Immunology and Genetıcs: Neonatology Questıons and Controversıes, Thırd Edıtıon Chapter 7 ısbn: 978-0-323-54400-9

11) P V Gordon , J R Swanson , R Clark , A Spitzer. The complete blood cell count in a refined cohort of preterm NEC: the importance of gestational age and day of diagnosis when using the CBC to estimate mortality. J Perinatol 2016 Feb;36(2):121-5. doi: 10.1038/jp.2015.162.

12) Bekmez B. , Tayman C. , Büyüktiryaki M., Çetinkaya A. , Çakır U. , Derme T. A promising, novel index in the diagnosis and follow- up of patent ductus arteriosus: Red cell distribution width- to- platelet ratio J Clin Lab Anal. 2018;32:e22616

13) M Cremer, A Weimann, D Szekessy, H Hammer, C Buhrer and C Dame Low immature platelet fraction suggests decreased megakaryopoiesis in neonates with sepsis or necrotizing enterocolitis Journal of Perinatology (2013) 33, 622–626

14) Demirel G. , Yılmaz A. , Vatansever B. ,Tastekin A. Is high platelet distribution width in the first hours of life can predict hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm newborns? The journal of maternal-fetal & neonatal medicine 2020, Vol. 33, No. 12, 2049–2053 https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1536743

15) Kelly G Nigro [1], MaryAnn O'Riordan, Eleanor J Molloy, Michele C Walsh, Linda M Sandhaus. Performance of an automated immature granulocyte count as a predictor of neonatal sepsis J Clin Pathol 2005 Apr;123(4):618-24.

16) Snehal L. Martin, Saumil Desai, Ruchi Nanavati, Roshan B. Colah, Kanjaksha Ghosh & Malay B. Mukherjee. Red cell distribution width and its association with mortality in neonatal sepsis The journal of maternal-fetal & neonatal medicine 2019, Vol. 32, No. 12, 1925–1930 https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1421932

17) Wang J, Wang Z, Zhang M, Lou Z, Deng J, Li Q. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. Medicine 2020;99:32(e21649).

18) Hebatallah A. Shaaban & Nesma Safwat. Mean platelet volume in preterm: a predictor of early onset neonatal sepsis ? The journal of maternal-fetal & neonatal medicine 2020; 33, 2, 206–211. https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1488161

19) Suneetha Desiraju, Julian Bensadoun, David Bateman, Sudha Kashyap The role of absolute monocyte counts in predicting severity of necrotizing enterocolitis. y Journal of Perinatology (2020) 40:922–927 https://doi.org/10.1038/s41372-020-0596-2

20) J Remon, R Kampanatkosol, RR Kaul, JK Muraskas, RD Christensen and A Maheshwari Acute drop in blood monocyte count differentiates NEC from other causes of feeding intolerance Journal of Perinatology (2014) 34, 549–554

21) Dror Mandel, Ronit Lubetzky , Francis B Mimouni. Nucleated red blood cells in preterm infants who have necrotizing enterocolitis. The Journal of Pediatrics Volume 144, Issue 5, May 2004, Pages 653-65

22) Andi L Shane, Pablo J Sánchez, Barbara J Stoll Neonatal sepsis Lancet 2017; 390: 1770–80 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4

23) Richard JM. Avroy AF. Neonatal-perinatal medicine. 10th edition 2015;734-748

24) Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;100(3):F257-263.

25) Turkish Neonatal S, Nosocomial Infections Study G. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. Turk J Pediatr 2010;52(1):50-57.

26) Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. J Paediatr Child Health 2010;46(6):337- 342.

27) Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. Clin Perinatol 2015;42(1):1-16, vii.

28) Graham PL 3rd, Begg MD, Larson E, et al. Risk factors for late onset gram negativesepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J.2006;25(2):113-117

29) Stronati M, Bollani L, Maragliano R, et al. Neonatal sepsis: new preventive strategies. Minerva Pediatr. 2013;65(1):103-110

30) Pammi M, Abrams SA, Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(10):CD007137

31) Abbott GD. Neonatal bacteriuria: a prospective study in 1,460 infants. Br Med J. 1972;1(5795):267-269

32) Ascher SB,Smith PB, Clark RH, et al. Sepsis in young infants with congenital heart disease. Early Hum Dev. 2012;88(supll 2):S92-S97

33) Martin K Angele1, Sebastian Pratschke1, William J Hubbard2, and Irshad H Chaudry2, Gender differences in sepsis http://dx.doi.org/10.4161/viru.26982

34) Zhang X, Zhivaki D, Lo-Man R. Unique aspects of the perinatal immune system. Nat Rev Immunol. 2017;17(8):495-507. doi:10.1038/nri.2017.54.

35) Korir ML, Manning SD, Davies HD. Intrinsic maturational neonatal immune deficiencies and susceptibility to group B streptococcus infection. Clin Microbiol Rev. 2017;30(4):973-989. doi:10.1128/CMR.00019-17.

36) Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune responses in neonates. Expert Rev Clin Immunol. 2014;10(9):1171-1184. doi:10.1586/1 744666X.2014.942288.

37) Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. J Perinatol 2015; 35: 39–45.

38) Tzialla C, Manzoni P, Achille C, Bollani L, Stronati M, Borghesi A. New diagnostic possibilities for neonatal sepsis. Am J Perinatol. 2018;35(6):575-577. doi:10.1055/s-0038-1639361.

39) Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2014;15(6):523-528. doi:10.1097/PCC. 0000000000000157

40) Margaret A. Glaser, MSN, NNP; Lauren M. Hughes, MSN, NNP; Amy Jnah Review of Pathophysiology and Current Management Strategies DOI: 10.1097/ANC.0000000000000769

41) Malcolmson C, Ng K, Hughes S, et al. Impact of matrix-assisted laser desorption and ionization time-of-flight and antimicrobial stewardship intervention on treatment of bloodstream infections in hospitalized children. J Pediatric Infect Dis Soc 2016; published online June 23. DOI:10.1093/jpids/piw033.

42) Gabay C, Kushner I. Acute-Phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999;340(6):448-454

43) Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. Clin Perinatol. 2010;37(2):421-43

44) Lutsar I, Chazallon C, Carducci FI, et al. Current management of late onset neonatal bacterial sepsis in five European countries. Eur J Pediatr 2014; 173: 997–1004.

45) Manisha Makkar, Chinki Gupta1, Rambha Pathak2, Sunal Garg1, N. C. Mahajan Performance Evaluation of Hematologic Scoring System in Early Diagnosis of Neonatal Sepsis 10.4103/2249-4847.109243

46) Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-expert-meeting-neonatal-paediatric-sepsis_en.pdf

47) Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically Ill Children. JAMA Pediatr. (2017) 171:e172352. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352

48) Wynn JL, Polin RA. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. Pediatr Res. (2019) 88:85–90. doi: 10.1038/s41390-019-0517-2

49) Dong Y, Glaser K, Speer CP. Late-onset sepsis caused by gramnegative bacteria in very low birthweight infants: a systematic review. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019;17(3):177-188. doi:10.1080/ 14787210.2019.1568871.

50) Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017;390(10104):1770-1780. doi:10.1016/S0140-6736(17)31002-4.

51) Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active surveillance team. N Engl J Med. 1997;337(14):970-976

52) Hristeva L, Booy R, Bowler I, et al. Prospective surveillance of neonatal meningiti. Arch Dis Child. 1993;69(1 Spec No):14-18

53) Poli RA, Harris MC.Neonatal bacterial meningitis. Semin Neonatol. 2001;6(2):157-172

54) Polin RA. Committeeon Fetus and Newborn:Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics. 2012;129(5):1006-1015

55) Newman TB, Puopolo KM, Wi S, et al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. Pediatrics. 2010;126(5):903-909

56) Nigro KG, O'Riordan M, Molloy EJ, et al. Performance of an automated immature granulocyte count as a predictor of neonatal sepsis. Am J Clin Pathol. 2005;123(4):618-624

57) Sanchez PJ, Moallem M, Cantey JB, Milton A, Michelow IC. Empiric therapy with vancomycin in the neonatal intensive care unit: let's "get smart" globally! J Pediatr (Rio J) 2016; 92: 432–35.

58) Chiu CH, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Puopolo KM. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 273–78.

59) Cotten CM, Smith PB. Duration of empiricalantibiotic theraphyfor infants suspected of early-onset sepsis. Curr Opin Pediatr. 2013;25(2):167-171

60) Castagnola E, Dufour C. Role of G-CSF GM-CSF in the management of infections in preterm newborns: an update. Early Hum Dev 2014; 90 (suppl 2): S15–17.

61) Carr R, Brocklehurst P, Dore CJ, Modi N. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor administered as prophylaxis for reduction of sepsis in extremely preterm, small for gestational age neonates (the PROGRAMS trial): a single-blind, multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373: 226–33.

62) Marlow N, Morris T, Brocklehurst P, et al. A randomised trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for neonatal sepsis: childhood outcomes at 5 years. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100: F320–26.

63) Mathias B, Szpila BE, Moore FA, Efron PA, Moldawer LL. A review of GM-CSF therapy in sepsis. Medicine (Baltimore) 2015; 94: e2044.

64) Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2010; 3: CD001239.

65) Haque KN, Pammi M. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2011; 10: CD004205.

66) 66)Nalika Jayasekara, Chandima Kulathilake, Saraji Wijesekara,et al. Role of Manual Immature to Total neutrophil (I/T) ratio and Automated Immature Granulocyte count (IGC) and percentage (IG%) in the early diagnosis of neonatal sepsis https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-154297/v1

67) Mohamed Hamdy Abd Elwahab Mahmoud, Mean Platelet Volume and Platelet Function in Neonatal Sepsis The Egyptian Journal of Hospital Medicine 2021;82(1):181-185 10.21608/EJHM.2021.140424

68) Santosh K. Panda , Manas K. Nayak , Soumini Rath , Palash Das The Utility of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio as an Early Diagnostic Marker in Neonatal Sepsis DOI: 10.7759/cureus.12891

69) ER Hermes-DeSantis, RI Clyman. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management Journal of Perinatology (2006) 26, S14–S18. doi:10.1038/sj.jp.7211465

70) Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Pediatrics 2010;125:1020-30.

71) Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. J Perinatol. 2006;26(suppl 1):14-18.

72) Kort EJ. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: an update on morbidity and mortality. Curr Pediatr Rev. 2016;12(2):98-105.

73) Prescott S, Keim-Malpass J. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: diagnostic and treatment options. Adv Neonatal Care. 2017;17(1):10-18.

74) Hammerman C, Kaplan M. Comparative tolerability of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus. Drug Safety 2001; 24: 537–551.

75) Clyman RI, Chan CY, Mauray F, Chen YQ, Cox W, Seidner SR et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia and gestation. Pediatr Res 1999; 45: 19–29.

76) Hammerman C, Kaplan M. Patent ductus arteriosus in the prematüre neonate. Current concepts in pharmacological management. Paediatr Drugs 1999; 1: 81–92.

77) Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. N Engl J Med 2000; 343: 728–739.

78) Waleh N, Seidner S, McCurnin D, Yoder B, Liu BM, Roman C et al. The role of monocyte-derived cells and inflammation in baboon ductus arteriosus remodeling. Pediatr Res 2005; 57: 254–262.

79) Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. J Pediatr 1996; 128: 601– 607.

80) Echtler K, Stark K, Lorenz M, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. Nat Med. 2010;16(1):75-82.

81) Simon SR, van Zogchel L, Bas-Suarez MP, et al. Platelet counts and patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta- analysis. Neonatology. 2015;108(2):143-151.

82) Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants (Review). Cochrane Collaboration Syst Rev 3 2005.

83) Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S et al. Trial of indomethacin prophylaxis in preterms. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. N Engl J Med 2001; 344: 1966–1972.

84) Al Faleh K, Smyth JA, Roberts RS, Solimano A, Asztalos EV, Schmidt B et al. Prevention and 18 month outcome of serious pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants. (abstract #2589) Pediatric Res 2004; 55: 456A.

85) Quinn D, Cooper B, Clyman RI. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a role for prolonged indomethacin therapy. Pediatrics 2000; 110: e10.

86) Hannes Sallmon , Boris Metze, Petra Koehne, et al. Mature and immature platelets during

the first week after birth and incidence of patent ductus arteriosus Cardiology in the Young 30: 769–773. doi: 10.1017/S1047951120000943

87) Hall NJ, Eaton S, Pierro A: Necrotizing enterocolitis: prevention, treatment, and outcome. J Pediatr Surg 2013; 48: 2359–2367.

88) Pediatrics AAP.Red book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Pickering LK: Elk Grove Village, II; 2012.

89) Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Active bacterial core surveillance/emerging infections program. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. JAMA. 2008;299(17):2056-2065.

90) Shamir R, Horev G, Merlob P, et al. Citrobacter diversus lung abscess in a preterm infant. Pediatr Infect Dis J. 1990;9(3):221-222.

91) Simon Eaton, Clare M. Rees, Nigel J. Hall Current Research on the Epidemiology, Pathogenesis, and Management of Necrotizing Enterocolitis Neonatology 2017;111:423–430 DOI: 10.1159/000458462

92) Himabindu Kasivajjula , Akhil Maheshwari Pathophysiology and Current Management of Necrotizing Enterocolitis Indian J Pediatr (May 2014) 81(5):489–497 DOI 10.1007/s12098-014-1388-5

93) Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 1994;21:205–18.

94) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR,Walsh MC, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010;126:443–56.

95) Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. J Pediatr Surg. 2009;44:1072–5. discussion 5–6.

96) Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK; Canadian Neonatal Network. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Pediatrics. 2012;129: e298–304.

97) Battersby C, Longford N, Mandalia S, Costeloe K, Modi N: Incidence and enteral feed antecedents of severe neonatal necrotising enterocolitis across neonatal networks in England, 2012–2013: a whole-population surveillance study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 43–51.

98) Battersby C, Longford N, Costeloe K, Modi N: UK Neonatal Collaborative Necrotising Enterocolitis Study Group: Development of a gestational age-specific case definition for neonatal necrotizing enterocolitis. JAMA Pediatr 2017;171:256–263.

99) Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JA, et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. J Perinatol. 2006;26:342–7.

100) Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, et al; Neonatal Genetics Study Group. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. Pediatrics. 2006;117:1901–6.

101) Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. Lancet. 2006;368:1271–83.

102) 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. 2013;5, CD001970.

103) Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2013;3, CD000504.

104) Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing enterocolitis in term infants. Clin Perinatol. 2013;40:69–78.

105) Kirsten GF, van Zyl N, Smith M, Odendaal H. Necrotizing enterocolitis in infants born to women with severe early preeclampsia and absent end-diastolic umbilical artery doppler flow velocity waveforms. Am J Perinatol. 1999;16:309–14.

106) Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16:407–13.

107) SoregaroliM, Bonera R, Danti L, Dinolfo D, Taddei F, Valcamonico A, et al. Prognostic role of umbilical artery Doppler velocimetry in growthrestricted fetuses. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002;11:199–203.

108) Bhatt AB, Tank PD, Barmade KB, Damania KR. Abnormal Doppler flow velocimetry in the growth restricted foetus as a predictor for necrotising enterocolitis. J Postgrad Med. 2002;48:182–5. discussion 5.

109) Dogra S, Mukhopadhyay K, Narang A. Feed intolerance and necrotizing enterocolitis in preterm small-for-gestational age neonates with normal umbilical artery Doppler flow. J Trop Pediatr. 2012;58:513–6.

110) Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing enterocolitis in term infants. Clin Perinatol. 2013;40:69–78.

111) Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez- Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical considerations and pathogenetic concepts. Pediatr Dev Pathol. 2003;6:6–23.

112) Nanthakumar NN, Fusunyan RD, Sanderson I, Walker WA. Inflammation in the developing human intestine: A possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:6043–8.

113) de la Cochetiere MF, Piloquet H, des Robert C, Darmaun D, Galmiche JP, Roze JC. Early intestinal bacterial colonization and necrotizing enterocolitis in premature infants: The putative role of clostridium. Pediatr Res. 2004;56:366–70.

114) Hunter CJ, Bean JF. Cronobacter: An emerging opportunistic pathogen associated with neonatal meningitis, sepsis and necrotizing enterocolitis. J Perinatol. 2013;33:581–5.

115) Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, et al; NICH Neonatal Research Network. 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;123:58–66.

116) Been JV, Lievense S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: A systematic review andmeta-analysis. J Pediatr. 2013;162:236–42. e2.

117) Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: A meta-analysis of observational data. Pediatrics. 2012;129:529–40.

118) Krimmel GA, Baker R, Yanowitz TD. Blood transfusion alters the superior mesenteric artery blood flow velocity response to feeding in premature infants. Am J Perinatol. 2009;26:99–105.

119) Frey EE, Smith W, Franken EA Jr, Wintermeyer KA. Analysis of bowel perforation in necrotizing enterocolitis. Pediatr Radiol. 1987;17:380–2.

120) Scheifele DW, Ginter GL, Olsen E, Fussell S, Pendray M. Comparison of two antibiotic regimens for neonatal necrotizing enterocolitis. J Antimicrob Chemother. 1987;20:421–9.

121) Henry MC, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. Annu Rev Med. 2009;60:111–24.

122) Amin SC, Pappas C, Iyengar H, Maheshwari A. Short bowel syndrome in the NICU. Clin Perinatol. 2013;40:53–68.

123) Kastenberg ZJ, Sylvester KG. The surgical management of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 2013;40:135–48.

124) Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al; NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. Pediatrics. 2005;115:696–703.

125) Pike K, Brocklehurst P, Jones D, Kenyon S, Salt A, Taylor D, et al. Outcomes at 7 y for babies who developed neonatal necrotising enterocolitis: The ORACLE Children Study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97:F318–22.

126) Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(8):803-807.

127) Antonette T. Dulay, MD; Irina A. Buhimschi, MD; Guomao Zhao, et al. Nucleated red blood cells are a direct response to mediators of inflammation in newborns with early-onset neonatal sepsis Am J Obstet Gynecol 2008;198:426.e1-426.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.01.040

128) Timothy M Bahr , Allison J Judkins , Robert D Christensen , et al. Neonates with suspected microangiopathic disorders: performance of standard manual schistocyte enumeration vs. the

automated fragmented red cell count J Perinatol. 2019 Nov;39(11):1555-1561. doi: 10.1038/s41372-019-0482

129) Allison J. Judkins, Brianna C. MacQueen, Robert D. Christensen, et al. Automated Quantification of Fragmented Red Blood Cells: Neonatal Reference Intervals and Clinical Disorders of Neonatal Intensive Care Unit Patients with High Values Neonatology 2019;115:5–12 DOI: 10.1159/000491626

130) Fernando JB., Ignacio AO. Evaluation of the Reticulocyte Production Index in the Pediatric Population Am J Clin Pathol July 2020;154:70-77 DOI: 10.1093/AJCP/AQAA020

131) Christina Cimenti , Wolfgang Erwa, Kurt R Herkner, et al. The predictive value of immature granulocyte count and immature myeloid information in the diagnosis of neonatal sepsis Clin Chem Lab Med. 2012 Feb 23;50(8):1429-32. doi: 10.1515/cclm-2011-0656.

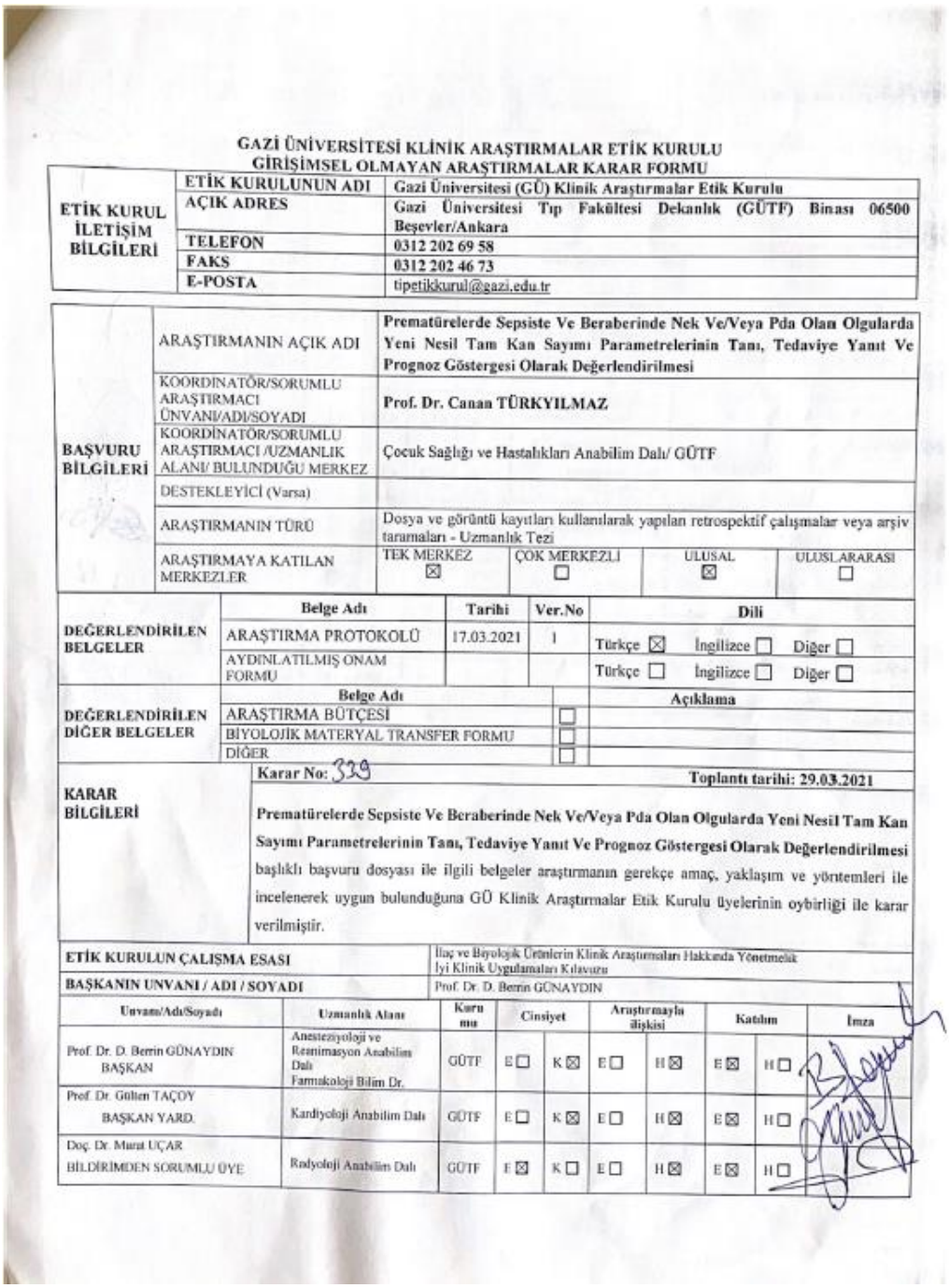
132) J Linssen , V Jennissen, J Hildmann, et al. Identification and quantification of high fluorescence-stained lymphocytes as antibody synthesizing/secreting cells using the automated routine hematology analyzer XE-2100 Cytometry B Clin Cytom. 2007 May;72(3):157-66. doi: 10.1002/cyto.b.20150.

133) N Demir, E Peker, I Ece, et al. Is platelet mass a more significant indicator than platelet count of closure of patent ductus arteriosus J Matern Fetal Neonatal Med, 2016; 29(12): 1915–1918 doi:10.3109/14767058.2015.1067296

134) E Can, C Can. The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) parameters in analysis with fetal malnutrition neonates J. Perinat. Med. 2019;47(7):775-779 https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0016.

135) Sang Hyuk Park, Chan-Jeoung Park,, Bo-Ra Lee,, Mi-Jeong Kim, , Min-Young Han, Young-Uk Cho, , and Seongsoo Jang. Establishment of Age- and Gender-Specific Reference Ranges for 36 Routine and 57 Cell Population Data Items in a New Automated Blood Cell Analyzer, Sysmex XN-2000. Ann Lab Med 2016;36:244-249.

ETİK KURUL ONAYI



GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara**
	TELEFON	**0312 202 69 58**
	FAKS	**0312 202 46 73**
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Prematürelerde Sepsiste Ve Beraberinde Nek Ve/Veya Pda Olan Olgularda Yeni Nesil Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Tanı, Tedaviye Yanıt Ve Prognoz Göstergesi Olarak Değerlendirilmesi**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof. Dr. Canan TÜRKYILMAZ**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı/ GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları - Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	**Belge Adı**	**Tarihi**	**Ver.No**	**Dili**
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	17.03.2021	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	**Belge Adı**		**Açıklama**
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:** 339 **Toplantı tarihi: 29.03.2021**
	Prematürelerde Sepsiste Ve Beraberinde Nek Ve/Veya Pda Olan Olgularda Yeni Nesil Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Tanı, Tedaviye Yanıt Ve Prognoz Göstergesi Olarak Değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurumu**	**Cinsiyet**		**Araştırmayla ilişkisi**		**Katılım**		**İmza**
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Gülen TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	

T.C:
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ETİK KOMİSYONU
ÖZGEÇMİŞ FORMU

A.KİŞİSEL BİLGİLER

A.1	**Adı ve Soyadı:** **Fadıl Berat YEŞİL**

A.2	**Doğum tarihi ve yeri:** 17/03/1991 - ADIYAMAN

A.3	**Görev yeri:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı

A.4	**İletişim bilgileri:** 05355435665

B.EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1	**Mezun olduğu Üniversite/Fakülte:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

B.2	**Akademik unvan (varsa):** **Araştırma Görevlisi Doktor**

C.YAYINLAR: Çalışma konusu ya da alanındaki başlıca eserleri (En fazla 5 esere yer verilmelidir):

1- Yeşil Fadıl Berat, Karakaş Nazmi Mutlu, Duyan Çamurdan Aysu (2019). Hastaneye Başvuran Çocuklarda Vitamin D Kullanımının Değerlendirilmesi. Ulusal Sosyal Pediatri Sempozyumu (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:5989124)

D.ÖZGEÇMİŞ SAHİBİ

D.1	Adı ve Soyadı (el yazısıyla):
D.2	Tarih (gün/ay/yıl olarak): 23/06/2020
D.3	İmza: