

YENİDOĞANDA SEPSİS ETKENLERİ VE TEDAVİSİ

Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, BURSA
mkemal@uludag.edu.tr

ÖZET

Yenidoğan sepsisinde etkenler, morbidite ve mortalite sepsisin geliştiği zamana göre değişebilir. Erken başlangıçlı sepsis (EB-YDS) <3 gün (veya <6 gün), geç başlangıçlı sepsis (GB-YDS) ise >72 saat (veya >7 gün) içinde kazanılan sepsis olarak tanımlanır. EB-YDS genellikle vertikal geçişle maternal kaynaklı bakterilere bağlı olarak kazanılır, GB-YDS ise sıklıkla maternal, hastane veya toplum kaynaklıdır.

Escherichia coli ve özellikle grup B streptokok (GBS), EB-YDS'in en sık iki etkenidir. GB-YDS'nde bu iki etken, stafilokoklar (koagülaz negatif stafilokoklar dahil), Listeria monocytogenes, enterokok ve özellikle hastanede yatan yenidoğanlarda Gram negatif etkenler (Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas gibi) en sık görülen ajanlardır.

EB-YDS'nde ampisilin ve gentamisin, alternatif olarak ampisilin ve 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim) verilebilir. Ancak bu kombinasyon rutinde ampisilin ve gentamisinden daha etkin değildir ve rutin kullanımda dirençli suşları daha fazla indükleyebilir. Geç başlangıçlı sepsiste riskli olmayan hastalarda gene ampisilin ve gentamisin kombinasyonu uygundur, stafilokok düşünülen olgularda ampisilin yerine vankomisin verilir veya eklenir. YDS'nde hastane kaynaklı etkenler düşünülüyorsa hastane florası dikkate alınarak uygun antibiyotikler seçilir. Tedavi süresi fokal odak bulunmayan ve tedaviye yanıt veren olgularda 10 gün kadardır.

YDS'li hastanın antibiyotik tedavisinin yanı sıra destek tedavi ve izlemi de son derece önemlidir.

Anahtar sözcükler: tedavi, yenidoğan sepsisi, yenidoğanda sepsis tedavisi

SUMMARY

Etiologic Agents and Therapy in Neonatal Sepsis

Etiology, morbidity and mortality in neonatal sepsis can differ according to the time of sepsis. Early onset neonatal sepsis (EO-NS) is defined for the sepsis acquired < 3 days (or <6 days), and late onset neonatal sepsis (LO-NS) for >3 days (or >7 days). EO-NS is usually acquired maternal vertical transmission and LO-NS is frequently due to maternal, hospital or community acquired agents.

Escherichia coli and especially Group B streptococcus (GBS) are the most frequent agents of EO-NS. LO-NS are frequently caused by these two bacteria, staphylococci (including coagulase negative Staphylococcus), Listeria monocytogenes, enterococcus and especially in hospitalised newborns, other gram negative agents (such as Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas).

In EO-NS, the recommended therapy is ampicillin plus gentamicin, alternatively ampicillin plus 3rd generation cephalosporin (cefotaxime). Ampicillin plus cefotaxime is not more efficient than ampicillin plus gentamicin, and can induce resistance in strains. In initial therapy of LO-NS, ampicillin plus gentamicin combination is also suitable. When considering Staphylococcus, vancomycin is substitutes with ampicillin or added. When considering hospital acquiring infection, broad spectrum agents can be used taking into account susceptibility testing.

The duration of therapy is usually 10 days in newborns without focal infection and responding the therapy.

The supportive management of NS is also very important in addition to antibiotic therapy.

Keywords: neonatal sepsis, therapy in neonatal sepsis

Sepsis yenidoğan bebeklerde nispeten sık görülen, bazen müphem bulgularla seyreden önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yenidoğan sepsis insidansı genelde 1-5/1000

canlı doğum olarak bildirilir; prematüre bebeklerde daha yüksek oranlar varken matür yenidoğanlarda daha düşük (1-2/1000 canlı doğum) bildirilmiştir⁽⁴⁾. Binbeşyüz gramın altındaki

bebeklerde yenidoğan sepsis riski daha da fazla olabilir [grup B streptokok (GBS) riski <1500 gr bebeklerde, >2500 grama göre 7 kat fazla olabilir]⁽²⁷⁾.

Yenidoğan sepsisinde etkenler ve morbidite-mortalite sepsisin geliştiği döneme göre değişebilir. Erken başlangıçlı sepsis yaşamın ilk günlerinde; bazı yazarlara göre <3 günde gelişen sepsis için, bazı yazarla göre <6 gün içinde gelişen GBS ilişkili yenidoğan sepsisi için kullanılır^(2,8). Geç başlangıçlı sepsis ise daha sonra; >3 gün (veya >72 saat) veya >7 gün sonrası için gelişen yenidoğan sepsis için kullanılır. Erken başlangıçlı sepsis genellikle vertikal geçişle (asendan kontamine amniyotik sıvıdan veya annenin genital sisteminde kolonize olan veya enfeksiyona yol açan bakterilere bağlı olarak vajinal doğum sırasında) gelişebilir. Annede koryoamniyotitis varsa yenidoğan sepsis riski artar (% 1-4'e ulaşabilir). Maternal GBS enfeksiyonu, gebelik son haftalarında maternal GBS kolonizasyonu, annenin daha önce GBS yenidoğan sepsisli bir çocuğa sahip olması, erken başlangıçlı GBS sepsis için bir risk faktörüdür.

Geç başlangıçlı sepsis maternal vertikal transmisyonla kazanılabilir; anneden kazanılan bakteriler önce yenidoğanda kolonize olur, daha sonra (günler sonra) yenidoğan enfeksiyonuna yol açar. Geç başlangıçlı sepsis horizontal geçişle (sağlık bakımı sırasında direkt temas veya çevreden bulaş şeklinde) bulaşabilir. Deri ve mukosa bütünlüğünün bozulması invazif uygulamalar (intravasküler kateter gibi) geç başlangıçlı enfeksiyon riskini artırır. Geç başlangıçlı sepsis maternal obstetrik komplikasyonlara bağlı olarak nadiren gelişir. Hipoksi, asidoz, hipotermi gibi metabolik faktörler, ailesel metabolik hastalıklar (galaktozemi gibi; özellikle *Escherichia coli* için bir risk faktörüdür) yenidoğan sepsis risk ve ciddiyetinin artışına yol açar, metabolik olaylar veya hastalıklar ayrıca sepsis klinik tablosuyla karışabilir⁽¹⁴⁾.

ABD'de CDC tarafından GBS aktif sürveyansı 1990'da başlamış olup, gebe kadınların GBS kolonizasyonu açısından tarama ve gereken durumlarda intrapartum antibiyotik profilaksisi (IAP) verilmesiyle, GBS'ye bağlı erken sepsis insidansı 1.8/1000 canlı doğumdan (1990) 2000 yılında 0.5/1000 canlı doğuma, 2008 yılın-

da da 0.28/1000 canlı doğuma düşmüştür⁽³⁷⁾. Ancak IAP GBS'ye bağlı geç başlangıçlı yenidoğan sepsisini etkilememiş, 1990 sonrası oranlar günümüze kadar 0.3-0.4/1000 canlı doğum aralığında devam etmiştir⁽³⁷⁾. Geç başlangıçlı sepsisin yarısından biraz fazlası <37 hafta prematürelerde (medyan 30 hafta) gözlenmiştir^(21,35).

GBS özellikle erken başlangıçlı sepsisin *E.coli* ile birlikte en önemli iki etkeninden biridir. Dokuz farklı GBS serotipi (1a, 1b, II-VIII) tanımlanmış ayrıca serotip IX'un da olduğu düşünülmüştür⁽⁴³⁾. GBS serotipleri, kapsüller polisakkaritleri tarafından belirlenir. GBS yüzey proteinleri (C proteini gibi) ayrıca GBS suş sınıflaması içinde kullanılabilir^(2,43). ABD'de serotip 1a, 1b, 2, 3 ve 5 erken başlangıçlı yenidoğan sepsislerinin % 95'ten fazlasını, geç başlangıçlı sepsislerin % 90'dan fazlasını oluşturur⁽³⁵⁾. Serotip III, özellikle menenjit oluşturmaya meyyleder ve geç başlangıçlı sepsislerin önemli bir bölümünü oluşturur^(16,35). Ülkelere ve bölgelere göre GBS serotip ve yüzey protein farklılıkları GBS aşısının geliştirilme ve kombinasyonunda önemli olabilir.

Erken başlangıçlı GBS sepsislerinde % 80-85 olguda odak bulunamayan sepsis saptanmıştır⁽³⁵⁾. Erken başlangıçlı sepsiste menenjit % 7 oranında gelişir⁽³⁵⁾. Ancak bebekte sıklıkla MSS inflamasyon bulguları olmayabilir, solunum bozuklukları (taşipne, apne gibi) daha sık rastlanabilir^(5,45). Geç başlangıçlı sepsiste de yaklaşık % 65 bakteremide odak saptanmaz^(34,35). Ancak menenjit (% 25-30) ve fokal enfeksiyonlar erken başlangıçlı sepsise göre daha fazla görülür. Geç başlangıçlı sepsiste erken başlangıçlı sepsise göre şok daha az görülür, geç başlangıçlı sepsis menenjitinde MSS enfeksiyonunu destekleyen klinik bulgular (klinik saptanabilir konvülsiyon gibi) daha sık görülür⁽¹³⁾.

GBS ve *E.coli* hem erken hem geç başlangıçlı sepsisin en önemli iki ajanıdır. IAP uygulaması ile erken başlangıçlı sepsiste etken olarak GBS'de % 80'e varan oranlarda azalma olmasına rağmen GBS ve *E.coli* erken başlangıçlı sepsisin yaklaşık 2/3'ünü oluşturmaya devam etmektedir^(9,44,46). IAP aynı zamanda *E.coli*'ye bağlı erken başlangıçlı sepsisi de azaltabilir⁽²³⁾. Yenidoğan sepsisi GBS ve *E.coli* dışında; *Listeria monocytogenes* (özellikle salgınlar sırasında daha sık görü-

lür, erken başlangıçlı sepsisin nadir bir nedenidir)⁽⁴¹⁾, *Staphylococcus aureus* (özellikle geç başlangıçlı sepsisin etkenlerindendir, deri, eklem veya kemik fokal infeksiyonu olan term bebeklerde risk daha fazladır), enterokok prematürelerde daha sık görülür, diğer açıdan sağlıklı miyadında yenidoğanlarda nadirdir, diğer Gram negatif bakteriler (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*; özellikle yenidoğan yoğun bakıma yatan bebeklerde ve geç başlangıçlı sepsis etkenidir), koagülaz negatif stafilkoklar (özellikle prematüreler ve damar kateteri olan bebeklerde sıklıkla nosokomiyal infeksiyon etkenidir, invazif uygulama yapılmayan ve ek riski olmayan sağlıklı miyadında bebeklerde kontaminasyon olabilir) düşünülmelidir.

Yenidoğan sepsisi düşünülen bir bebekte ilk 6 gün içinde idrar kültürü almaya gerek yoktur, ancak >6 günde idrar kültürü (kateter veya suprapubik aspirasyonu ile) sepsis değerlendirilmesinin bir parçası olarak kabul edilir.

Yenidoğan sepsis tanısını kesinleştirmenin en geçerli kanıtı kanda patojen bakteri üremesidir. Kan kültürü venöz, arteriyel veya umlikal arter yoluyla alınabilir. Bir kan kültürünün yenidoğan bebekte bakteremiye saptama oranı yaklaşık % 90'dır^(19,30). Bir kan kültürü volümü genellikle yeterli olabilir. Ancak optimal sonuç için >1 ml olması arzu edilir^(24,30), yüksek düzeyde bakteremide 0.2 ml de yetebilir⁽²⁴⁾. Mümkün olduğu takdirde farklı zamanlarda iki kan kültürü alınması önerilebilir, ancak bu durum tedavide gecikmeye vesile olmamalıdır⁽¹⁴⁾. Çoğu olguda kan kültürü 48 saatte pozitifleşir, bir çalışmada pozitif üremeler; 24 saat, 36 saat, 48 saatte sırasıyla % 77, % 89 ve % 94 pozitifleşmiştir. Yenidoğan sepsisine yol açan sık etkenler (GBS, *E.coli*, *Streptococcus agalactiae*, *L.monocytogenes*, *S.aureus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, enterokoklar, *Morganella*, *Streptococcus pyogenes* gibi) dikkate alındığında ise 24 ve 36. saatlerde % 97 ve % 99 pozitiflik saptanmıştır⁽³⁹⁾. Bu nedenle kültür sonucunu tedaviye yönlendirmek açısından değerlendirilmesi için birçok yazar 48 saatlik inkübasyon süresinin genellikle uygun ve akılcı olduğunu düşünmektedir. Ancak sonuçlar çıkıncaya kadar durumun ciddiyeti nedeniyle ampirik tedaviye klinik tanıya dayanarak başlanır, kültür sonucuna göre

tedavi yönlendirilir. Kültür negatif olgularda tedavi sıklıkla klinik ve laboratuvar değerlendirmeye göre belirlenir. Ampirik antibiyotik seçimi en muhtemel etkenler ve antibiyotik duyarlılıklarına göre belirlenir.

Tedavi

Yenidoğan sepsisli hastanın antibiyotik tedavisinin yanı sıra destek tedavi ve izlemi de son derece önemlidir. Bunlar arasında yeterli beslenme, oksijenasyon, perfüzyonun sağlanması, hipoglisemi ve metabolik asidozun önlenmesi, normal sıvı ve elektrolit dengesinin devamı, ayrıca aspirasyonun önlenmesinin sağlanması sayılabilir. Hastanın klinik durumu ve bazı önemli laboratuvar değerlendirilmesi (kan kültürü, lökosit, periferik yayma, CRP gibi) izlenmelidir.

Sepsis şüphesi olan bir yenidoğanda kan kültürü ve laboratuvar değerlendirmesi yapıldıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisine başlanması uygundur. Ampirik antibiyotik seçiminde dozların belirlenmesinde yenidoğanın yaşı muhtemel etkenler ve duyarlılık durumları ve varsa ek fokal infeksiyon odakları (deri, eklem, kemik infeksiyonu gibi) dikkate alınmalıdır. Erken başlangıçlı sepsiste ampisilin ve gentamisin kombinasyonu (özellikle GBS ve *E.coli* olmak üzere) uygundur. <7 günlük bebeklerde ampisilin (150 mg/kg/doz x 2, 12 saatte bir) ve gentamisin (4 mg/kg/doz günde tek doz) önerilir^(3,38). Tedavi 48 saati geçmeyecekse ve renal fonksiyonlar normale serum gentamisin düzeylerine bakmaya gerek yoktur^(12,38). Sepsis düşünülen yenidoğanlarda veya tedavinin 48 saatten daha uzun verilmesi düşünülen yenidoğanlarda LP yapmak gerekir. Menenjit ekarte edilen ve sepsis nedeniyle tedavi 48 saatten daha fazla sürecek bebeklerde ampisilin (75 mg/kg/doz x 2, 12 saatte bir) verilir. Menenjit olan bebekler veya LP yapılamıyorsa ve tedavi 48 saati geçecekse ampisilin (75 mg/kg/doz x 4, 6 saate bir) verilir. Bu durumlarda gentamisin aynı dozlarda devam edilir. Ancak belli aralıklarla serum düzeyleri izlenir. Ampisilin + gentamisin kombinasyonuna alternatif olarak ampisilin + 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim) verilebilir. Ancak bu kombinasyon rutinde ampisilin + gentamisinden daha etkin değildir ve rutin kul-

lanımda dirençli suşları daha fazla indükleyebilir^(2,15). İngiltere’de bir çalışmada 2006-2008 yıllarında erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinde penisilin + gentamisin kombinasyonunun bütün üreyen bakteriyel izolatların % 94’üne etkili olduğu bildirilmiştir⁽²⁹⁾. İsrail’de yapılmış bir çalışmada 10 yıllık izlemde term ve geç preterm bebeklerin % 90’ında (66/73) erken başlangıçlı sepsis etkenleri ampisilin veya gentamisin veya ampisilin + gentamisine duyarlı bulunmuş ve tedavi ile komplikasyon saptanmamıştır⁽²⁶⁾. Bir başka çalışmada bebeklere sepsis şüphesi ile verilen ampisilin + sefotaksim tedavisinde mortalite (% 4.2), ampisilin + gentamisine göre (% 1.9) bir buçuk kat daha fazla bulunmuş ve eve daha erken gönderilme ihtimali daha düşük saptanmıştır⁽¹¹⁾.

Geç başlangıçlı sepsiste belirgin bir odak olmadan evden gelen (doğum sonrası sorunsuz eve gönderilen ve tekrar yatırılan) bebeklerde direnç riski yüksek değildir. Toplumdan yatırılan >7 günlük bu bebeklere ampisilin (75 mg/kg/doz x 4) + gentamisin (4 mg/kg/doz, günde tek doz) uygundur⁽³⁸⁾. İngiltere’de Galler’de yapılmış bir çalışmada geç başlangıçlı sepsiste üreyen etkenlerin % 96’sının bu şekilde kombinasyona duyarlı olduğu gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Ancak bazı çalışmalarda geç başlangıçlı sepsiste üreyen etkenlerin % 45’e yakınının koagülaz negatif stafilokok olduğu bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Özellikle doğumdan beri hastanede yatan bu tür semptomatik prematür ve matür bebeklerde koagülaz negatif stafilokok bakteremi riski nedeniyle tedaviye ampirik vankomisin eklenmesi uygundur⁽¹⁵⁾. Geç başlangıçlı sepsis olan bebeklerde de menenjit bulguları varsa veya tedavi 48 saatten daha fazla devam edecekse LP yapılmalıdır. Tedavi 48 saati geçecekse ve menenjit ekarte edildiyse ampisilin (75 mg/kg/doz x 2, 12 saatte bir) şeklinde değiştirilir.

Bebek doğumdan beri hastanede yatıyor ve hastanede geç başlangıçlı sepsis geliştirse vankomisin (15 mg/kg/doz x 3, 8 saatte bir) ampisilin yerine verilir.

Menenjit riski var ise ampisilin + gentamisine sefotaksim (50 mg/kg/doz x 3, 8 saatte bir) eklenir. *S.aureus* infeksiyonu şüphesi varsa (yumuşak doku infeksiyonu, deri eklem veya kemik tutulumu varsa) ampisilin yerine vanko-

misin + nafsilin eklenmesi tavsiye edilir^(15,17). İntravasküler kateter infeksiyonu var ise ampirik olarak koagülaz negatif stafilokok, *S.aureus*, Gram negatif bakterilere yönelik vankomisin + gentamisin başlangıçta uygun bir seçenektir. İnfeksiyonun gastrointestinal sistemden kaynaklandığı düşünülüyorsa tedaviye klindamisin ve diğer benzer anaerob tedaviler eklenmelidir. Kültürde GBS ürediyse; GBS penisiline duyarlı olduğu için tek başına penisilin G verilmesi önerilir. *E.coli* üremesi ampisiline duyarlı ve menenjit yoksa tek ampisilinle devam uygundur, 10-14 gün süreyle verilir. Ampisiline dirençli *E.coli*’de, duyarlıysa sefotaksim (tercih edilir) veya gentamisin verilebilir. *L.monocytogenes* için ampisilin + gentamisin tedavisi uygundur, tek ampisilinden daha etkilidir, 10-14 günlük tedavi verilir. *L.monocytogenes*’e sefalosporinler etkili değildir. Stafilokok türlerinde; *S.aureus*’ta vankomisin ve nafsilin kombine veya duyarlıysa tek nafsilin verilebilir. *S.aureus*’ta klindamisin duyarlı olsa bile daha çok bakteriyostatik olduğu için ve BOS’a geçmediği için tercih edilmez. Koagülaz negatif stafilokoklarda vankomisin verilir. Gram negatif basillerde üreyen etkene göre uygun tedavi seçilir, GSBL üreten Gram negatif bakterilerde meropenem önerilir.

Tedavi süresi

Kültür kanıtlı sepsiste genellikle 10 gündür. Kanıtlı sepsisli semptomatik yenidoğanlarda çoğu olgu uygun tedaviyle 24-48 saatte klinik olarak düzelmeye başlar. Total lökosit ve I/T oranı ilk birkaç gün hâlâ anormal olsa bile 72. saate doğru normalleşmeye başlar⁽¹⁸⁾. CRP tedavi etkinliğini değerlendirmede yararlıdır, CRP başlangıçta ilk 24-48 saatte bir miktar artar ve tedaviye bağlı olarak 48-72 saatte sonra azalmaya başlar⁽³⁶⁾. Sepsis şüphesi nedeniyle tedavi başlanan asemptomatik veya minimal şüpheli bulgusu olan bebeklerde 48. saatte negatif kan kültürü öğrenildikten sonra (CRP, lökosit, periferik yaymada sorun yoksa) ampirik antibiyotik tedavisi kesilebilir. Kültür negatif olsa bile klinik sepsis şüphesi devam ediyorsa 10 günlük antibiyotik tedavisi tamamlanabilir. Tedavinin 24-48. saatinde tedavi yanıtını değerlendirmek için kan kültürü almak uygundur, kan kültürünün sterile dönmemesi tedavinin etkili olmadığını

veya başka bir yerde düşünülmemiş bir fokal infeksiyon odağını destekler.

Yenidoğan sepsisinde bazı adjuvan immu-noterapiler değerlendirilmiştir. Bunlar arasında beyaz hücre (lökosit) tranfüzyonları⁽¹⁰⁾, IVIG, granülosit – makrofaj koloni uyaran faktör, pentoksifilin, laktaferrin sayılabilir^(10,25,28,31,40). Ancak bunların hiçbiri rutin olarak önerilmez.

Prognoz: Antibiyotik öncesi dönemde sepsisli yenidoğanların yaklaşık tamamı ölürlerken antibiyotik uygulanmasıyla bu oran günümüzde çok azalmıştır. Değişik serilerde değişik etkenlerde mortalite oranları değişken olabilir, bu hasta grubunun çok heterojen olmasıyla bağlantılıdır. IAP sonrası ve rutin ampirik antibiyotik kullanımıyla GBS yenidoğan sepsis oranı % 5-10 arasında bildirilmektedir. Prematürelerde ve bazı risk faktörlü erken sepsislilerde (<2500 gr GBS erken sepsis, AGS <1500, hipotansiyon, apne, prevral efüzyon gibi) mortalite daha yüksektir⁽³³⁾. Aksine matür bebeklerde mortalite daha düşüktür (erken başlangıçlı hastalıkta % 2-3, geç başlangıçlı sepsiste % 1-2)^(15,33). Erken başlangıçlı *E.coli* sepsisinde mortalite GBS kaynaklı erken sepsise göre biraz daha yüksektir. İspanya’da 1992-2002 yılları arasında erken başlangıçlı *E.coli* sepsisinde term bebeklerde mortalite % 4 bulunmuştur⁽¹⁾. Bir başka çalışmada ABD’de Kaliforniya’da 1997-2001 yıllarında değişik bölgelerde <7 gün bebeklerde *E.coli* erken başlangıçlı sepsisinde genel mortalite % 16 bulunmuş, olguların 2/3’ünden fazlasının prematüre olduğu görülmüştür. Bu çalışmada *E.coli* suşlarının yaklaşık yarısı ampisiline dirençli saptanmıştır. Bir başka çalışmada ortalama gebelik yaşı 35 hafta olan (32-38 hafta) yenidoğan sepsisli bebeklerde ampisilin + gentamisinle ampirik tedavide mortalite % 1.9, ampisilin + sefotaksimle mortalite % 4.2 bulunmuştur⁽¹¹⁾.

Korunma

Bebekleri yenidoğan sepsisinden korumada GBS açısından riskli bebekleri saptama ve gereken durumlarda (annede doküman GBS kolonizasyonu, daha önceden GBS hastalıklı bir çocuk doğurmuş olma, şu anki gebelikte GBS bakteriüri varlığı gibi) anneye koruyucu İPA uygulaması yeni doğacak bebekte erken başlangıçlı GBS sepsisini azaltır. Ancak İAP’nin geç

başlangıçlı GBS sepsisine benzer bir etkisi yoktur. Maternal GBS aşılmasının yenidoğan bebeği GBS infeksiyonundan koruyabileceği öne sürülmüştür; bu konuda çalışmalar devam etmektedir^(6,7,20,22,32,42).

Doğum öncesi ve sonrası uygun hijyenin sağlanmasının ve hastane infeksiyon kontrol önlemlerine titizlikle uyulmasının yenidoğan erken ve geç sepsislerinin önlenmesinde önemi aşıkardır. Sağlık çalışanlarının rutin uygun el hijyeni, GBS infeksiyonunun yayılmasını önlemede en önemli yollardan biridir. GBS infeksiyonu ile yatırılmış bir bebekte standart izolasyon önlemleri uygulanır⁽²⁾. Yenidoğan servisinde GBS salgını olduğunda hasta ve kolonize bebeklere kohort uygulanması ve temas izolasyon önlemleri uygulanması önerilir.

KAYNAKLAR

1. Alarcon A, Peña P, Salas S et al. Neonatal early onset Escherichia coli sepsis: trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(4):295-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200404000-00004>
PMid:15071281
2. American Academy of Pediatrics. Group B Streptococcal Infections, “Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds). Red Book: 2009: Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th”, s.628, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village (2009).
3. Anderson DM, Eichenwald EC, Chan SW et al. Guidelines for Acute Care of the Neonate, 17th ed, s.67, Baylor College of Medicine, Waco, Texas (2009).
4. Bailit JL, Gregory KD, Reddy UM et al. Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age, *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(3):e1-245.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.01.051>
PMid:20207242 PMCID:2888294
5. Baker CJ, Barrett FF, Gordon RC, Yow MD. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants, *J Pediatr* 1973;82(4):724-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(73\)80606-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(73)80606-7)
6. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal anti-

- body deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection, *N Engl J Med* 1976;294(14):753-6.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197604012941404>
PMid:768760
7. Baker CJ, Paoletti LC, Wessels MR et al. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib, *J Infect Dis* 1999; 179(1):142-50.
<http://dx.doi.org/10.1086/314574>
PMid:9841833
8. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis, *Pediatrics* 2008;121(4):689-96.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2171>
PMid:18381532
9. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003, *Pediatrics* 2005;116(3):595-602.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0552>
PMid:16140698
10. Cairo MS. Neutrophil transfusions in the treatment of neonatal sepsis, *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11(2):227-34.
PMid:2665551
11. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death, *Pediatrics* 2006;117(1):67-74.2
12. Edwards MS, Baker CJ. Bacterial infections in the neonate, "Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases" kitabında s.532, Churchill Livingstone, Philadelphia (2002).
13. Edwards MS, Nizet V. Group B streptococcal infections, "Remington JS, Klein JO, Wilson CB et al (eds). Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7th ed" kitabında s.419, Elsevier Saunders, Philadelphia (2011).
14. Edwards MS, Weisman LE, Kaplan SL, Kim MS. Clinical features and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants>. erişim tarihi: 28.02.2012.
15. Edwards MS, Weisman LE, Kaplan SL, Kim MS. Treatment and outcome of sepsis in term and late preterm infants. erişim tarihi: 28.02.2012.
16. Fluegge K, Supper S, Siedler A, Berner R. Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in infants: results from a nationwide active laboratory surveillance study over 2 years in Germany, *Clin Infect Dis* 2005;40(5):760-3.
<http://dx.doi.org/10.1086/427942>
PMid:15714426
17. Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA et al. Community-acquired Staphylococcus aureus infections in term and near-term previously healthy neonates, *Pediatrics* 2006;118(3):874-81.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-0884>
PMid:16950976
18. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate, *Pediatr Clin North Am* 2004;51(4):939-59.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2004.03.009>
PMid:15275982
19. Herbst A, Källén K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates, *Obstet Gynecol* 2007;110(3):612-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000277632.36186.84>
20. Johri AK, Paoletti LC, Glaser P et al. Group B Streptococcus: global incidence and vaccine development, *Nat Rev Microbiol* 2006;4(12):932-42.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1552>
PMid:17088932 PMCID:2742968
21. Jordan HT, Farley MM, Craig A et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis, *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(12):1057-64.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318180b3b9>
PMid:18989238
22. Kasper DL, Paoletti LC, Wessels MR et al. Immune response to type III group B streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine, *J Clin Invest* 1996;98(10):2308-14.
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI119042>
PMid:8941648 PMCID:507681
23. Kuhn P, Dheu C, Bolender C et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics, *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24(5):479-87.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01132.x>
PMid:20670228
24. Kurlat I, Stoll BJ, McGowan JE Jr. Time to positivity for detection of bacteremia in neonates, *J Clin Microbiol* 1989;27(5):1068-71.
PMid:2745679 PMCID:267484
25. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D et al. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline,

- in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo-controlled, double-blind trial, *Crit Care Med* 1999;27(4):807-14.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199904000-00042>
 PMid:10321674
26. Maayan-Metzger A, Barzilai A, Keller N, Kuint J. Are the "good old" antibiotics still appropriate for early-onset neonatal sepsis? A 10 year survey, *Isr Med Assoc J* 2009;11(39):138-42.
 PMid:19544701
 27. Madoff, LC, Kasper, DL. Group B streptococcal infection, "Charles D (ed). *Obstetric and Perinatal Infections*" kitabında s.210, Mosby Year Book, Boston (1993).
 28. Mohan P, Abrams SA. Oral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates, *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007138.
 PMid:19160324
 29. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT et al. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(1):F4-8.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.2009.178483>
 PMid:20584804
 30. Nizet, V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis, "Remington JS, Klein JO, Wilson CB (eds). *Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7th ed*" kitabında s.222, Elsevier Saunders, Philadelphia (2010).
 31. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates, *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001239.
 PMid:14973965
 32. Paoletti LC, Madoff LC, Baker CJ, Sexton DJ, Edwards MS, Baron EL. Vaccines for the prevention of group B streptococcal disease. <http://www.uptodate.com/contents/vaccines-for-the-prevention-of-group-b-streptococcal-disease>. erişim tarihi: 28.02.2012.
 33. Payne, NR, Burke, BA, Day, DL. Correlation of clinical and pathologic findings in early onset neonatal group B streptococcal infection with disease severity and prediction of outcome, *Pediatr Infect Dis* 1998;7(12):836-47.
 34. Peña BM, Harper MB, Fleisher GR. Occult bacteremia with group B streptococci in an outpatient setting, *Pediatrics* 1998;102(1 Pt 1):67-72.
 PMid:9651415
 35. Phares CR, Lynfield R, Farley MM et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005, *JAMA* 2008;299(17):2056-65.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.299.17.2056>
 PMid:18460666
 36. Pourcyrus M, Bada HS, Korones SB et al. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders, *Pediatrics* 1993;92(3):431-5.
 PMid:8361798
 37. Puopolo KM, Baker CJ, Edwards MS, Weisman LE, Torchia MM. Group B streptococcal infection in neonates and young infants. <http://www.uptodate.com/contents/group-b-streptococcal-infection-in-neonates-and-young-infants>. erişim tarihi: 28.02.2012.
 38. Rao SC, Ahmed M, Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates, *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005091.
 PMid:16437518
 39. Sarkar S, Bhagat I, DeCristofaro JD et al. A study of the role of multiple site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis, *J Perinatol* 2006;26(1):18-22.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211410>
 PMid:16292335
 40. Schibler KR, Osborne KA, Leung LY et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor administration to newborn infants with neutropenia and clinical signs of early-onset sepsis, *Pediatrics* 1998;102(1 Pt 1):6-13.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.102.1.6>
 PMid:9651406
 41. Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE et al. Risk factors for invasive, early-onset *Escherichia coli* infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use, *Pediatrics* 2006;118(2):570-6.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-3083>
 PMid:16882809
 42. Schutze MP, Leclerc C, Jolivet M et al. Carrier-induced epitopic suppression, a major issue for future synthetic vaccines, *J Immunol* 1985; 135(4): 2319-22.
 PMid:2411793
 43. Slotved HC, Kong F, Lambertsen L et al. Serotype IX, a proposed new *Streptococcus agalactiae* serotype, *J Clin Microbiol* 2007;45(9):2929-36.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00117-07>
 PMid:17634306 PMCID:2045254
 44. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues,

- Pediatrics* 2011;127(5):817-26.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-2217>
PMid:21518717
45. Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF et al. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment, *J Pediatr* 1992;121(3):428-33.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)81801-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81801-3)
46. Wu JH, Chen CY, Tsao PN et al. Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan, *Pediatr Neonatol* 2009;50(3):88-95.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1875-9572\(09\)60042-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1875-9572(09)60042-5)