

# Mikrobiyolog gözüyle yenidoğan sepsisinin tanısında laboratuvarın rolü



The role of the laboratory in the diagnosis of newborn sepsis through the eyes of a microbiologist

## Öz

Sepsis, yenidoğan popülasyonunda önde gelen morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Pediatriye mevcut sepsis tanımları, prematüre popülasyondaki sepsisi ele almamaktadır. Birçok yenidoğan araştırma yayınlarında sepsis tanımı için kriterler vardır, ancak bunlar büyük ölçüde farklılık gösterir ve tipik olarak mikrobiyolojik kültüre yoğun bir vurgu bulunmaktadır. Sepsisin doğru tanımlanması ve taranması, klinik yönetim, sağlık hizmeti tasarımı ve gelecekteki araştırmalar için önemlidir. Bu derlemede neonatal sepsisin tanımı, sınıflandırılması, etken bakteriyel patojenleri, antimikrobiyal direnci, epidemiyolojisi, tanı yöntemlerinde kullanılan biyobelirteçler ve güncel bilgiler paylaşılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** antibiyotik direnci; biyobelirteç; kan kültürü; neonatal sepsis

## Abstract

Sepsis remains the leading cause of morbidity and mortality in the newborn population. Unfortunately, current definitions of sepsis in pediatrics do not address sepsis in the premature population. Many neonatal research publications have criteria for the definition of sepsis, but they vary widely, and there is typically a heavy emphasis on microbiological culture. Accurate identification and screening of sepsis are essential for clinical management, healthcare design, and future research. In this review, the definition and classification of neonatal sepsis, causative bacterial pathogens, antimicrobial resistance, epidemiology, biomarkers used in diagnostic methods, and current information are shared.

**Keywords:** antibiotic resistance; biomarker; blood culture; neonatal sepsis

**Nazife Akman<sup>1</sup>,  
Pınar Sağıroğlu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Kapadokya Üniversitesi,  
Kapadokya Meslek Yüksek  
Okulu

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı

Geliş/Received : 27.07.2021  
Kabul/Accepted: 24.02.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.975177

**Yazışma yazarı/Corresponding author**

**Pınar Sağıroğlu**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye  
E-posta: drpinarsa@gmail.com

## ORCID

Nazife Akman: 0000-0001-7726-0968  
Pınar Sağıroğlu: 0000-0001-6742-0200

## GİRİŞ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında kan kültüründe belirli bir enfeksiyon ajanının saptanmasıyla ilişkili sistemik belirti ve semptomları içeren klinik bir sendromdur (1). Doğumdan sonraki görülme zamanına göre 2 gruba ayrılır: erken başlangıçlı sepsis (EOS) ilk 72 saatlik yaşamda yenidoğanlardaki sepsisi karşılamak, geç başlangıçlı sepsis (LOS) 72 saatlik yaşam sonrasında oluşan sepsis olarak tanımlanır (2).

Yenidoğan sepsisi orta ve düşük gelirli ülkelerde, bebekler arasında morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (3). Ülkemizde LOS insidansı %6,4-14,1 iken mortalite oranı farklı yayınlarda %0-75 arasında bildirilmiştir (4). Son yıllarda yapılan yayınlarda ise mortalite oranı %30-40'lardan %5-10'lara inmiştir (5).

Kan kültüründe etkenin saptanması sepsis tanısı için altın standarttır. Fakat sepsisli hastaların kan kültürlerinde üreme saptanmayabilir veya üremeler kan dışındaki bölgelerden alınan kültürlerde pozitif olabilir. Bunun yanında, kan kültüründe bakteri izolasyonu asemptomatik bakteriyemiye veya kontaminasyonu yansıtabilir. Ayrıca yenidoğanlarda kan almanın zorluğu, vücutlarında bulunan kan rezervinin azlığu ve alınabilecek kan miktarının sınırlı olması kan kültürünün tanındaki duyarlılığını kısıtlamaktadır. Yenidoğan sepsisinin tanısında bağışıklık yanıtının değerlendirilmesine dayanan ek tanı testleri gerekmektedir. Bu amaçla yenidoğan sepsisi tanısı için klinik ve laboratuvara dayalı yardımcı tanı yöntemleri önerilmiştir (6).

Rutinde yenidoğan sepsisinin tanısında konvansiyonel tanı testleri olarak; kültürler, kan sayımları, akut faz reaktanları (CRP, fibrinojen, seruloplazmin, fibronektin, prealbumin, haptogloblin, serum amiloid A, orosomukoid ve PCT) ve inflamatuvar mediatörler (IL-6 veya nötrofil CD64) kullanılmaktadır (7). Ayrıca, proteomik ve genom bilimi yeni biyobelirteç arayışını sürdürmektedir (8). Nanopartiklle zenginleştirilmiş dijital plazmonik görüntülemeye dayanan yeni bir portatif biyosensör ile hızlı ve hassas tespiti yapıldığu rapor edilmiştir (9). Doğru biyobelirteçler tedaviyi kolaylaştıracak olup septik olmayan yenidoğanlarda ampirik antibiyotiklerin aşırı kullanılmasını önleyecektir. Bu derlemede, yenidoğan sepsisinin tanı ve tedavisinde laboratuvarın rolü hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

## 1. ERKEN BAşLANGIçLI YENİDOĞAN SEPSİSİ

Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisine, anne genital sisteminde bulunan mikroorganizmalar neden olur. Enfeksiyon, enfekte olmuş bir anneden hematogen, transplasental yayılma veya servikste artan enfeksiyon yoluyla meydana gelebilir. Annenin genitoüriner yolunu kolonize eden organizmalar, doğum sırasında kolonize doğum kanalından geçerken yenidoğan tarafından edinilebilir. Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi ile en sık ilişkilendirilen mikroorganizmalar: B Grubu beta hemolitik *Streptokoklar* (GBS), *Escherichia coli*, Koaglz negatif *Stafilokoklar*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* şeklinindedir (10).

### 1.1. GBS'ye bağlı erken başlangıçlı sepsis

GBS kolonize kadınlardan doğan tüm yenidoğanların yaklaşık yarısı doğumda kolonize olur. İntrapartum antibiyotik profilaksisi almayan, kolonize miadda doğan bebeklerin yaklaşık %1'inde EOS gelişir. GBS hastalığu, ABD'de yenidoğanlar arasında önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerindedir (11).

Doğum ncesi bakımda geç gebelik sırasında hem vajinanın hem de rektumun GBS için kültür taraması, doğum sırasında GBS ile kolonize olan kadınlarda, perinatal yolla bulaşma riskini tespit edebilir (12). Birçok alışma doğum öncesi kolonizasyon durumunun belirlenmesinde prenatal tarama kültürlerinin doğruluğu-nun, kültürlerin zamanlamasına, temizlenen anatomik bölgelere ve kültürlerin saptanmasında kullanılan mikrobiyolojik yöntemlere dikkat edilerek artırılabilir (13). Hem alt vajinaya hem de rektuma sürülerek (anal sfinkter yoluyla), rahim ağzını örnekleme, rektumu sprmeden vajinayı örneklemeyle karşılaştırıldığında izolasyon oranlarını önemli ölçüde artırır (14). Her iki alanın sürüntü örneğinin alınması tavsiye edilmekte, bu işlem sırasında iki ayrı sürüntü çubuğunun (swabın) kullanılması önerilmekte ve her iki swabın tek bir sıvı kültür ortamına inokulasyonu önerilmektedir, nkn izolasyon alanı tedavi için önemli değerdir ve tek bir sıvı kültür kullanımı laboratuvar maliyetleri azaltabilir. Vajinal ve rektal swabların flora bakterilerini taşıması muhtemel olduğundan, GBS izolasyonunu en st düzeye çıkarmak ve diğer mikroorganizmaların aşırı üremesini önlemek için seçici zenginleştirici sıvı besiyerleri kullanılması önerilmektedir (15).

Zenginleştirmeyi takiben, GBS'yi tanımlamak için geleneksel olarak, koyun kanlı agar plakalarında üreyen beta hemoliz yapan kolonilerden CAMP testi (16) ile tanımlama veya grup B streptokok antiserumları ile lateks aglütinasyon kullanılarak serolojik tanımlama yapılır (17). Çoğu zaman, birçok laboratuvar GBS'nin tanımlanmasını hızlandırmak için numuneyi katı bir agar ortamına doğrudan inoküle eder; bununla birlikte, bu prosedür hiçbir zaman seçici bir sıvı besiyerinin yerine kullanılmamalıdır, çünkü GBS taşıyıcısı olan kadınların %50 kadarında yanlış negatif kültür sonuçları vardır (18). GBS'nin beta-hemolitik kolonilerinin varlığında renk değişikliğine uğrayan kromojenik agarlar ile de tanımlama yapılabilir (18). Pigmentli zenginleştirme besiyerlerinde olduğu gibi, bu kromojenik agarlar beta-hemolitik GBS'nin saptanmasını kolaylaştırabilir, hemolitik olmayan suşların tespitinde bu kromojenik besiyerlerinde problem yaşanacaktır (19).

GBS hastalığının önlenmesinde, hâlihazırda doğumda hastaneye gelen kadınlarda GBS kolonizasyonunu tespit etmek için hızlı, hassas ve ucuz bir testin geliştirilmesine ağırlık verilmiştir. GBS antijeni için ticari olarak geliştirilmiş bir dizi test denenmiş ve ağır GBS vajinal kolonizasyonunun saptanması için bu testlerin yüksek hassasiyete sahip olduğu kanıtlanmıştır; ancak bu testlerin genel duyarlılıkları seçici sıvı kültüründen çok daha düşüktür (20). Yenidoğan GBS sepsis vakalarının yaklaşık %15'i annelerde sadece hafif GBS kolonizasyonu olduğundan, immünoanalizler şu anda klinik olarak yararlı olmak için yeterli hassasiyete sahip değildir (21).

El-Shahaway ve arkadaşlarının gebe kadınlarda GBS taşıyıcılığının hızlı tanımlanmasında doğrudan lateks aglütinasyon testi, zenginleştirme sonrası lateks aglütinasyon testi ve kromojenik besiyerinde doğrudan kültürle geleneksel kültür yöntemini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada, 5 saatlik zenginleştirme sonrasında lateks aglütinasyonu ile GBS antijen tespiti, doğum yapmayan gebe kadınlarda GBS taşıyıcılığının taranması için güvenilir, kolay ve nispeten hızlı bir yöntem olarak rapor edilmiştir. 18–24 saat zenginleştirmeden sonra lateks aglütinasyonu, GBS taşıyıcılığı taramak için standart kültür yöntemine alternatif olarak kullanılabilir (22).

Perinatal GBS taraması yapılmadığında ve intrapartum antibiyotik profilaksisi uygulanmadığında, yenidoğanlarda sistemik belirti ve enfeksiyon semptomları gelişebilir. GBS için rutin tarama yapılmasına ve belirgin morbidite ve mortaliteye rağmen erken başlangıçlı GBS sepsis vakaları görülmeye devam etmektedir. Yenidoğan sepsisinin mikrobiyolojik tanısı geleneksel olarak kan kültürleri ile yapılır ve altın standart olarak kabul edilir, ancak bu testlerin en önemli dezavantajları düşük duyarlılık ve raporlama öncesi 24-72 saatlik süreye ihtiyaç duymalarıdır. Kan kültür sistemlerinin teşhis yetenekleri, otomatik sürekli kan kültürü izleme sistemlerinin kullanılmaya başlamasıyla son on yılda gelişmiştir. Bu sistemler ile zamandan tasarruf edebilmekle birlikte, tanımlama ve antibiyogram için spesifik biyokimyasal veya diğer testler için alt kültürlerin yapılması gereklidir. Nazik mikroorganizmalar, maternal antibiyotik tedavisi ve küçük numune hacimleri yenidoğan kan kültürlerinin hassasiyetini azaltır. Ayrıca, kan kültürlerinin koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) gibi cilt mikrobiyotaları ile kontaminasyonu bir başka sorundur. Yetersiz örnek hacmi çocuklarda ve yenidoğanlarda sık görülen bir sorundur ve kan kültürünün duyarlılığı artan kan hacmi ile iyileşir (23). Düşük dereceli bakteriyeminin yaygın olduğu yenidoğanlarda (<4 koloni oluşturan birim / mL), kan kültürünün kabul edilebilir duyarlılığı ve özgüllüğü için en az 1 mL gereklidir (24)

Kan kültürü sınırlamalarının üstesinden gelmek için, yenidoğan idrarında ve kanında GBS tespitini hızlandırmak ve spesifik antibiyotik tedavisinin başlatılmasını kolaylaştırmak için hızlı analizler geliştirilmiştir. Bu testler, GBS antijeninin lateks aglütinasyon ile hızlı bir şekilde saptanmasını veya amplifikasyon teknikleri ile DNA bulmayı içerir. Birçok çalışma, yenidoğanlarda GBS sepsis tanısında antijen için lateks partikül aglütinasyon testinin faydasını değerlendirmiştir (25). Golden ve arkadaşları kan örneklerinde GBS'ye özgü *cfb* geni hedef DNA sekansını saptamak için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testini değerlendirmiştir ve testin hem duyarlılığını ve özgüllüğünü %100 olarak saptamıştır (26). Bu yöntem, yenidoğan kan örneklerinde GBS'nin tespiti için hızlı, hassas ve özgüldür ve tanı laboratuvarındaki kullanımında umut vaat edicidir (26).

### 1.2. *Escherichia coli*'ye bağlı erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi

*E. coli* ile EOS sıklıkla doğumda ortaya çıkar ve menenjitli veya menenjitsiz bakteriyemi ile karakterizedir. Endotoksemiye bağlı septik şok ortaya çıkan bir belirti olabilir. Alternatif olarak, yenidoğanlar doğumda veya yoğum bakımdayken kolonize olmuş bireyler ile temas yoluyla *E. coli* ile kolonize olabilir ve daha sonra enfeksiyon gelişebilir. Çevresel kaynakları ise havalandırma sistemleri ve depolama rafları oluşturmaktadır (27). K1 kapsülü, fimbria, hemolizin, lipopolisakkarit, Ibe proteini, sitotoksik nekrotizan faktör 1 gen kümesi dahil olmak üzere bir dizi *E.coli* virülans faktörü tanımlanmış ve yenidoğan sepsisine ilişkilendirilmiştir (27).

Prematüre yenidoğan ünitelerinde, son 10 yıl içinde *E.coli* büyük ölçüde baskın hale gelmiş olup çoğu *E. coli* enfeksiyonuna ampisilin direnci gösteren suşlar neden olmaktadır (28). Schuchat ve arkadaşları, duyarlı *E.coli* enfeksiyonları arasında ölüm meydana gelmediğini, ampisiline dirençli *E.coli* enfeksiyonlarının %41'inin ölümcül olduğunu rapor etmiştir. Çalışmaya göre ampisiline dirençli *E.coli* enfeksiyonu gelişen bebeklerin %91'i pretermdir ve bu bebeklerin %59'u intrapartum antibiyotik profilaksisi alan annelerden doğmuştur. Bu verilere göre GBS profilaksisi için penisilin yerine ampisilin kullanımına dikkat edilmelidir (28). *E. coli* sepsisi'nin, özellikle erken doğmuş bebeklerde önlenmesi halen bir zorluk olmaya devam etmektedir. *E. coli* EOS insidansının arttığına ilişkin verilere rağmen, hamilelik ve doğum sırasında önleme veya tarama programları mümkün değildir. *E. coli*'nin neden olduğu sepsis sadece klinik olarak ve kan kültürü desteği ile teşhis edilebilir (15).

### 1.3. *Haemophilus influenzae*'ya bağlı erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi

*H. influenzae*, şiddetli invazif hastalığa neden olabilen, tiplenebilir veya tiplendirilemeyen, Gram negatif bir kokobasildir. *H. influenzae* serotip b (Hib)'e karşı rutin aşlamadan önce küçük çocuklarda bakteriyel menenjitin en virülan ve başlıca nedeniydi. Ancak yapılan aşlama çalışmalarıyla birlikte yenidoğanlarda invazif tiplendirilemeyen *H. influenzae* (NTHi) enfeksiyonu, dünya çapında literatürde son birkaç yılda bildirilmeye başlanmıştır. *Haemophilus* türleri ile oluşan sepsiste ölüm oranı, özellikle gestasyonel yaşı 30 haf-

tadan küçük olan prematüre bebeklerde %90 oranında yüksek görünmektedir (29). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada yeni doğanların invaziv NTHi hastalığı açısından daha büyük risk altında olduğunu ve annelerinden dikey bir bulaşma olduğunu bildirilmektedir (30,31). *Haemophilus* türlerinin kan kültüründen izolasyonu tanıda kullanılacak ana yöntemdir.

### 1.4. *Listeria monocytogenes*'a bağlı erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi

*Listeria monocytogenes* iyi bilinen ve iyi çalışılmış bir yenidoğan patojendir. Hamilelik sırasında *Listeria* enfeksiyonu, genellikle plasenta apsesi ile düşük, ölü doğum veya koryoamniyonit ile sonuçlanabilir (15). Gebeliğin beşinci ayından sonra meydana gelen enfeksiyon genellikle erken doğumla sonuçlanır; vakaların %70 kadarı 35 haftadan daha kısa sürede doğum yapar. *Listeria* fetüse hematogen yoldan bulaşarak sıklıkla doğumda ciddi sepsis bulgularına yol açabilir. Yenidoğan sepsisine neden olan diğer tüm mikroorganizmaların aksine, *Listeria* hücre içi bir patojendir ve öncelikle monosit-makrofaj hücrelerini hedef alır. Bozulmuş hücre aracılı bağışıklık durumunda, çok düşük doğum ağırlıklı bebek bu hücre içi patojen ile yıkıcı bir enfeksiyona yatkındır (15). Rutin tarama amaçlı sürüntü çubuklarına ek olarak amniyotik sıvının, plasental dokuların, maternal kanın ve vajinal sekresyonların, neonatal kanın ve BOS'un kültürü yapılmalıdır. *Listeria monocytogenes* kolonizasyonu için prenatal tarama programları rutin olarak yapılmamaktadır, ancak şüphede duyulması halinde önerilmektedir (15). Bu gibi durumlarda, laboratuvar vajinal sürüntü kültürlerini 4 ° C'de Triptik Soy Broth besiyerinde zenginleştirildikten sonra bir alt kültür gerçekleştirir. Seroloji, diğer Gram-pozitif bakterilerle çapraz reaktivite nedeniyle çok az kullanılır ve kültür-pozitif hastalarda sıklıkla saptanabilir antikor yoktur (32).

## 2. GEÇ BAşLANGIÇLI YENİDOĞAN SEPSİSİ

Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi (LOS), doğum sonrası nozokomiyal veya çevre ile ilişkilidir ve en yüksek insidansın yaşamın 10. ve 22. günü arasında olduğu bildirilmiştir (33).

Geç başlangıçlı sepsis ile ilişkili faktörler arasında düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik yaşı, mekanik ventilasyon, total parenteral beslenme ve süresi, daha

Tablo 1. Neonatal Sepsis: Özet Tablo (46)\*

Yenidoğan sepsis türleri	Erken Başlangıçlı Sepsis	Geç Başlangıçlı Sepsis
Epidemiyoloji	1000 canlı yenidoğanda %1,2	ÇDDA bebeklerde prevalansı %25-30, geç preterm yenidoğanlarda insidansı %6-10 (gebelik yaşı, 34-37 hafta)
Ölüm oranı	Zamanında doğan bebeklerde %3, ÇDDA bebeklerde % 16.	8 gün ve 14 gün arasındaki ÇDDA bebeklerde %36 15 gün ve 28 gün arasında olanlarda %52.
Patofizyoloji	Anneden dikey bulaş: maternal perine, maternal hematojen geçiş veya koryoamniyonit üzerinde kolonize olan bakterilerden kaynaklanan enfeksiyon.	Enfeksiyon doğumdan sonra edinilir; preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sık görülür.
Predispozon faktörler	Maternal faktörler: Erken doğum (<37 hafta), erken veya uzun süreli membran rüptürü, maternal peripartum enfeksiyon, düşük sosyoekonomik durum, anne yaşı <20 ve >35 yaş, sezaryen, siyah etnik köken, obstetrik daha önce GBS enfeksiyonu olan bir bebeği olan uygulamalar. Yenidoğan faktörleri: Doğuştan gelen bağışıklık yanıtındaki değişiklikler, immün düzenleyici genlerdeki bozukluklar, prematürite, doğum ağırlığı, yenidoğan sarılığı, erkek cinsiyeti, neonatal Apgar skorlaması, ıslak akciğer, fetal distres, anemi, intraventriküler kanama, hipotermi ve metabolik bozukluklar.	Yenidoğan faktörleri: Risk gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır; Diğer risk faktörleri; maternal kortikosteroid alımı, uzun süreli hastanede kalış, mekanik ventilasyon, invaziv prosedürler ve cihaz implantasyonu
Etken mikroorganizmalar	<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS) ve <i>Escherichia coli</i> en yaygın olarak bulunan ajanlardır, ancak tüm mikroorganizmalar sorumlu olabilir.	LOS epizodlarının yaklaşık %70'i Gram-pozitif bakterilerden kaynaklanır; KNS, en yaygın patojenlerdir. Gram negatif organizmalar vakaların %18'inden sorumludur. Kalan %12'ye mantar organizmaları neden olur.
Klinik bulgular	Spesifik değildir: ateş, siyanoz, apne, taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, sarılık, uyuşukluk, sinirlilik, letarji, konvülsiyonlar, iştahsızlık, yetersizlik, karında şişkinlik, kusma, ishal, deri lezyonları, kardiyovasküler sistem tutulumu, septik şok, idrar yolu enfeksiyonları, osteomyelit ve derin enfeksiyonlar.	
Teşhis	Serum enflamatuar biyobelirteçler (akut faz reaksiyonları, enflamatuar sitokinler, kan testlerinde değişiklikler); Etkin ajanın moleküler genetik tekniklerle belirlenmesi (hedef DNA / RNA fragmanlarının amplifikasyonu); Biyolojik numunelerde (kan, idrar, beyin omurilik sıvısı) mikrobiyolojik incelemeler (Kültür, mikroskopik incelemeler vb)	
Önleme	35-37. gebelik haftalarında tüm hamile kadınlara GBS taraması yapılması ve pozitif test olması durumunda doğumdan en az 4 saat önce intrapartum antibiyotik profilaksisi.	Kontaminasyon kaynaklarını mümkün olduğunca azaltmak (yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon kontrolü, invaziv prosedürleri en aza indirmek).
Tedavi	1. basamak olarak ampirik tedavi: ampisilin ve bir aminoglikozid önerilir. Kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi planlanır	1. basamak olarak ampirik tedavi: vankomisin ve bir aminoglikozid önerilir.

\*Cortese vd., 2015 'den uyarlanmıştır.

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı, GBS: Grup B Streptokok, LOS: Geç başlangıçlı sepsis, KNS: Koagülaz negatif Stafilokok

önceki antimikrobiyal kullanımı, emzirme eksikliği, yüzeysel enfeksiyonlar (piyoderma vb), invaziv uygulamalar ile cilt bütünlüğünün bozulması ve intravenöz sıvılar veya santral venöz kateter kullanımı bulunur (34). Bu faktörler, bağışıklık savunması daha büyük çocuklara ve yetişkinlere kıyasla zayıf olan yenidoğanların kan dolaşımına mikroorganizmaların girme şansını artırır. Ek olarak, zayıf el hijyeni LOS ile ilişkilidir ve el hijyeninin iyileştirilmesi LOS'u önlemenin bir yöntemi gibi görünmektedir (35). Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Geliştirme Enstitüsü (NICHD) anketlerin-

de LOS, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde EOS'tan 10 kat daha yaygın olarak bulunmuş ve kan kültüründe kanıtlanmış LOS insidansını %21 olarak bildirmiştir. İnsidansın <25 haftadan küçük bebeklerde daha yüksek olduğu ve bu bebeklerin %46'sının LOS'dan muzdarip olduğu bildirilmiştir. Geç başlangıçlı sepsis gelişen bebeklerde hastanede yatış süresi önemli ölçüde uzar. Özellikle Gram-negatif mikroorganizmalar veya mantarlar ile enfekte olmaları durumunda, mortalite oranları yükselmektedir (36). Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi ile en sık ilişkilendirilen mikroorga-

**Tablo 2.** Çoklu İlaç Dirençli Organizmalar ve Direnç Mekanizmalarından Seçilmiş Örnekler (48)

Gram pozitif	Mikroorganizma	Direnç mekanizması
	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>mecA</i>
	Vankomisine dirençli <i>Enterococcus spp</i>	<i>vanA, vanB</i>
Gram negatif	Genişletilmiş spektrumlu $\beta$ -laktamaz üreticileri	<i>CTX-M</i>
	Genellikle plazmid aracılığıyla	<i>SHV</i>
	SPACE organizmaları ( <i>Serratia, Pseudomonas, Proteus, Acinetobacter, Citrobacter, Enterobacter</i> )	<i>TEM</i>
	kromozomal AmpC üretimi	
	Karbapenem dirençli Enterobacterales	<i>NDM</i> <i>KPC</i> <i>IMP/VIM</i> <i>OXA-48</i>
	Kolistine dirençli gram negatifler	<i>mcr-1</i>

\* vanA ve vanB, vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında da tanımlanmıştır, Ramirez vd. 2019 'dan uyarlanmıştır.

**Tablo 3.** Yenidoğan sepsisi için biyobelirteçler ve sağlıklı ve enfekte yenidoğanlarda Cut off değerleri (64)

Biyobelirteçler	Normal seviye	Hastadaki seviye	Referanslar
C reaktif protein (CRP)	CRP<10 mg/mL	CRP>10 mg/mL	65
Prokalsitonin (PCTs)	PCT<1.0 ng/mL	PCT> 1.0 ng/mL	66
Serum amiloid A (SAA)	10.2 $\pm$ 8.3 $\mu$ g/mL	187.6 $\pm$ 78.3 $\mu$ g/mL	67
Lipopolisakkarit bağlanma proteini (LPBP)	0.6–17.4 l $\mu$ g/mL	13.0–46.0 l g/mL	68
Tümör nekroz faktör alfa (TNF a)	TNF<6 ng/mL	TNF> 6 ng/ mL	69
İnterlökin 6	IL-6<100 pg/mL	IL-6> 100 pg/mL	69
Pentraxin 3	26.82 $\pm$ 7.52 g/L	43.06 $\pm$ 3.88 g/L	70
İnterlökin 8	IL-8 <60 pg/mL	IL-8 >60 pg/ mL	71
Neopterin	N<32.2 nmol/L	N> 32.2 nmol/L	72

Balayan vd. 2020 'den uyarlanmıştır.

nizmalar arasında Koagülaz-Negatif Stafilokoklar, *Enterobacterales* ailesi üyeleri ve *Acinetobacter baumannii* türleri sıklıkla karşımıza çıkar.

## 2.1. Kogülaz-Negatif Stafilokoklar (KNS)'a bağlı geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi

Koagülaz-Negatif Stafilokoklar, yenidoğanlarda nozokomiyal enfeksiyonların en önemli etiyolojik ajanlarıdır. KNS'ler, immünokompetan konakçılarda çok az patojeniteye sahip yaygın komensal mikroorganizmalar olmalarına rağmen, prematüre yenidoğanlar özellikle bu patojenlerin invazif enfeksiyonlarına daha duyarlıdırlar (21). KNS'nin patojenitesindeki ilk adım, bakterilerin deriye, mukozal yüzeylere veya erken doğan bebeklerde yaygın olarak kullanılan intravasküler kateterler ve merkezi sinir sistemi şantları gibi kalıcı yapay cihazlara yapışmasını içerir. KNS 'nin yapışması, poli- N- süksinil glukozaminden oluşan kapsüller bir polisakkarit adezin ile kolaylaştırılır (15). Bir kez

yapışma ve kolonizasyon oluşturulduktan sonra, bazı KNS'ler konakçı savunma mekanizmalarından ve antibiyotik aktivitesinden kaçmasını sağlayan ekzopolisakkarit bir biyofilm üretir. KNS 'nin biyofilm üretme kabiliyeti, erken doğan bebeklerde artan virülans ile ilişkilendirilmiştir (37). *S. epidermidis* ve *Candida albicans*'ın karışık tür biyofilmleri, erken doğmuş bebekler için özellikle patojenik olabilir. Bir çalışmada *S. epidermidis* tarafından üretilen biyofilmin flukonazolün karışık mantar ve bakteriyel biyofilmlere nüfuz etmesini engellediği ve *C. albicans*'ın *Stafilokokları* vankomisin etkisinden koruduğu gösterilmiştir (38). Yenidoğanlarda başlıca enfeksiyonun yapan KNS türü, kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaklaşık %60- %93'ünü oluşturan *S. epidermidis*'tir (37). KNS kolonizasyonunun çoğunlukla sağlık çalışanlarının elinden nozokomiyal olarak edinilir. Damar içi kateterleri olan yenidoğanlar (uzun süre yerinde kalan santral vasküler kateterler) KNS bakteriyemisi için yüksek risk altındadır (39).

## 2.2. Enterobacterales ailesi üyelerine bağlı geç başlangıçlı sepsis

*Enterobacterales* ailesinin Gram negatif enterik mikroorganizmaları, yenidoğan bağırsağının nozokomiyal sepsise neden olabilen yaygın sakınleridir. *E. coli* için tarif edilene benzer şekilde, bu mikroorganizmalar yenidoğanlarda virülanslarına katkıda bulunan bir kapsül ve fimbria ile çevrilidir. Bu kapsüller polisakarit, bakterileri opsonizasyon, fagositoz ve bakteriyolizden koruyan alternatif kompleman sisteminin aktivasyonunu önler (40). Bu mikroorganizmalar yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hızla yayılmış olup bu patojenlerin her biriyle salgınların olduğu literatürde bildirilmiştir (15). Epidemiyolojik çalışmalar, kreş salgınlarının çoğunun ve hastadan hastaya sağlık çalışanlarının ellerinden geçen sınırlı sayıda klondan kaynaklandığını göstermiştir. Kirlenmiş anne sütü veya anne sütü sağlanması için kullanılan ekipmanların her ikisi de Gram-negatif kolonizasyon ve invaziv hastalık için kaynaklar olarak ifade edilmiştir (41).

Parve ve ark'larının yaptığı çalışmada, Gram-negatiflerce olan LOS'u önlemek için bir strateji önerilmiştir. Buna göre yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde Gram-negatif geç başlangıçlı sepsisin öngörülmesinde belirli mikroorganizmaları (örn. *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Stenotrophomonas* spp.ve *Pseudomonas* spp.) taramaya yönelik rutin mukozal kültürlerin kullanılmasının enfeksiyon kontrol önlemlerini geliştirme ve uygun antibiyotik tedavisinin zamanında başlatılmasını sağlama fırsatı sunabileceği bildirilmektedir (42).

## 2.3. Acinetobacter baumannii'ye bağlı geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi

*Acinetobacter baumannii*, yenidoğan sepsisine neden olan mikroorganizmalardan biridir (43). *A. baumannii* hastane ortamında üreyebilir ve antimikrobiallerin çoğuna direnç geliştirme yeteneğine sahiptir (44). Karbapenem dirençli *Acinetobacter* türleri özellikle ve yenidoğanlarda tedavi için neredeyse hiç seçenek kalmaması nedeniyle daha da tehlikelidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bu tür dirençli mikroorganizmaların yayılmasını önlemek için acil adımlar atılmalıdır (45).

## 3. YENİDOĞAN SEPSİSİNDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Antibiyotik dirençli bakteriler yenidoğan yoğun ba-

kım ünitelerinde (YYBÜ) artan bir sorundur. Etkisiz ampirik antibiyotik tedavisi, artan morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir. Çoklu ilaca dirençli organizmalar (ÇİD) enfeksiyon kontrol uygulamalarına uyulmadığı takdirde yenidoğanlarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Bu nedenle, el hijyeni, temas önlemleri ve dekolonizasyon dahil olmak üzere titiz enfeksiyon önleme ve antibiyotik yönetimi, YYBÜ'de ilaç direncini en aza indirmek için önemli stratejilerdir (47). Antibiyotiklerin aşırı kullanımı, bakteriler üzerindeki seçici baskıyı artırmış ve dünya çapında YYBÜ'lerde çoklu ilaca dirençli organizmaların (Tablo 2) hızla yükselmesine neden olmuştur (48). ÇİD'lerin neden olduğu sepsisli bebekler, ampirik antibiyotik tedavi başarısızlığı yüzünden, morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altındadır. Çünkü bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarının test sonuçlarının belirlenmesi ve etkili antibiyotik tedavisinin başlatılması günler alabilir (49). Bazı ÇİD'ler [örneğin, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisine dirençli Enterokoklar (VRE)] tek bir ajana dirençleri için adlandırılmış olsalar da genellikle birçok antibiyotik dirençlidirler. Bir ÇİD organizma ile kan dolaşımı enfeksiyonu riski, son 2 yılda logaritmik olarak artmıştır (50). Kreş ortamındaki ÇİD enfeksiyonları, daha uzun hastanede kalış, artan maliyetler ve artan mortalite riski ile ilişkilidir (51,52). ÇİD'lere karşı etkili antimikrobiyal ajanların yaygın olarak kullanılmadığı gelişmekte olan ülkelerde, Asya ve Sahra altı Afrika'da yılda 100.000'den fazla neonatal ölümden ÇİD'ler sorumludur (53).

Türkiye de yapılan ve 14 yılı tarayan bir çalışmada en yaygın izole edilen türler Gram pozitif bakterilerde KNS, Gram negatif bakterilerde *Klebsiella pneumoniae* olarak tespit edilmiştir. Yaygın nozokomiyal patojenler arasında, özellikle metisiline dirençli KNS suşlarında ve GSBL pozitif mikroorganizmalarda artan oran bulunmuştur (54).

## 4. YENİDOĞAN SEPSİSİ TANISI

### 4.1. Kan kültürleri

Yukarıda belirtildiği gibi, mikroorganizmaların kandan izolasyonu yeni doğan bebekte sepsis tanısı için kullanılan altın standart yöntemdir. Kan kültürlerinin duyarlılığını ve özgüllüğünü geliştirmek için bazı önemli noktalara dikkat edilmelidir. Bunlar arasında kan alma-

dan önce uygun cilt dezenfeksiyonun yapılması, örneğin doğru zamanda alınması, kültür başına uygun kan hacminin alınması ve mevcut bir intravenöz kataterden alınması halinde periferik bir örneğin ayrıca alınması sayılabilir. Bunları sağlamak yenidoğan bir bebekte her zaman mümkün olmayabilir (15).

#### 4.1.1. Kan hacmi

Yenidoğanlarda sadece kan hacminin kan kültürü sonucunu üzerindeki etkisi hakkında sınırlı klinik veri vardır. Birleşik Krallık'ta, kültür başına rapor edilen hacimler 0,3 ml ila 0,66 ml arasında değişmekte olup, hepsi de pediatrik kan kültürü şişe üreticileri tarafından önerilen 1 ml'lik alt sınırın altındadır (15). Isaacman ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada kan kültürü şişelerine konulan kan hacminin artırılmasının, pediatrik hastalarda bakteriyeminin zamanında tespitini sağladığı ve hastaları ek bir ven ponksiyonunun maliyetinden ve ağrısından kurtardığı bildirilmiştir (55).

#### 4.1.2. Kan kültürü sayısı

Bir bebeği şüpheli yenidoğan sepsisi açısından değerlendirirken alınması gereken optimal kan kültürü sayısı konusunda rehberlik edecek sınırlı bilgi bulunmaktadır (15). Bazı veriler, yenidoğan döneminde, eğer bakteriyemi aralıklı ise, düşük bakteri yoğunluğu varsa, çoklu bölge kan kültürlerinin patojen tespitini iyileştirebileceğini önermektedir (56). Yenidoğanda uygulama antibiyotik tedavisine başlamadan önce sadece bir kan kültürü almak şeklindedir (15).

#### 4.1.3. Kan alma zamanlaması

Çeşitli klinik senaryolarda bakteriyeminin periyodikliğine ilişkin geniş erişkin verilerinin aksine, yenidoğanlarda kan kültürlerinin zamanlaması hakkında veri eksikliği bulunmaktadır. Ne yazık ki, bebek sepsis belirtileri gösterdiğinde derhal antibiyotik başlama gereksinimi, yenidoğanlarda anlamlı pozitif kan kültürlerinin daha düşük oranda saptanmasına neden olmaktadır (57). Pratikte, bakteriyemik epizot için kan kültürüne en uygun zaman "olabildiğince erken"dir ve tekrarlayan kan kültürleri arasındaki aralık önemli görünmemektedir (15).

#### 4.1.4. Pozitif saptama zamanı

Yenidoğan kan kültürlerinin pozitifliğinin (TTP) süresini belirlemek, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı

sepsis ile kanıtlanmamış ve kanıtlanmış sepsis arasındaki farklılıkları araştırmak ve retrospektif verileri kullanarak mikroorganizma tipine göre TTP'deki farklılıkları incelemek için gözlemsel bir çalışma yapılmıştır. Şüpheli sepsis vakalarından toplam 2916 kan kültürü toplanmış ve bunların 437'si (%15) pozitif bulunmuştur. Toplam TTP süresi 21,33 saat olarak saptanmıştır. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsiste medyan TTP arasındaki fark 0,83 saattir (22,00 ve 21,17 saat). Gram-negatif mikroorganizmalar için ortalanca TTP 11,17 saat iken Gram-pozitif mikroorganizmalar için ortalanca TTP 23,59 saattir. Kanıtlanmış sepsiste medyan TTP 20,17 saat iken, kanıtlanmamış sepsiste 29,67 saat olarak saptanmıştır. Yenidoğan kan kültürlerinin TTP'si, Gram-negatif mikroorganizmalar için önemli ölçüde daha kısa olduğunu bildirilmiştir. Yazarlar, yenidoğan kan kültürlerinin toplam inkübasyon süresinin maksimum 3 güne düşürülmesini önermektedir. Gösterilen sonuçlara göre, yazarlar, kültür 48 saat sonra halen negatifse sadece Gram-pozitif bakterileri hedeflemek için antimikrobiyal spektrumu daraltmayı ve klinik olarak iyi bebeklerde kültür 72 saat sonra halen negatif ise antimikrobiyal tedaviyi durdurmayı önermektedir (58,59).

#### 4.2. Moleküler yöntemler

Enfeksiyonu tespit etmenin yeni yöntemleri, enfeksiyonlara neden olan bakterilerden ve diğer mikroorganizmalardan DNA ya da RNA'yı tespit etmeye dayanır. Moleküler testler 12 saatten daha kısa sürede tamamlanabilir ve mikrobiyal kültürlerden daha iyi hassasiyete sahip olabilir (60). Moleküler patojen saptama yöntemleri, patojen DNA'nın hibridizasyonuna veya amplifikasyonuna dayanır. Mikrobiyal genomdaki spesifik hedef bölgeleri çoğaltan amplifikasyon yöntemleri örneğin, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak neonatal çalışmalar yapılmıştır. PCR, tüm bakterilerde korunan ve hem korunmuş hem de değişken bölgeleri içeren her yerde bulunan bir gen olan 16S ribozomal ribonükleik asit (rRNA) genini hedefler (60). Korunan bölgeler, bakteriyel veya fungal enfeksiyonu tanımlamak için evrensel primerlerle değişken bölgeler, cins veya türe özgü deneylere göre hedeflenir (21).

DNA ekstraksiyonundan sonra, farklı yaklaşımlar kullanılarak bir amplifikasyon adımı gerçekleştirilebilir: geniş aralıklı geleneksel PCR ve multipleks PCR



gibi. Geniş aralıklı veya evrensel PCR yaklaşımı primerler yoluyla panakteriyel 16S rDNA bölgesi hedefler ve bunu sekanslama veya hibridizasyon izlediğinde yararlıdır. Multiplex PCR yaklaşımı, tek bir PCR reaksiyonunda çoklu hedefler için çoklu primer çiftlerini kullanır ve amplikonlar, sekanslama, hibridizasyon veya daha sıklıkla floresan problemleri ile tespit edilebilir (61).

Oeser ve arkadaşlarının 2020 yılında konvansiyonel yöntemlerle tespit edilemeyen patojenleri belirlemek için PCR tabanlı yöntemleri araştırmaya yönelik yaptıkları çalışmada, PCR'in kültürde bakteri üremesi göstermeyen 203 numunenin 91'inde (%45) bakteri tespit ettiği rapor edilmiştir (62).

### 4.3. Yenidoğan sepsis tanısı için etkili biyobelirteçler

Biyobelirteç, hastalık tanısı hakkında anlamlı bilgiler sağlayan ölçülebilir herhangi bir parametre olarak tanımlanmaktadır. Yenidoğan sepsisi için ideal bir biyobelirteç, kesin enfeksiyonun varlığını (veya yokluğunu) erken aşamada tanımlama yalnızca yüksek derecede doğrulamalı ve aynı zamanda antibiyotik tedavisinin süresini yönlendirmek için de yararlı olmalıdır. Kesin sepsisi olan yenidoğanlarda antibiyotikleri geciktirme riski göz önüne alındığında kullanılacak olan biyobelirteç, saptamayı birkaç saat içinde yapabilmelidir (63).

İdeal tanısal biyobelirteç, yüksek hassasiyet, özgüllük ve pozitif tahmin değeri gibi ortak özellikler sergilemelidir. Biyobelirteç seviyeleri hastalığın seyri sırasında değişir, bu nedenle hastalığı erken teşhis etmeye, hastalığın seyrini izlemeye ve hastalığın etkili tedavisine yardımcı olurlar. Bu belirteçler, doğaları, özgünlükleri ve kökenleri açısından çok çeşitlidir. Seviyeleri, hastalığın ciddiyetinin veya ilerlemesinin göstergesidir (61).

Enfeksiyon sırasında, inflamatuvar yanıtta neden olan proteinlerin veya belirli biyobelirteçlerin seviyesindeki değişiklik, yenidoğan sepsisinin doğru teşhisini kolaylaştırır. Yenidoğanlarda enfeksiyonun uygun nedenini belirlemek için çeşitli biyobelirteçler kullanılmaktadır. Bunlar arasında prokalsitonin (PCT), C reaktif protein (CRP) ve Serum Amiloid A (SAA) sıklıkla kullanılmaktadır. Sağlıklı ve enfekte yenidoğanlarda sıklıkla kullanılan biyobelirteç seviyeleri Tablo 3'de listelenmiştir (64).

### 4.3.1. C-reaktif protein (CRP)

CRP, neonatal sepsisin saptanması için laboratuvar ortamında en yaygın kullanılan biyobelirteçtir. CRP, bir akut faz homopentamer proteindir ve IgG nin Fc bölümünü tanıyan fagositler üzerinde CD32 için bir ligandır. CRP seviyelerinin, enfeksiyonun başlamasından sonra değişmesi 10 ila 12 saat sürer. CRP, %94,8 özgüllük ve %67,1 duyarlılık ile 24-48 saat yarılanma ömrüne sahiptir (73). Bir biyobelirteç olarak CRP'nin, enfeksiyon olmayan koşullarda da yükselmesi, yaşa özgü geçerli referans değerlerin bulunmaması ve doğum ağırlığı ile gebelik yaşının CRP kinetiği üzerindeki etkisi gibi bazı kısıtlayıcılıkları vardır (74).

### 4.3.2. Yüksek-hassasiyetli CRP (hsCRP)

C-reaktif protein, karaciğerde üretilen ve daha sonra bir enflamatuvar yanıt veya doku hasarı sırasında IL-6 tarafından indüklendikten sonra plazmaya salgılanan bir akut faz reaktantıdır. Yarılanma ömrü 24-48 saatir ve tıbbi ortamlarda en sık kullanılan belirteçlerden biridir (75,76). Yüksek hassasiyetli CRP (hsCRP), neonatal sepsis tanısı için standart CRP ile karşılaştırıldığında yüksek hassasiyetli bir ölçümdür. Geleneksel testlere göre daha düşük bir eşik değerine sahiptir, hsCRP <1 mg / L değeri neonatal enfeksiyon için artmış duyarlılığa sahiptir (76).

### 4.3.3. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT), tiroid bezinin parafoliküler C hücreleri tarafından üretilen ve kalsiyum homeostazını korumak için kalsitonine dönüştürülen 116 amino asitli bir proteindir. Aynı zamanda, 24-30 saatlik bir yarılanma ömrü ile inflamasyona yanıt olarak üretilen bir akut faz reaktantıdır. Enflamatuvar bir reaksiyon sırasında, prokalsitoninin, kandaki monositler için bir kemoatraktan görevi gören tiroid bezi dışındaki yerlerde üretildiği bulunmuştur (77,78). PCT, %88,4 özgüllük ve %94,1 duyarlılık sergiler (64).

### 4.3.4. Serum amiloid A (SAA)

SAA, karaciğer tarafından sentezlenen Apo-lipoprotein kategorisine girer ve SAA seviyeleri IL1, IL6 ve TNF  $\alpha$  tarafından kontrol edilir (79). SAA, yaralanma veya enfeksiyona yanıt olarak salgılanır. SAA, %95 özgüllük ve %82 duyarlılık sergiler (64). SAA seviyeleri, konakçının beslenme durumuna ve hepatik fonksiyona bağlı

olduğundan, EOS'ta yalnızca gösterge niteliğinde ölçüm olarak kullanılabilir (80). SAA seviyeleri, neonatal enfeksiyonların erken saptanmasında daha yüksek doğruluğa sahiptir ve yenidoğanlarda mortalite ile ters orantılıdır (81).

#### 4.3.5. Neopterin

Neopterin, guanozin trifosfatın (GTP) katabolik bir ürünüdür. Hücresele bağışıklık sistemi aktivasyonunun bir belirtici olarak hizmet eder. Kan gibi vücut sıvılarındaki neopterin konsantrasyonlarının ölçümü serum, beyin omurilik sıvısı veya idrar, hücresele bağışıklık sisteminin aktivasyonu hakkında bilgi verir (82). Yüksek neopterin seviyeleri ile septisemi arasında yakın bir ilişki vardır. Serumdaki yüksek neopterin konsantrasyonlarının bakteri kaynaklı enfeksiyonların şiddeti için güvenilir bir gösterge olduğu gösterilmiştir (83). Yüksek neopterin seviyelerinin, akut bakteriyel enfeksiyon, inflamatuvar ve malign hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli klinik ortamlarda hücresele bağışıklık sisteminin aktivasyonundan sorumlu erken spesifik ve hassas bir belirteç olduğu gösterilmiştir (84). Neopterin %85 özgülük, %78,09 duyarlılık sergiler (64).

#### 4.3.6. İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6, B hücreleri, T hücreleri ve monositler gibi lenfoid hücreler tarafından üretilen 184 amino asitten oluşan bir sitokindir; fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, mezansiyal hücreler ve çeşitli tümör hücreleri gibi lenfoid olmayan hücreler tarafından üretilir. İmmün yanıtları ve akut faz reaksiyonlarını düzenlediği bilinmektedir ve hematopoezde de rol oynamaktadır (85). Yaklaşık bir saatlik çok kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir ve seviyeleri, antimikrobiyal tedavinin başlamasını takiben 24 saat içinde saptanamaz hale gelir (86,85). Bu, vakaları erken bir aşamada tespit etmek için kullanılabilir (76). %82,6 özgülük, %100 duyarlılık sergiler (64). Kullanımının diğer biyobelirteçlerle birleştirilmesi, neonatal sepsis tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde etkinliğini artırabilir.

#### 4.3.7. İnterlökin-8 (IL-8)

IL-8, nötrofillerin aktivasyonu ve kemotaksisinden sorumludur. Neonatal enfeksiyonun hem tespiti hem de ciddiyeti için gösterge niteliğinde bir ölçüdür. IL-8, %80-91 duyarlılık ve %6-100 özgülük gösterir. IL-8 ve

CRP kombinasyonu, tanısale duyarlılığı %91'e ve özgülüğü %73'e yükseltir (71).

#### 4.3.8. TNF alfa

TNF-alfa, PCT ile benzer tanısale doğruluğa sahiptir. TNF-a, sepsis tanısı için IL6 seviyeleri ile birlikte %60 duyarlılık ve %100 özgülük gösterir (64).

#### 4.3.9. Lipopolisakkarit bağlayıcı protein

Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LPB), epitel hücresi (hepatositler ve kas hücreleri) tarafından sentezlenen bir tür çözünür patern tanıma molekülüdür (87). LPB Gram negatif bakteri türleri tarafından üretilen endotoksinlerle etkileşime girer ve bunları CD14 (presepsin) bağışıklık hücrelerine aktarır. LPB seviyeleri enfeksiyonun 6-8. saatinde yükselir, %77,8 özgülük ve %94,1 duyarlılık sergilemektedir (60).

#### 4.3.10. Presepsin

Çözünebilir CD14 alt tipi (sCD14-ST) olarak da bilinen presepsin, membranöz CD14 ayrılması veya hücre sekresyonu ile üretilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 4-6 saat olan çözünür CD14'ün 13 kDa N-terminal fragmanıdır (88). Sepsisin başlangıcından sonra dolaşımda artan seviyeleri sistemik inflamasyonu gösterebilir (89). Yakın tarihli bir meta-analiz ve sistemik inceleme, presepsinin tek başına neonatal sepsisin yüksek duyarlılık ve özgülükle teşhis edilmesi ve dışlanması için kullanılabileceği sonucuna varmıştır. Tedaviye yanıtı izlemek için CRP ve PCT'den daha iyi performans göstermiştir (90).

#### 4.3.11. Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL)

Lipocalin 2 olarak da bilinen nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, başlangıçta böbrek, kemik iliği, rahim, tükürük bezi, mide, apendiks, kolon, trakea ve yetişkinlerin akciğerleri gibi çeşitli dokularda üretilen bir onkojen olarak tanımlanan 24kDa bir proteindir. Ayrıca nötrofillerin spesifik granüllerinde bulunur ve inflamasyona karşı immün yanıtta yer alır (91). Böbrek tarafından hızla dolaşımdan atılır ve yarı ömrü yaklaşık 10-20 dakikadır. İdrarda artan NGAL'nin seviyeleri akut böbrek hasarının (AKI) bir belirtici olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Ülkemizde, Elmas ve arkadaşları tarafından yürütölen bir çalışma, NGAL'nin tübüler

disfonksiyonu erken tespit etme yeteneğini desteklemektedir. NGAL, kritik hastalığı olan erken doğmuş bebeklerde altta yatan AKI'yi ortaya çıkarabilir ve erken doğum sonrası yaşamda AKI gelişimini öngören erken, hassas, invaziv olmayan ve bağımsız bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (92). NGAL ölçümünün neonatal sepsisin tanısı ve izlenmesinde tek başına ve diğer biyobelirteçlerle birlikte etkinliğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### 4.3.12. Inter-alfa inhibitör proteinler (IaIp)

IaIp, insan plazmasında nispeten yüksek seviyede bulunan yapısal olarak ilişkili bir serin proteaz inhibitörleri grubudur (93). IaIp, tümör invazyonu, hücre dışı matriks konsolidasyonu, inflamasyon ve yara iyileşmesi gibi çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynar ve enfeksiyonlarda önemli bir antiinflamatuvar ve düzenleyici rol oynar (94). Dolaşımdaki IaIp seviyesi, yetişkin ve neonatal sepsiste önemli ölçüde azalmıştır ve toplam IaIp seviyeleri, şiddetli sepsisli yetişkin hastalarda mortalite ile ilişkilidir (95). IaIp, sırasıyla  $\leq 177$  mg / L hassasiyette neonatal sepsis için güvenilir bir tanısal göstergedir ve %89,5 duyarlılığa ve %99 ve özgüllüğe sahiptir (61).

#### 4.3.13. Mannoza bağlayıcı lektin (MBL)

MBL, çeşitli mikroorganizmalara bağlanarak kompleman sisteminin lektin yolunu tetikler, doğuştan gelen bağışıklık savunmasında görev alan bir plazma proteindir. Bu protein opsonizasyona ve gelişmiş fagositoza yol açar. Doğumdaki düşük MBL seviyeleri, artmış EOS riski ile ilişkili bulunmuştur ve bu enfeksiyonların tanımlanmasında kullanılabilir (96). En düşük MBL seviyeleri, özellikle ölenler olmak üzere septik şoktaki yenidoğanlarda tespit edilmiştir. MBL için 0,5 mg / ml sınır değeri neonatal sepsis tanısı için %96,7 duyarlılığa ve %97,1 özgüllüğe sahiptir. MBL seviyelerinin sürekli takibi neonatal sepsisin saptanmasında daha yararlı olabilir (97).

#### 4.3.14. Visfatin

Bir adipokin olan visfatin, lenfositler tarafından salgılanan 52 kDa'lık bir sitokin olan pre-B hücre koloni güçlendirici faktör (PBEF) olarak bilinir. Aynı zamanda, glikoz düşürücü ve insülin taklit eden / hassaslaştırıcı maddeler gibi biyolojik aktiviteye sahiptir. Visfatin,

inflamasyonun önemli bir aracısı gibi görüldüğünden neonatal sepsisin saptanmasında akut faz reaktanları olarak kullanılabilir (98). 10 ng / mL visfatin eşik değeri, neonatal sepsis tanısı için %92 duyarlılık ve %94 özgüllük göstermiştir (99).

#### 4.3.15. Resistin

Resistin, beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan 12.5 kDa'lık bir polipeptittir. Resistin, inflamasyon ve otoimmüniteye neden olabilir (100). 28,1 ng / mL resistin eşik değeri ile yapılan bir başka çalışmada ise EOS tespiti için %90 duyarlılık ve %90,1 özgüllük göstermiştir (101).

#### 4.3.16. Hücre yüzeyi antijenleri

Enfeksiyon, nötrofil CD64 (nCD64), CD11b, CD14 ve insan lökosit antijenleri dahil olmak üzere hücre yüzeyi reseptörlerinin ve hücre yüzeyi markerlerinin yukarı regülasyonu yoluyla hücre yüzey antijenlerinin aktivasyonuna yol açar. Hücre yüzeyi belirteçlerinden, gama immünoglobulinin Fc kısmına bağlanan bir reseptör olan CD64 (FcγRI), en iyi çalışılmış olanıdır ve önemli umut vaat etmiştir. CD64 ekspresyonu, bir enfeksiyonun başlangıcında hızla yükselir ve minimum 24 saat boyunca yüksek kalır ve az miktarda kanda tespit edilebilir. (102,103). CD64 de dahil olmak üzere hücre yüzeyi belirteçlerini tanımlamak, için, genellikle maliyetli laboratuvar ekipmanlarının yanı sıra tüm merkezlerde bulunmayabilecek yüksek eğitimli laboratuvar personeli gerektiren akış sitometri cihazlarına ihtiyaç vardır. (104).

CD64, solunum sıkıntısı sendromu, yenidoğanın geçici takipnesi veya uzamış membran rüptürü gibi diğer klinik durumlardan etkilenmez, ancak CD64 ekspresyonu erken doğmuş bebeklerde zamanında doğan bebeklere göre daha yüksek olabilir (105,106). Stremish ve ark. 749 bebek arasında, CD64'ün EOS için yüksek duyarlılık ve orta düzeyde özgüllük (%100 ve %68) ve daha düşük duyarlılık, ancak LOS için daha iyi özgüllük (%75 ve %77) gösterdiğini bulmuştur (104).

CD11b, adezyon, migrasyon, fagositoz, kemotaksi, hücresel aktivasyon ve sitotoksisiteyi kolaylaştıran bir nötrofil hücre yüzey proteinidir (107,108). Bu integrinin biyobelirteç olarak kullanımı, yüzey ekspresyonundaki hızlı artışla desteklenir (109). Adib ve ark. septik bebeklerde (27-38 hafta), CD11b'nin düşük du-

yarlılık (%75) ancak yüksek özđüllük (%100) gösterdiğini ve CRP ile birleştirildiğinde duyarlılığın %100'e yükseldiğini bildirmişlerdir (110).

## SONUÇ

Bu derlemede EOS ve LOS'ta yer alan etken mikroorganizmalar ve laboratuvar tanısında kullanılacak yöntemler irdelenmiştir. Yenidoğan sepsisinin önlenmesi için, gebelere vajinorektal kolonizasyon tarama programları uygulanabilir. Günümüzde kullanılan tarama programları, son gebelik haftalarında GBS kolonizasyonunun saptanmasına yöneliktir. Bu yaklaşım yenidoğan sepsisinde GBS enfeksiyonlarının azaltılmasına ve önlenmesine olanak sağlarken, EOS'da yer alan diğer patojenlerin saptanmasına yönelik değildir. Tarama programlarının diğer patojenleri de kapsayarak genişletilmesi ve sonrasında tespit edilen mikroorganizmaya yönelik spesifik antibiyotik profilaksisinin uygulanması yenidoğan sepsisini azaltmaya katkı sağlayacaktır. Bu programların yanında, LOS insidansını azaltmak için başta el hijyeni olmak üzere enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması önemlidir. Ayrıca yenidoğan sepsisinin mikrobiyolojik tanısında altın standart kabul edilen kan kültür yöntemlerini optimize etmek veya kültür ve moleküler yöntemlerin kombine kullanımları artırarak ve tanıyı destekleyici duyarlılığı ve özđüllüğü yüksek biyobelirteçlerin kullanılması yaygınlaştırmak yenidoğan sepsisinin doğru tanı ve tedavisine önemli katkı sağlayacaktır.

## Çıkar çatışması ve finansman bildirimini

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

## KAYNAKLAR

- Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Arch Pediatr.* 2018;53(Suppl 1): S88.
- Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr. Opin. in Pediatr.* 2016;28(2):135.
- Seale AC, Blencowe H, Manu AA, Nair H, Bahl R, Qazi SA, et al. Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, South Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(8):731-41.
- Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin.* 2004;51(4):939-59.
- Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3):45-9.
- Rossi P, Botgross R. Report on the expert meeting on neonatal and pediatric sepsis in the Pediatric committee of the European Medicines Agency. EMA London. 2010. EMA/477725.
- Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2010;37(2):421-38.
- Chirico G, Loda C. Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate. *Pediatr. Res.* 2011;3(1):1-5.
- Belushkin A, Yesilkoy F, González-López JJ, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Fàbrega A, et al. Rapid and digital detection of inflammatory biomarkers enabled by a novel portable nanoplasmonic imager. *Small.* 2020;16(3):1906108.
- Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Reichman B, Lerner-Geva L, et al. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(1):38-e1.
- Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA.* 2008;299(17):2056-65.
- Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Burd LI, Gooff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis.* 1983;148(5):802-9
- Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(RR-11):1-22.
- Badri MS, Zawaneh S, Cruz AC, Mantilla G, Baer H, Spellacy WN, et al. Rectal colonization with group B streptococcus: relation to vaginal colonization of pregnant women. *J Infect Dis.* 1977;135(2):308-12.
- Paolucci M, Landini MP, Sambri V. How can the microbiologist help in diagnosing neonatal sepsis? *Int J Pediatr.* 2012;2012:120139.
- Wilkinson HW. CAMP-disk test for presumptive identification of group B streptococci. *J Clin Microbiol.* 1977;6(1):42-5.
- Guerrero C, Martinez J, Menasalvas A, Blazquez R, Rodriguez T, Segovia M. Use of direct latex agglutinati-

- on testing of selective broth in the detection of group B streptococcal carriage in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol.* 2004;23(1):61-2.
18. Roome A, Linardos H, Hadler J. Laboratory Practices for Prenatal Group B Streptococcal Screening and Reporting--Connecticut, Georgia, and Minnesota, 1997-1998. *MMWR.* 1999;48(20):426-8.
  19. Tazi A, Réglier-Poupet H, Dautezac F, Raymond J, Poyart C. Comparative evaluation of Strepto B ID® chromogenic medium and Granada media for the detection of group B streptococcus from vaginal samples of pregnant women. *J Microbiol Meth.* 2008;73(3):263-5.
  20. Samadi R, Stek A, Greenspoon JS. Evaluation of a rapid optical immunoassay-based test for group B streptococcus colonization in intrapartum patients. *J Matern-Fetal Neo M.* 2001;10(3):203-8.
  21. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(3):638-80.
  22. El Shahaway AA, El Maghraby HM, Mohammed HA, Abd Elhady RR, Abdelrhman AA. Diagnostic performance of direct latex agglutination, post-enrichment latex agglutination and culture methods in screening of group B streptococci in late pregnancy: a comparative study. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2583-8.
  23. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Ped.* 2007;119(5):891-6.
  24. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr.* 1996;129(2):275-8.
  25. Greenberg DN, Ascher DP, Yoder BA, Hensley DM, Heiman HS, Keith JF. Sensitivity and specificity of rapid diagnostic tests for detection of group B streptococcal antigen in bacteremic neonates. *J Clin Microbiol.* 1995;33(1):193-8.
  26. Golden SM, Stamilio DM, Faux BM, dela Cruz WP, Shoemaker CT, Blackmon CL, et al. Evaluation of a real-time fluorescent PCR assay for rapid detection of Group B Streptococci in neonatal blood. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;50(1):7-13.
  27. Alos JJ, Lambert T, Courvalin P. Comparison of two molecular methods for tracing nosocomial transmission of *Escherichia coli* K1 in a neonatal unit. *J Clin Microbiol.* 1993;31(7):1704-9.
  28. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Ped.* 2000;105(1):21-6.
  29. Ulanova M, Tsang RS. Invasive *Haemophilus influenzae* disease: changing epidemiology and host-parasite interactions in the 21st century. *Infect Genet Evol.* 2009;9(4):594-605.
  30. Kaneko M, Yamashita R, Suzuki T, Kodama Y, Sameshima H. Early onset nontypable *Haemophilus influenzae* sepsis in a preterm newborn infant. *J Clin Case Rep.* 2014;4(2):392.
  31. Takala AK, Pekkanen E, Eskola J. Neonatal *Haemophilus influenzae* infections. *Arch of Dis In Child.* 1991;66(4 Spec No):437-40.
  32. Schuchat A, Swaminathan B, Broome CV. Epidemiology of human listeriosis. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4(2):169-83.
  33. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J pediatr.* 2013;162(6):1120-4.
  34. Samanta S, Farrer K, Breathnach A, Heath PT. Risk factors for late onset gram-negative infections: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):F15-18.
  35. Downey LC, Smith PB, Benjamin Jr DK. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Hum Dev.* 2010;86(1):7-12.
  36. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Ped.* 2002;110(2):285-91.
  37. D'Angio CT, McGowan KL, Baumgart S, Geme JS, Harris MC. Surface colonization with coagulase-negative staphylococci in premature neonates. *J of pediatr.* 1989;114(6):1029-34.
  38. Adam B, Baillie GS, Douglas LJ. Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol.* 2002;51(4):344-9.
  39. Hemels MA, van den Hoogen CA, Verboon Maciolek MA, Fleer A, Krediet TG. Prevention of neonatal late-onset sepsis associated with the removal of percutaneously inserted central venous catheters in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(4):445-8.
  40. Lassiter HA, Watson SW, Seifring ML, Tanner JE. Complement factor 9 deficiency in serum of human neonates. *J Infect Dis.* 1992;166(1):53-7.
  41. Boo NY, Nordiah AJ, Alfizah H, Nor-Rohaini AH, Lim VKE. Contamination of breast milk obtained by manual expression and breast pumps in mothers of very low

- birth weight infants. *J Hosp Infect.* 2001;49(4):274-81.
42. Parm U, Metsvaht T, Sepp E, Ilmoja ML, Pisarev H, Pauskar M, et al. Mucosal surveillance cultures in predicting Gram-negative late-onset sepsis in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect.* 2011;78(4):327-32.
  43. Arora U, Jaitwani J. *Acinetobacter* spp. - an emerging pathogen in neonatal septicemia in Amritsar. *Indian J Med Microbiol.* 2006;24(1):81.
  44. Corbella X, Montero A, Pujol M, Domínguez MA, Ayats J, Argerich MJ, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol.* 2000;38(11):4086-95.
  45. Roy S, Basu S, Dasgupta S, Singh A, Viswanathan R. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* isolated from blood of neonates with sepsis. *Indian J Med Microbiol.* 2010;28(4):416-7.
  46. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and late infections in newborns: where do we stand? A review. *J Ped Neo.* 2016;57(4):265-73.
  47. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057-98.
  48. Ramirez CB, Cantey JB. Antibiotic resistance in the neonatal intensive care unit. *NeoReviews.* 2019;20(3):e135-e144.
  49. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control.* 2007;35(10):S65-S164.
  50. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):1-vii.
  51. Oberdörfer H, Hübner C, Linder R, Fleßa S. Additional costs for care of patients with multi-resistant pathogens—an analysis from the perspective of a statutory health insurance. *Gesundheitswesen.* 2015;77(11):854-60.
  52. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Ch.* 2010;54(1):109-15.
  53. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Röttingen JA, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet Infect Dis.* 2016;387(10014):168-75.
  54. Mutlu M, Aslan Y, Aktürk Acar F, Kader Ş, Bayramoğlu G, Yılmaz G. Changing trend of microbiologic profile and antibiotic susceptibility of the microorganisms isolated in the neonatal nosocomial sepsis: a 14 years analysis. *J Matern-Fetal Neo M.* 2020;33(21):3658-65.
  55. Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA, Kost SI. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *J Pediatr.* 1996;128(2):190-5.
  56. Wiswell TE, Hachey WE. Multiple site blood cultures in the initial evaluation for neonatal sepsis during the first week of life. *Pediatr Infect Dis J.* 1991;10(5):365-9.
  57. Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, Liss J, Shapiro SL, Bankert DA. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(4):381-5.
  58. Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1994;32(11):2829-31.
  59. Guerti K, Devos H, Ieven MM, Mahieu LM. Time to positivity of neonatal blood cultures: fast and furious? *J Med Microbiol.* 2011;60(4):446-53.
  60. El-Amir MI, El-Feky MA, Elwafa DAA, Abd-Elmawgood EA. Rapid diagnosis of neonatal sepsis by PCR for detection of 16S rRNA gene, while blood culture and PCR results were similar in *E. coli*-predominant EOS cases. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2703-10.
  61. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: an overview. *Microb Pathogenesis.* 2017;107:234-42.
  62. Oeser C, Pond M, Butcher P, Bedford Russell A, Henneke P, Laing K, et al. PCR for the detection of pathogens in neonatal early onset sepsis. *PLoS One.* 2020;15(1):e0226817.
  63. Bhandari V. Effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;3(3):234-45.
  64. Balayan S, Chauhan N, Chandra R, Kuchhal NK, Jain U. Recent advances in developing biosensing based platforms for neonatal sepsis. *Biosens Bioelectron.* 2020;169:112552.
  65. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr.* 1997;86(2):209-12.
  66. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, Giusti MD, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis.* 1998;26(3):664-72.
  67. Arnon S, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfen T. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis. *J Perinatol.* 2007;27(5):297-302.
  68. Behrendt D, Dembinski J, Heep A, Bartmann P. Lipo-

- polysaccharide binding protein in preterm infants. *Arch Dis Child-Fetal*. 2004;89(6):F551-4.
69. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr*. 1996;129(4):574-80.
  70. Fahmey SS, Mostafa N. Pentraxin 3 as a novel diagnostic marker in neonatal sepsis. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019;12(4):437-42.
  71. Boskabadi H, Maamouri G. Serum interleukin 8 level as a diagnostic marker in late neonatal sepsis. *Iran J Pediatr*. 2010;20(1):41-7.
  72. El Nemer FS, Midan DAR, Mohamed AF. Serum neopterin level in early onset neonatal sepsis. *Am J Biosci*. 2015;3(3):80-6.
  73. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25-36.
  74. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):170-8.
  75. Oh SW, Moon JD, Park SY, Jang HJ, Kim JH, Nahm KB, et al. Evaluation of fluorescence hs-CRP immunoassay for point-of-care testing. *Clin Chim Acta*. 2005;356(1-2):172-7.
  76. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern-Fetal Neo M*. 2018;31(12):1646-59.
  77. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):302.
  78. Hendricks-Munoz K, Xu J, Mally P. Biomarkers for neonatal sepsis: recent developments. *Res Rep Neonatol* 2014;157-68.
  79. Yuan H, Huang J, Lv B, Yan W, Hu G, Wang J, et al. Diagnosis value of the serum amyloid A test in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:520294.
  80. Yamada T, Miyake N, Itoh K, Igari J. Further characterization of serum amyloid A4 as a minor acute phase reactant and a possible nutritional marker. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(1):7-10.
  81. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, Lis M, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfin T. The prognostic virtue of inflammatory markers during late-onset sepsis in preterm infants. *J Perinat Med*. 2004;32(2):176-80.
  82. Prasanna JS, Sumadhura C, Karunakar P. Neopterin as a diagnostic biomarker for diagnosis of inflammatory diseases like periodontitis. *J Oral Res Rev*. 2017;9(1):45.
  83. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res*. 2003;52(8):313-21.
  84. Zheng B, Cao KY, Chan CP, Choi JW, Leung W, Leung M, et al. Serum neopterin for early assessment of severity of severe acute respiratory syndrome. *Clin Immunol*. 2005;116(1):18-26.
  85. Huang D, Ying H, Jiang D, Liu F, Tian Y, Du C, et al. Rapid and sensitive detection of interleukin-6 in serum via time-resolved lateral flow immunoassay. *Anal Biochem*. 2020;588:113468.
  86. Meem M, Modak JK, Mortuza R, Morshed M, Islam MS, Saha SK. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J Glob Health*. 2011;1(2):201-9.
  87. Myc A, Buck J, Gonin J, Reynolds B, Hammerling U, Emanuel D. The level of lipopolysaccharide-binding protein is significantly increased in plasma in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997;4(2):113-6.
  88. Mussap M, Puxeddu E, Burrai P, Noto A, Cibecchini F, Testa M, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *J Matern-Fetal Neo M*. 2012;25(sup5):51-3.
  89. Ozdemir AA, Elgormus Y. Diagnostic value of presepsin in detection of early-onset neonatal sepsis. *Am J Perinat*. 2017;34(06):550-6.
  90. Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu GY, Li SF, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. 2018;22(1):1-9.
  91. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997;45(1):17-23.
  92. Elmas AT, Karadag A, Tabel Y, Ozdemir R, Otlu, G. Analysis of urine biomarkers for early determination of acute kidney injury in non-septic and non-asphyxiated critically ill preterm neonates. *J Matern-Fetal Neo M*. 2017;30(3):302-8.
  93. Chaaban H, Singh K, Huang J, Siryaporn E, Lim YP, Padbury JF. The role of inter-alpha inhibitor proteins in the diagnosis of neonatal sepsis. *J Pediatr*. 2009;154(4):620-2.
  94. Fries E, Blom AM. Bikunin—not just a plasma proteinase inhibitor. *Int J Biochem Cell B*. 2000;32(2):125-37.
  95. Lim YP, Bendelja K, Opal SM, Siryaporn E, Hixson DC, Palardy JE. Correlation between mortality and the levels

- of inter-alpha inhibitors in the plasma of patients with severe sepsis. *J Infect Dis.* 2003;188(6):919-26.
96. Frakking FN, Brouwer N, Van Eijkelenburg NK, Merkus MP, Kuijpers TW, Offringa M, et al. Low mannose-binding lectin (MBL) levels in neonates with pneumonia and sepsis. *Clin Exp Immunol.* 2007;150(2):255-62.
97. Wahab Mohamed WA, Saeed MA. Mannose-binding lectin serum levels in neonatal sepsis and septic shock. *J Matern-Fetal Neo M.* 2012;25(4):411-4.
98. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307(5708):426-30.
99. Cekmez F, Canpolat FE, Çetinkaya M, Aydinöz S, Aydemir G, Karademir F, et al. Diagnostic value of resistin and visfatin, in comparison with C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in neonatal sepsis. *Eur Cytokine Netw.* 2011;22(2):113-7.
100. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2011;409(6818):307-12.
101. Gokmen Z, Ozkiraz S, Kulaksizoglu S, Kilicdag H, Ozel D, Ecevit A, et al. Resistin—A novel feature in the diagnosis of sepsis in premature neonates. *Am J Perinat.* 2013;30(06):513-8.
102. Ng PC, Lee CH, Lam CW, et al. Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(2):F119-F126.
103. Dilli D, Oguz ŞS, Dilmen U, Köker MY, Kızılgün M. Predictive values of neutrophil CD64 expression compared with interleukin-6 and C-reactive protein in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal.* 2010;24(6):363-70.
104. Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, Wang C, Renna S, Koval N, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(7):777-81.
105. Fjaertoft G, Håkansson L, Foucard T, Ewald U, Venge P. CD64 (Fcy receptor I) cell surface expression on maturing neutrophils from preterm and term newborn infants. *Acta Paediatr.* 2005;94(3):295-302.
106. Miyake F, Ishii M, Hoshina T, Ichikawa S, Araki S, Kinjo T, et al. Analysis of the physiological variation in neutrophil CD64 expression during the early neonatal period. *Am J Perinat.* 2016;33(14):1377-81.
107. Srinivasan G, Aitken JD, Zhang B, Carvalho FA, Chassaing B, Shashidharamurthy R, et al. Lipocalin 2 deficiency dysregulates iron homeostasis and exacerbates endotoxin-induced sepsis. *J Immunol.* 2012;189(4):1911-9.
108. Zhou H, Liao J, Aloor J, Nie H, Wilson BC, Fessler MB, et al. CD11b/CD18 (Mac-1) is a novel surface receptor for extracellular double-stranded RNA to mediate cellular inflammatory responses. *J Immunol.* 2013;190(1):115-25.
109. Nakstad B, Sonerud T, Solevåg AL. Early detection of neonatal group B streptococcus sepsis and the possible diagnostic utility of IL-6, IL-8, and CD11b in a human umbilical cord blood in vitro model. *Infect Drug Resist.* 2016;9:171-9.
110. Adib M, Ostadi V, Navaei F, Fosoul FS, Oreizi F, Shokouhi R, et al. Evaluation of CD11b expression on peripheral blood neutrophils for early detection of neonatal sepsis. *Iran J Allergy Asthm.* 2007;6(2):93-6.