

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

**YENİDOĞAN ENFEKSİYONLARI
TANI VE TEDAVİ REHBERİ
2023 GÜNCELLEMESİ**



Prof. Dr. Mehmet Satar

Prof. Dr. Ayşe Engin Arsoy

Prof. Dr. İstemi Han Çelik

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Mehmet Satar
Prof. Dr. Ayşe Engin Arısoy
Prof. Dr. İstemi Han Çelik

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ

Copyright © 2023

Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2023'in her türlü yayın hakkı Türk Neonatoloji Derneği'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, taksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu klinik protokol, uygulayıcıya konusundaki son bilimsel gelişmeleri, kanıtlar doğrultusunda özetleyip sunarak, kolaylık sağlamak amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır. Burada belirtilen bilgi ve önerilerin yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır. Bilimsel verilerle ilgili kanıtların, sürekli gelişme halinde olduğu unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerini içeren bu protokolün, bilimsel verilerle ilgili yeni yeterli kanıtlar doğrultusunda, ileri yıllarda güncellenmesi planlanmaktadır.

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

YENİDOĞAN ENFEKSİYONLARI

TANI VE TEDAVİ REHBERİ

2023 GÜNCELLEMESİ



Prof. Dr. Mehmet Satar

Prof. Dr. Ayşe Engin Arısoy

Prof. Dr. İstemi Han Çelik

Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi, konusundaki son bilimsel gelişmeleri kanıtlar temelinde özetleyip sunarak, uygulayıcıya kolaylık sağlamak amacıyla, öneri niteliğinde yazılmıştır. Burada belirtilen bilgi ve önerilerin yorumlanması ve uygulanması hekimin bireysel sorumluluğundadır.

Bilimsel veri ve kanıtların sürekli geliştiği, değişebildiği unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerini içeren bu kılavuz, bilimsel verilerle ilgili yeni kanıtlar doğrultusunda gelecekte de güncellenebilecektir.

Soru ve önerileriniz için Prof. Dr. Mehmet Satar'a msatar@cu.edu.tr adresinden ulaşabilirsiniz.



İÇİNDEKİLER

Özet	5
Giriş ve Amaç	7
Yenidoğan Enfeksiyonları	9
1. Yenidoğan Sepsisi.....	9
1.1. Epidemiyoloji.....	9
1.2. Tanımlar	9
1.3. Risk Etmenleri.....	10
1.4. Etkenler	10
1.5. Klinik Bulgular	10
1.6. Laboratuvar Bulguları	10
1.7. Klinik Yaklaşım	15
1.8. Antibiyotik Tedavisi	18
1.8.1. Erken Başlangıçlı Sepsis	18
1.8.2. Geç Başlangıçlı Sepsis.....	19
2. Yenidoğan Menenjit	20
2.1. Klinik bulgular ve tanı.....	20
2.2. Tedavi ve Prognoz	21
3. Yenidoğan Pnömonisi	21
4. İdrar Yolu Enfeksiyonu	22
5. Omfalit ve Funisit	23
6. Osteomyelit ve Septik Artrit.....	23
7. Kateter ile İlişkili Enfeksiyonlar.....	23
8. Yenidoğanda Mantar Enfeksiyonu.....	24
9. Yenidoğan Enfeksiyonlarında Destek Tedavisi	25
9.1. İntravenöz İmmünglobulin (IVIG).....	25
9.2. Koloni Stimüle Edici Faktörler (G--CSF, GM--CSF)	25
9.3. Pentoksifilin.....	25
10. Yenidoğanda Mantar Enfeksiyonu Profilaksisi	25
11. Yenidoğan Enfeksiyonlarının Önlenmesi	26
11.1. Doğum Odasında Yapılacaklar.....	26
11.2. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yapılacaklar.....	26
12. Yenidoğan Enfeksiyonlarında Akılcı Antibiyotik Kullanımı.....	26
13. Yenidoğan Enfeksiyonlarında Antibiyotik Dozları	27
Kaynaklar	34

Kısaltmalar

ADDA	Aşırı düşük doğum ağırlıklı
BPD	Bronkopulmoner displazi
CFU	Koloni oluşturan birim (<i>colony forming unit</i>)
CRP	C--reaktif protein
ÇDDA	Çok düşük doğum ağırlıklı
EMR	Erken membran rüptürü
GBS	Grup B streptokok
G--CSF	Granülosit-koloni stimulan faktör
GM--CSF	Granülosit--makrofaj koloni stimulan faktör
İ/T	İmmatür / total nötrofil oranı
İV	İntravenöz
İVİG	İntravenöz immünglobulin
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
LP	Lomber ponksiyon
NEK	Nekrotizan enterokolit
PCT	Prokalsitonin (procalcitonin)
PDA	Patent duktus arteriozus
RDS	Respiratuvar distres sendromu
RSV	Respiratuvar sinsityal virus
SVK	Santral ven kateteri
YYBÜ	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Yenidoğan enfeksiyonları, gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere, yaşamın ilk ayında önemli bir morbidite ve ölüm nedeni olmayı sürdürmektedir. Yenidoğan alanında yaşanan gelişmelere karşın, yenidoğan sepsisinin özgül belirti ve bulgularının olmaması, yenidoğan dönemine ilişkin enfeksiyon dışı klinik tablolarla karışabilmesi ve tanı koyduracak kusursuz bir belirtecin bulunmaması nedeniyle, tanı konularak tedavisinin yapılmasında güçlükler yaşanmaktadır. Tanı konulması için klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Enfeksiyonun varlığını düşündüren belirti ve bulguların olduğu bebeklerde, kültür örnekleri alınır alınmaz belirti ve bulguların başlama zamanı, etkenin edinildiği ortam ve varsa enfeksiyon odağına ilişkin bilgiler temelinde, olası etkenler ya da riskler ile olası antibiyotik duyarlılığına göre ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı ve kültür sonuçları, klinik izlem ve gerektiğinde tekrarlanan laboratuvar tetkikleri ışığında tedavi süreci planlanmalıdır.

Enfeksiyonların önlenmesi öncelikli amaç olmalı, doğum sırası ve sonrasında profilaksi, el yıkama, girişimlerde aseptik tekniklerin kullanılması, invaziv uygulamaların en aza indirilmesi, yenidoğan yoğun bakım ünitesinin uygun tasarımı, izolasyon önlemleri ve özellikle anne sütü kullanımı önemlidir. Tanı ve tedavi protokollerinin kullanımı başarıyı artırmaktadır.

Anahtar sözcükler: Yenidoğan enfeksiyonları, sepsis, menenjit, yenidoğan enfeksiyonları tanı yöntemleri, yenidoğan enfeksiyonları tedavisi

GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında özgül bir etkenin neden olduğu, enfeksiyona ilişkin sistemik belirti ve bulguların saptandığı ve kan kültüründe etkenin üretildiği bir klinik sendromdur. Yenidoğan alanında yaşanan gelişmeler ve bu gelişmelerin uygulanabilirliğinin giderek artmasına karşın, yenidoğan sepsisi düşük ve orta gelirli ülkeler başta olmak üzere, önemli bir morbidite ve ölüm nedeni olmayı sürdürmektedir. Tanının erken konularak hızla tedaviye başlanması gereklidir, ancak sepsise ilişkin özgül bulguların olmaması ve yenidoğan döneminde sık karşılaşılan enfeksiyon dışı klinik durumların benzer belirti ve bulgular göstermesi tanısal güçlükler yaratmaktadır.

Yenidoğan sepsisi tanısını koymak için, özgül klinik bulguların olmamasının yanı sıra, tanı koyduracak kursuz bir belirtecin de bulunmaması nedeniyle, klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Sepsisli bebeklere hızlıca tanı konulması, sepsisi olmayan bebeklere de gereksiz tedavi verilmesi amaçlanmaktadır.

Bu rehberin amacı, ülkemizde yenidoğan sepsisinde tanı, tedavi, kısa ve uzun süreli izlem ve korunmayla ilgili güncel ve kanıta dayalı tıbbi bilimsel veriler temel alınarak ortak ve standart bir görüş ve bakım birliği oluşturulmasıdır.

YENİDOĞAN ENFEKSİYONLARI

1. Yenidoğan Sepsisi

1.1. Epidemiyoloji

Yenidoğan sepsisinin görülme sıklığı, ülke, bölge, toplum ve hastaneler arasında farklılıklar gösterir, aynı hastanede bile zamanla değişiklikler görülebilir. Yüksek gelirli ülkelerde daha düşük olmak üzere, yenidoğan sepsisi görülme sıklığı 1.000 canlı doğumda 1,0-8,1 arasında bildirilmektedir [1]. Bir sistematik derleme ve metaanalizde dünya genelinde yenidoğan sepsisinin öngörülme sıklığı 1.000 canlı doğumda 22 (yıllık 3 milyon olgu) olarak hesaplanmıştır [2]. Görülme sıklığı, term bebeklerde 1.000 canlı doğumda 1-2, geç preterm bebeklerde 4,3-6,3 iken, 25 gebelik haftasının (GH) altında 41'e kadar artmaktadır [3, 4].

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erken başlangıçlı sepsis görülme sıklığı her 1.000 canlı doğumda 0,8 olarak bildirilirken, doğum ağırlığı ve GH azaldıkça görülme sıklığı artmaktadır. Gebelik haftasına göre erken başlangıçlı sepsis görülme sıklığı, sırasıyla, ≥ 37 , 34-36, < 34 , < 29 ve 22-24 GH'de her 1.000 canlı doğumda 0,5, 1, 6, 20 ve 32 iken, doğum ağırlığı 2.500 gramın üstünde 0,57, 401-1.500 gram arasında 10,96 olarak bildirilmiştir [5-7]. Başka bir çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatırılan her 1.000 hastanın 6,8'inde erken başlangıçlı sepsis saptanmıştır [8].

Özellikle prematüre bebeklerde sıklıkla karşılaşılan geç başlangıçlı sepsis görülme sıklığı, GH dikkate alınır < 25 , 25-28, > 28 ve ≥ 37 GH'de %41, %21, %10 ve %1-2 iken, doğum ağırlığına göre, 501-750 gram arasında %43, 751-1.500 gram arasında %7-28 ve 2.500 gramın üstünde %1,6 olarak bildirilmiştir [4, 9-11].

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle ölüm oranı son yıllarda %30-40'lardan %5--10'lara inmesine karşın, yenidoğan sepsisi halen önemli bir morbidite ve ölüm nedenidir [12, 13]. Yenidoğan sepsisinde ölüm oranı, anne ve bebek izlemine, tanı ve tedavi olanaklarına bağlı olarak ülkeden ülkeye değişmektedir. Genelde %5--10 olan ölüm, erken başlangıçlı sepsiste bazı ülkelerde %60'a kadar çıkmaktadır [14]. Ülkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada 2010 yılında geç sepsis bağlı ölüm oranı %22,4 olarak bildirilirken, 2016-2019 yıllarına ait verilere göre sepsise bağlı ölüm oranı %7-39 arasında bildirilmiştir [15-17].

1.2. Tanımlar

Kanıtlanmış sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsisle uyumlu olduğu ve etkenin saptandığı klinik durum

Klinik sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsisle uyumlu olduğu, ancak etkenin saptanamadığı klinik durum

Erken -başlangıçlı- sepsis: Yaşamın ilk 3 gününde (< 72 saat) saptanan sepsis

Geç -başlangıçlı- sepsis: Yaşamın 4-30. günlerinde gelişen sepsis

Çok geç -başlangıçlı- sepsis: Yaşamın 30. gününden taburcu olana kadar geçen sürede tanı konulan sepsis

1.3. Risk Etmenleri

Sepsis görülme sıklığı prematüre bebeklerde term bebeklerden 3-10 kat daha yüksektir.

Erken membran rüptürü (EMR; ≥ 18 saat) ve intraamniyotik enfeksiyon varlığında erken başlangıçlı sepsis riski 10 kat kadar artar [18]. İntraamniyotik enfeksiyon, özellikle prematüre bebeklerde, doğum eyleminin başlaması ve erken başlangıçlı sepsis için önemli bir risk etmenidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde annede *Streptococcus agalactiae* (grup B streptokok; GBS) kolonizasyonu (rektal, vajinal) %15-40 arasında bildirilirken, ülkemizde %2,0-10,6 arasında saptanmıştır [19-21].

Fetal distress, mekonyum boyalı amniyon sıvısı, düşük APGAR skoru ve canlandırma, çoğul gebelik, erken başlangıçlı sepsis, sık kan alınması, entübasyon, mekanik ventilasyon, kateter ya da sonda takılması gibi invaziv girişimler, yetersiz anne sütü, uzun süre parenteral beslenme, mide asiditesinin azaltılması, cerrahi girişim gereksinimi özellikle geç başlangıçlı sepsis risk etmenleri arasındadır [22].

1.4. Etkenler

Erken başlangıçlı sepsiste en sık rastlanan etkenler GBS ve *Escherichia coli*'dir. Olguların yaklaşık %40'ında GBS, %25'inde *E. coli* etken olarak bildirilmektedir [22, 23]. Daha az sıklıkla *Listeria monocytogenes*, diğer gram-negatif enterik çomaklar ve stafilokok türleri izole edilmektedir. Term ve geç preterm bebeklerde GBS (%40-45) ve *E. coli* (%10-15), preterm bebeklerde *E. coli* (%50) ve GBS (%20) en sık rastlanan etkenlerdir [7, 24, 25]. Grup B streptokok için ABD'de rutin olarak tarama ve intrapartum antibiyotik profilaksisi başlandıktan sonra GBS sıklığı azalmıştır ve bazı çalışmalarda özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; <1.500 g) bebeklerde *E. coli* görülme sıklığında artış bildirilmektedir [26, 27].

Geç başlangıçlı sepsiste en sık rastlanan etkenler, yüksek gelirli ülkelerde başta *Staphylococcus epidermidis* olmak üzere koagülaz negatif stafilokok (KNS) türleri en sık (%53,2-77,9) görülen etkenlerken, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* türleri gibi gram-negatif çomakların, düşük ve orta gelirli ülkelerde başta olmak üzere, ön sırada olduğu ülke ve merkezler vardır [9, 28, 29]. *Staphylococcus aureus* ve kandida türleri diğer etkenler arasındadır.

1.5. Klinik Bulgular

Yenidoğan sepsisine ilişkin klinik bulgular çok silik olabilirken, septik şok gibi ağır klinik durumlarla da karşılaşılabilir. Erken başlangıçlı sepsiste belirti ve bulgular bebeklerin çoğunda ilk 24 saat, hemen hepsinde (%90) ilk 48 saat içinde ortaya çıkar (**Tablo 1**). Erken başlangıçlı sepsiste genellikle birden çok organ ya da sistem tutulumu görülür. Geç sepsiste tutulum çok sistemli ya da pnömoni, artrit, osteomyelit gibi tek odaklı olabilir (**Tablo 2**).

Ayırıcı tanıda, yenidoğanın geçici takipnesi, apne, mekonyum aspirasyonu, aspirasyon pnömonisi, respiratuvar distress sendromu (RDS), patent duktus arteriosus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), ventrikül içi kanama, konjenital kalp hastalıkları, hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik sorunlar ve doğumsal metabolik hastalıklar gibi yenidoğan dönemine özgü sorunlar düşünülmelidir.

1.6. Laboratuvar Bulguları

Sepsiste altın standart tanı yöntemi kan kültüründe etkenin üretilmesidir. Sepsis tanısını birkaç saat içinde koydurabilecek, duyarlık ve özgüllüğü yüksek bir test yoktur. Birden çok testin birlikte kullanılması tanıda yardımcıdır [30].

Tablo 1. Yenidoğan sepsisinde klinik bulgular

Genel bulgular	İyi görünmeyen bebek, hipoaktivite, huzursuzluk, beslenme güçlüğü, emmeme, dolaşım bozukluğu, ödem, ısı düzensizliği
Solunum sistemi	Apne, inleme, solunum sayısının artması, burun kanadı solunumu, çekilme, siyanoz, mekanik ventilasyon ihtiyacı
Dolaşım sistemi	Taşikardi ya da bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolum süresinde uzama
Sindirim sistemi	Beslenme intoleransı, gastrik rezidü, kusma, distansiyon, karında renk değişikliği, ishal, sarılık, hepatomegali
Kan sistemi	Peteşi, purpura, kanama
Merkezi sinir sistemi	Huzursuzluk, uykuya eğilim, bilinçte bozulma, tonus azalması, apne, nöbet, ensefalopati
Deri bulguları	Kutis marmoratus, sklerema, sarılık, püstül, apse, omfalit,

Tablo 2. Yenidoğan sepsisinin özellikleri

	Erken başlangıçlı yenidoğan sepsis Yaşamın ilk 3 günü	Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi 4-30.gün	Çok geç başlangıçlı Yenidoğan sepsisi
Risk etmenleri	Sıklıkla var	Genellikle yok	Değişken
Geçiş yolu	Vertikal, genellikle anne genital kanalından	Vertikal ya da postnatal çevreden	Çevreden
Klinik özellikler	Fulminan seyirli, Çoklu organ tutulumlu	Sinsi ya da akut, Fokal enfeksiyon, Menenjit sık	Sinsi
Ölüm	% 5-20	% 5	Düşük
Etkenler	GBS <i>E. Coli</i> Viridan streptokoklar Enterokoklar Koagülaz negatif stafilocok <i>S. aureus</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Klebsiella</i>	Koagülaz negatif stafilocok <i>S. aureus</i> <i>Candida</i> <i>E. coli</i> Enterokoklar <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i> GBS <i>L. monocytogenes</i>	Koagülaz negatif stafilocok <i>S. aureus</i> <i>Candida</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i>

1.6.1. Kan Kültürü

Kan kültüründe etken üremesinin büyük çoğunluğu (%90) 48 saat içinde olur. Kan kültürünün duyarlılığı %50--80'dir [31]. Kan kültüründe üreme olması sepsis tanısını koydurur, olmaması sepsisi tanı dışı bırakmaz. Kültürde üreme olmaması, alınan kan miktarının az olması (<1 ml), kültür örneğinin antibiyotik başlandıktan sonra alınması, annenin antibiyotik kullanması, kandaki bakteri yoğunluğunun düşüklüğü (<4 CFU/ml) ve aralıklı ve kısa süreli bakteremiye bağlı olabilir. Deri florası ya da birden çok etkenin üremesi saptandığında bulaş (kontaminasyon) akla gelmelidir. Anaerobik kültür kullanımının yararını gösteren çalışmalar olsa da rutin kullanım önerilmemektedir [30]. Polimeraz zincir tepkimesi (PZT) gibi, kan kültüründe üremenin saptanmasını izleyen saatler içinde etkenin belirlenebildiği moleküler yöntemler de giderek yaygınlaşmaktadır [30].

1.6.2. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Kültürü

Sepsis belirti ve bulguları nedeniyle antibiyotik başlanan, menenjit belirti ve bulguları olsun ya da olmasın, her bebekte ve erken başlangıçlı sepsis riski yüksek olan bebeklerde, tedavi öncesinde, lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır [25]. Ayrıca, daha önce LP yapılmamış ama kan kültüründe üreme olan ve antibiyotik tedavisine karşın klinik durumu kötüleşen bebeklerde de LP yapılması düşünülmelidir [25].

Risk etmeni nedeniyle doğumdan sonra antibiyotik tedavisi başlanan, sepsis belirtisi olmayan, genel durumu LP yapılmasına uygun olmayan, trombositopenisi olan, LP yapılacak bölgede deri bütünlüğü bozuk olan ve meningomyelose kesesi bulunan bebeklere LP yapılması önerilmemektedir. Bu bebeklerde antibiyotik tedavisine başlanması geciktirilmemelidir.

1.6.3. İdrar Kültürü

Erken başlangıçlı sepsisli bebeklerde, idrar kültüründe üreme oranı düşük olduğundan, rutin olarak idrar kültürü yapılması önerilmez. Geç başlangıçlı sepsiste, idrar yolu enfeksiyonu daha sık görüldüğü için üretra kateterizasyonu ya da suprapubik mesane aspirasyonu ile idrar kültürü örneği alınmalıdır [32].

1.6.4. Trakea Aspiratı Kültürü

Trakea aspiratı kültürü entübasyondan hemen sonra alındığında değeri daha çoktur. Ventilatörle ilişkili pnömoni düşünülen ya da salgı miktarı ve özelliğinde değişiklik olan hastalarda trakea aspiratı kültürü yapılması önerilir. Ancak trakea kolonizasyonunu gösteren sonuçlar alınabileceği akılda tutulmalıdır. Trakea aspiratı kültüründe, kan kültüründe üreyen etken saptanabilirken, kan kültüründe üreme olmayan hastalarda trakea aspiratı kültüründe üreme olabilir. Trakea aspiratı kültürünün tanısal değeri düşüktür [1].

1.6.5. Beyaz Küre Sayımı

Beyaz küre sayısının sepsis için pozitif belirleyici değeri çok azdır. Beyaz küre sayısı, kanıtlanmış sepsis olgularının %50'sinde normal değer aralığında olabilir [33].

Annedeki ateş, hipertansiyon, preeklampsi, plasental yetmezlik, uzamış membran rüptürü, doğum şekli, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, intraventriküler kanama, pnömotoraks, hemolitik hastalık, retikülositoz, nöbet ve uzamış ağlama lökosit ve nötrofil sayısında değişikliğe neden olabilir. Beyaz küre sayısı ilk 24 saatte 6.000--30.000/mm³, daha sonra 5.000--20.000/mm³tür.

Yenidoğan sepsisi tanısını koymada nötropeni (<1.000/mm³) varlığı, nötrofil sayısı artışından (>10.000/mm³) daha değerlidir, yüksek özgüllüğe sahiptir [34]. Gebelik haftası ve postnatal yaşa göre nötrofil sayısı değişimi **Tablo 3**'te görülmektedir [35].

Tablo 3. Gestasyon haftası ve postnatal yaşa göre nötrofil sayısı

	Doğumda	6-8 saat sonra
>36 hafta	3500/mm ³	7500/mm ³
28 – 36 hafta	1000/mm ³	1500/mm ³
<28 hafta	500/mm ³	1000/mm ³

İmmatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı (İ/T oranı) yenidoğan sepsisi için en duyarlı göstergedir. İ/T oranının özellikle negatif öngörüselle doğruluğu yüksektir; oran normale, enfeksiyonun olmama olasılığı çok yüksektir. Normal İ/T oranı doğumda 0,16 iken, 60. saatte 0,12'ye düşer; >0,2 olması yenidoğan sepsisi için anlamlıdır [35].

Nötrofil/lenfosit (>1,24), platelet/lenfosit (>57,7) oranları, eritrosit dağılım hacmi (>16,3), nötrofil hacmi (>157 arbitrary ünite) ve delta nötrofil indeksi (>4,6) gibi tam kan sayımından elde edilen parametrelerin yenidoğan sepsisi tanısında yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [30]

1.6.6. Trombosit sayımı

Düşük trombosit sayısı sepsisin özgül olmayan geç belirteçidir. Bakteri enfeksiyonu olan bebeklerin %50'sinde trombosit sayısı 100.000/mm³'ün altındadır [36]. Yenidoğan sepsisinde ortalama trombosit hacminde artış saptanmıştır (>8,6 fl) [37].

1.6.7. C--Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein, enfeksiyon başlangıcından 10-12 saat sonra ölçülür düzeye erişir ve 36-48 saatte en yüksek düzeye ulaşır [38]. Serum yarılanma ömrü 24-48 saattir. Tedaviye yanıt olarak 5--10 günde normale iner ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılır. Yenidoğanda normal düzeyi 1 mg/dl'nin altındadır. Annede ateş, EMR, zor doğum, mekonyum aspirasyonu, perinatal asfiksi, pnömotoraks, kafa içi kanama, geçirilmiş cerrahi, steroid kullanımı ve aşı uygulaması gibi durumlarda CRP düzeyi yükselebilir [39].

Enfeksiyon tanısında, 12--24 saat aralıklı ölçümlerde CRP artışının görülmesi yardımcıdır [40]. Tekrarlayan ölçümlerde anormal CRP değerlerinin olması, antibiyotik tedavisini değiştirmek ve genişletmek için tek başına kullanılmamalıdır. Normal CRP değerlerinin erken sepsis için negatif öngörüselle değeri %99,7'dir. Art arda bakılan CRP düzeylerinin normal kalması sepsis tanısını dışlatır.

1.6.8. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin düzeyi (ortalama 1,5-2,5 ng/ml) doğum sonrası 24. saatte kanda en yüksek değerine ulaşır, 48-72. saatte 0,5 ng/ml'nin altına düşer. Endotoksinle karşılaşma sonrasında, prokalsitonin 2-4 saat içinde yükselmeye başlar, 6-8. saatte en yüksek düzeye ulaşır ve en az 24 saat o düzeyde kalır. Prokalsitonin düzeyindeki artış sepsisin ağırlığıyla ilişkilidir. Prokalsitonin düzeyinin doğum sonrası 72. saatten sonra 2,5 ng/ml'den yüksek olması enfeksiyon varlığını düşündürmelidir [41]. Prokalsitonin düzeyinin doğum sonrasında artması ve preeklampsi, intraamniyotik enfeksiyon, perinatal asfiksi, kafa içi kanama ve hipokside de artabilmesi tanısal kullanımını sınırlamaktadır. Artmış PCT düzeyi ölçümleri enfeksiyon tanısını koyma ve tedavi süresine karar verme açısından yardımcı olabilir [42]. Sepsis şüphesi ile antibiyotik başlanan bebeklerde 36. saatte CRP 1,6 mg/dl, PCT 2,7 ng/ml'den düşük olmasının kanıtlanmış sepsis olmadığını göstermede duyarlılığı %100 olarak bildirilmiştir [43].

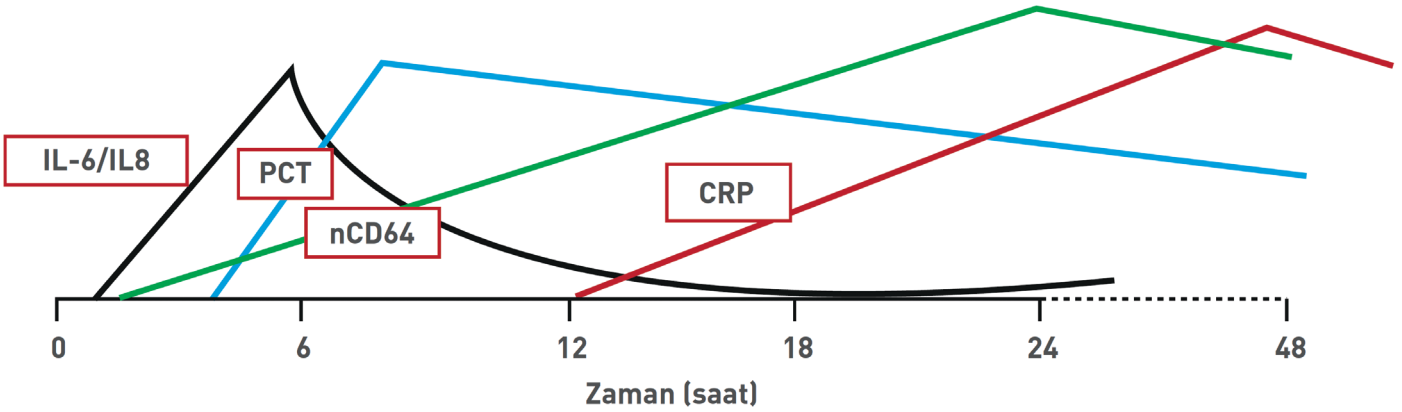
1.6.9. İnterlökin--6 (IL--6)

İnterlökin-6 bakteri yapılarıyla karşılaşma sonrasında hızla, CRP'den önce yükselir, antibiyotik tedavisine başlanıp inflamatuvar yanıt azaldıkça da yine hızla, genellikle 24 saatte normale döner. İnterlökin-6 yüksek negatif öngörüselle doğruluğa sahiptir; eşik değeri 18-300 pg/ml aralığında bildirilmiştir [44]. İnterlökin-6'nın CRP ve prokalsitonin ile birlikte kullanımı enfeksiyon tanısını güçlendirir.

İnterlökinlerden IL-8 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ile serum amiloid A, proadrenomedüllin gibi akut evre reaktanları, CD64 ve CD11b gibi yüzey adezyon molekülleri ve adipositokinler, yenidoğan sepsisi için diğer tanısal yöntemler arasındadır [40]. **Şekil 1**'de IL-6-8, CRP, PCT ve CD64'ün zamansal değişimleri görülmektedir [45].

Kütle spektrofotometrisi, izoelektrik odaklanma gibi ileri teknoloji yöntemler temelinde, metabolomik, proteomik gibi uygulamalarla, tanıda inflamasyon sonucu ortaya çıkan ürünler kullanılabilir, genomik değerlendirme sepsis riski, tedavi yanıtı ve prognoz için yardımcı olabilir [30]. Kalp hızı değişkenliği ve geçici deselerasyonların henüz sepsisin klinik bulguları ortaya çıkmadan önce, erken tanıda yararlı olduğunu gösteren çalışmaların sonucunda, vital bulgular ve laboratuvar belirteçlerindeki değişimleri kullanan makine öğrenmesi yöntemi sepsis tanısı ve prognoz öngörüsü için umut vericidir [46, 47].

Erken başlangıçlı sepsis öngörüsü için görülme sıklığı, GH, EMR ve intrapartum antibiyotik profilaksisi bilgilerini kullanarak olasılık hesabı yapan uygulamalar geliştirilmiştir [48, 49].



Şekil 1. İL-6, İL-8, CRP, PCT ve nCD64'ün sepsis başlangıcında itibaren zamansal değişimleri

Klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte kullanıldığı Töllner, Avrupa Tıp Kurumu (European Medicines Agency; EMA) gibi değerlendirme çizelgeleri, yenidoğan sepsisine tanısal yaklaşım için yaygınca kullanılmaktadır (**Tablo 4**). Ülkemizden yapılan bir çalışmada EMA değerlendirme çizelgesinin yararının kısıtlı olduğu ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir [50].

1.7. Klinik Yaklaşım

Sepsis için başlıca risk etmenlerinden olan intraamniyotik enfeksiyon, GBS için intrapartum antibiyotik profilaksisi, prematürel ve EMR varlığına göre izlem, tanı ve tedavi için değişik yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bunlar arasında kategorik risk değerlendirmesi, skora sistemleri (Kaiser Permanente) ve yakın gözlemsel yaklaşım bulunmaktadır [24, 25]. Erken sepsis için risk etmeni olan belirtisiz bebeklere yaklaşım **Şekil 3**'te görülmektedir.

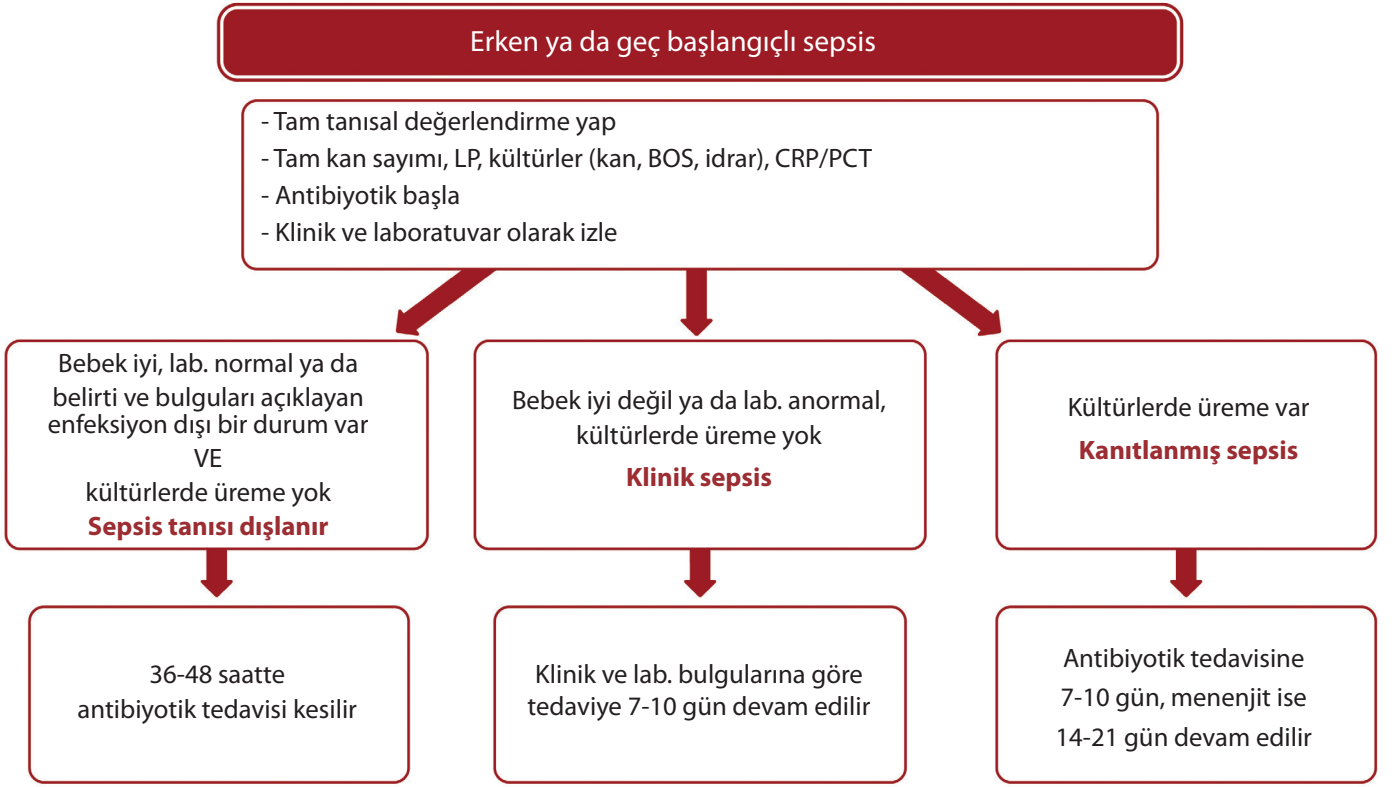
Antibiyotik başlanan bir bebekte lökosit sayısı, nötrofil sayısı, İ/T oranı, LP, CRP ve PCT değerlendirmeleri normale, 24 saatlik izlemde sepsis düşündürülen belirti ve bulgular yatışıyorsa, tekrarlanan akut evre reaktantları normal değerlerdeyse ya da izlemde belirti ve bulguları açıklayacak enfeksiyon dışı bir durum bulunmuşsa ve kültürlerde üreme yoksa, sepsis olasılığı düşüktür. Bu bebekte başlanmış olan antibiyotik tedavisine 36-48 saatin sonunda son verilir. Öte yandan, klinik ve laboratuvar seyir sepsisle uyumlu ya da kültürlerde üreme varsa, antibiyotik tedavisi 7--10 güne, menenjit de varsa 14--21 güne tamamlanır (**Şekil 4**).

ÖNERİLER

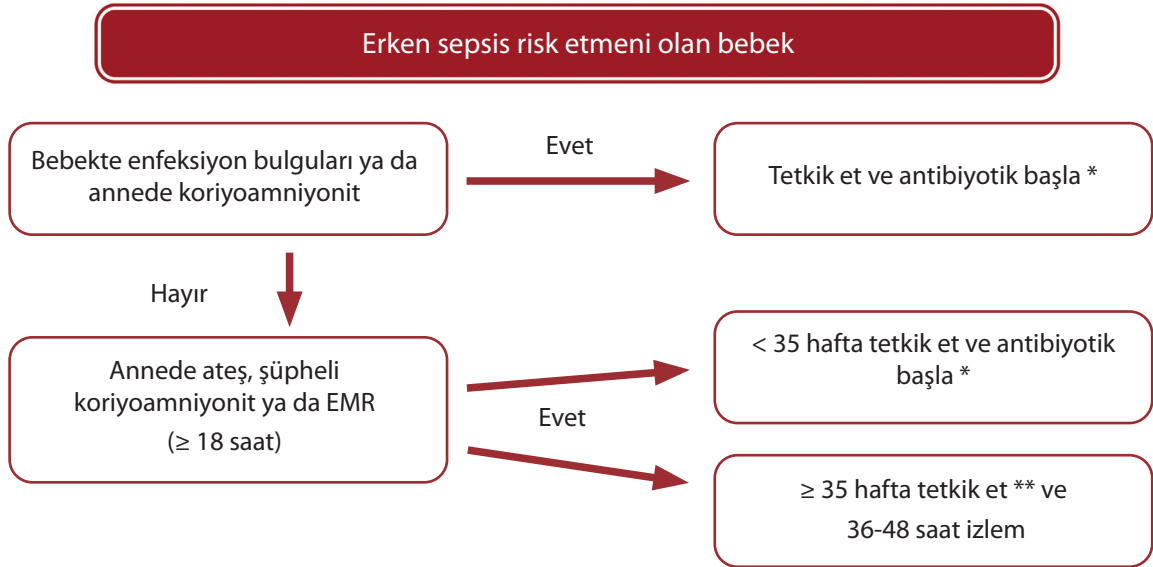
Belirti ve bulguları nedeniyle sepsis olasılığıyla değerlendirilen bir yenidoğanda, tam kan sayımı, periferik yayma, CRP, PCT, kan kültürü istenmeli, LP yapılarak BOS örnekleri hücre sayımı, biyokimya incelemesi ve kültür için gönderilmelidir (**Şekil 2**). Geç başlangıçlı sepsis söz konusuysa idrar kültürü de alınmalıdır. Solunum sıkıntısı varsa akciğer filmi çekilmeli ve antibiyotik tedavisi gecikmeden başlatılmalıdır. Lökopeni, nötropeni, İ/T nötrofil $>0,2$, CRP $>1,0$ mg/dl, PCT $>2,5$ ng/ml, trombosit sayısı $<100.000/mm^3$ olması sepsis tanısı için anlamlıdır.

Tablo 4. EMA sepsis skorlaması

EMA Sepsis Skorlaması	
Klinik Bulgular	
Vücut ısı: >38,5 °C veya < 36 °C'den az olması veya ısı düzensizliği	Solunumsal: Apne, takipne Artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği İdrar <1 ml/kg/s Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon	Gastrointestinal: Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon
Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi Sklerem	Non-spesifik: İrritabilite Letarji Hipotonisite
Laboratuvar Bulguları	
Lökosit sayısı: <4000 mm ³ veya >20.000 mm ³	
İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0,2	
Trombosit sayısı: <100.000 mm ³	
CRP >15mg/L (1,5 mg/dL) veya prokalsitonin ≥ 2 ng/mL	
Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dl veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (< 45 mg/dL veya 2,5 mMol/L)	
Metabolik asidoz: Baz açığı > - 10 mEq/L veya serum laktat > 2 mMol/L	
6 klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir.	
<i>European Medicines Agency (EMA), Report on the Expert Meeting on Neonatal and Pediatric Sepsis, 2010</i>	



Şekil 2. Sepsis için klinik belirtisi olan bebeğe yaklaşım (erken ya da geç başlangıçlı sepsis için).

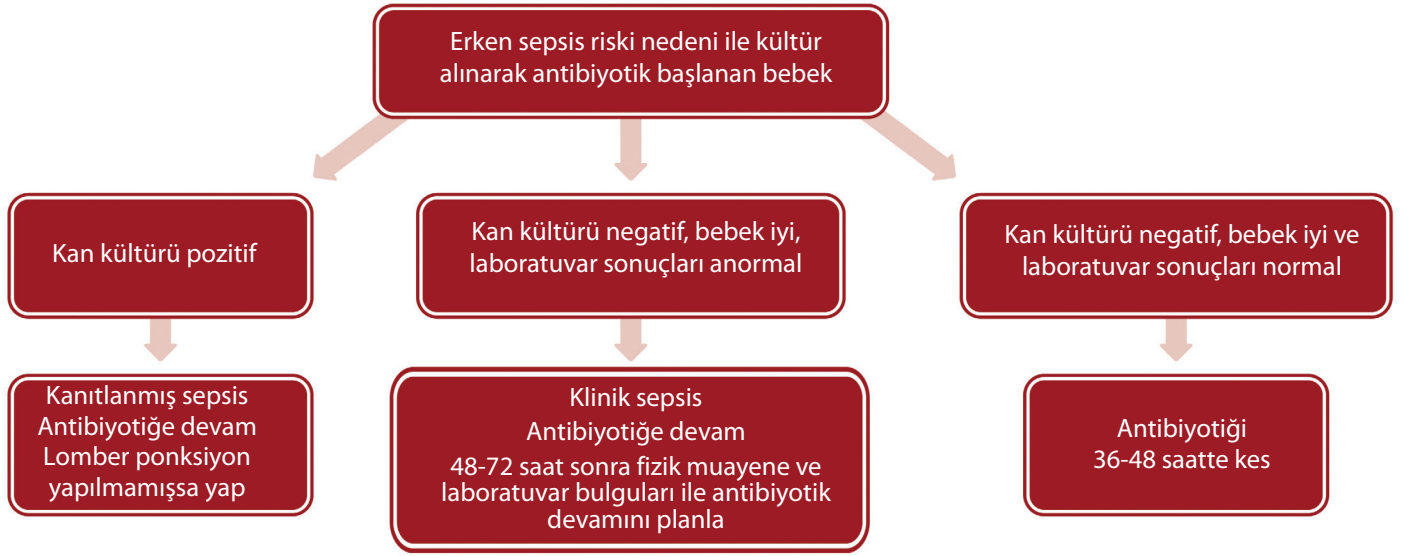


Şekil 3. Erken sepsis risk etmeni bulunan bebeğe yaklaşım

*Sekil 4'e bakın

** İyi görünen, 2-3 saatte bir değerlendirilebilen, 36-48 saat izlenebilen bebeklerde tetkik alınmasına izlemdeki klinik ve fizik muayene bulgularına göre karar verilmelidir

Tetkik: Doğumda kan kültürü, 6-12. saatte tam kan sayımı, PY ve CRP/PCT



Şekil 4. Belirtisi olmayan ancak sepsis risk etmeni nedeni olan ve antibiyotik başlanan bebeğin izlemi

1.8. Antibiyotik Tedavisi

1.8.1. Erken Başlangıçlı Sepsis

Ampirik tedavide ampisilin ya da penisilin G ve bir aminoglikozit (öncelikle gentamisin) kullanılmalıdır. *Escherichia coli* suşlarında ampisilin direnci giderek artmaktadır, ancak gentamisine duyarlılık yüksek orandadır [5]. Direnç gelişiminin çok hızlı olması ve *L. monocytogenes* ve enterokoklara etkili olmaması nedeniyle, sefotaksim ampirik tedavide kullanılmamalıdır.

Genel durumu kötü olan, preterm EMR (*preterm premature rupture of membrane*; PPRM) öyküsü olan ÇDDA ve doğum öncesinde annelerine uzun süreli antibiyotik tedavisi verilen bebeklerde, ampirik olarak başlanan antibiyotiklere direnç olasılığı nedeniyle, tedaviye sefotaksim eklenmesi düşünülebilir [24, 25].

Menenjit varlığı ya da olasılığında, sefotaksim ile daha yüksek bakteri öldürücü serum ve BOS değişimleri sağlanması nedeniyle, ampisilin ve sefotaksim kullanımı yeğlenmelidir. Klinik sepsis tedavisi 7-10 gün, kanıtlanmış sepsis tedavisi 10 gündür. Yan etkileri nedeniyle, aminoglikozit kullanımı 7-10 gün ile sınırlandırılmaktadır.

ÖNERİLER

Erken sepsiste ampirik tedavide ampisilin ya da penisilin G ve gentamisin kullanılmalıdır. Ampirik tedavide sefalosporin kullanımından kaçınılmalıdır. Menenjit varlığı ya da olasılığında ampisilin ve sefotaksim tedavisi önerilir. Klinik sepsis tedavisi 7-10 gün, kanıtlanmış sepsis tedavisi 10 gündür.

1.8.2. Geç Başlangıçlı Sepsis

Toplum kökenli geç başlangıçlı sepsiste ampisilin ve gentamisin ya da ampisilin ve sefotaksim ile 7-10 gün tedavi uygundur. Hastane kaynaklı geç başlangıçlı sepsisin ampirik tedavisi, YYBÜ'de daha sık grlen etkenler ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir. Vankomisin eşliğinde gentamisin (ya da amikasin) ya da bir üçüncü kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim) birlikte başlanmalıdır. Tedavi süresi 10-14 gündür.

Geç başlangıçlı sepsiste, menenjit olasılığı varsa, tedavide toplum kökenli olgularda sefotaksim, hastane kaynaklı olgularda bir üçüncü kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim) yer almalıdır; bu tedaviye daha önce başlanmamışsa bir aminoglikozit de eklenebilir. Yan etkileri nedeniyle, aminoglikozit kullanımı 7-10 gün ile sınırlandırılmalıdır.

oğul dirençli gram-negatif sepsis tedavisinde antibiyotik duyarlığına göre bir aminoglikozit (genellikle amikasin) eşliğinde seftazidim ya da meropenem kullanılmalıdır, menenjit olasılığı dışlanabiliyorsa piperasilin-tazobaktam da kullanılabilir. Son yıllarda daha sık grlen vankomisine dirençli gram-pozitif bakterilerin tedavisinde linezolid, karbapenemlere dirençli *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* türleri gibi gram-negatif çomakların tedavisinde kolistin kullanılabilir [51]. Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde amfoterisin B ilk seçenektir.

Yenidoğan sepsisinde tedaviye yanıt bebeğin durumu ve laboratuvar incelemeleriyle izlenir. Tedaviye başlanmasını izleyen 24-48 saatte belirti ve bulguların düzelmesi, 48-72 saatte beyaz küre sayısı, İ/T oranı, CRP, PCT düzeylerinin normale dönmeye başlaması tedaviye uygun yanıt alındığını gösterir. Kan kültüründe üreme saptanan bebeklerde tedavi başlandıktan 48-72 saat sonra kontrol kan kültürü alınmalıdır. Klinik belirti ve bulgularında düzelme saptanmayan ya da durumu kötüleşen bebeklerde kan kültürü tekrarlanmalı, öncesinde bir nedenle yapılamamışsa LP ve BOS incelemesi ve kültürü yapılmalıdır.

ÖNERİLER

Toplum kökenli geç başlangıçlı sepsiste ampisilin ve gentamisin ya da ampisilin ve sefotaksimle 7--10 gün tedavi uygundur. Menenjit varsa ampisilin ve sefotaksim tedavisinin yeğlenmesi önerilir; bu tedaviye daha önce başlanmamışsa bir aminoglikozit de eklenebilir. Hastane kaynaklı geç başlangıçlı yenidoğan sepsisinde YYBÜ'nn özellikleri dikkate alınmalıdır. Vankomisin eşliğinde gentamisin (ya da amikasin), gram-negatif etken olasılığı ya da fulminan gidiş varsa, vankomisin eşliğinde 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim) ile tedaviye başlanmalıdır. Tedavi süresi geç başlangıçlı yenidoğan sepsisinde 10-14 gündür.

2. Yenidoğan Menenjit

2.1. Klinik Bulgular ve Tanı

Kültürle kanıtlanmış yenidoğan menenjit görölme sıklığı yüksek gelirli ölkelerde 1.000 canlı doğumda 0,25-0,32 (ölüm %10-15), düşük ve orta gelirli ölkelerde 0,8-6,1 olarak bildirilmektedir [52, 53]. Prematüre bebeklerde ölüm 2 kat daha çoktur. İlk 72 saatte saptanan menenjitli yenidoğanların %65-75'inde etken GBS ya da *E. coli*'dir [27]. En sık görölen etken term bebeklerde GBS, pretermelerde *E. coli*'dir. Diğer başlıca etkenler, özellikle ÇDDA bebeklerde, gram-negatif çomaklar, *L. monocytogenes*, enterokok ve stafilokok türleridir. Geç başlangıçlı menenjit olgularında, özellikle ÇDDA bebeklerde, KNS, *S. aureus*, *E. coli* ve *Klebsiella* türleri daha sık saptanmaktadır [54].

Emmeme, hipoaktivite, huzursuzluk, letarji, tremor, apne, nöbet, fontanel bombeliği, kusma, solunum sıkıntısı ve beden sıcaklığı değışiklikleri gibi, öncelikle sepsisi düşündüren, yenidoğan menenjite özgöl olmayan klinik bulgular görölür. Menenjitin yenidoğan sepsisine %20-25 oranda eşlik etmesi nedeniyle, bu belirti ve bulguların olduğu bebeklerde, nörolojik bulgular olmasa bile menenjit dışlanmalıdır. Menenjiti olan bebeklerin %15-38'inde kan kültüründe üreme olmaz [52].

Yenidoğan döneminde BOS değerleri bebek ve çocuklardakinden farklıdır; GH, doğum ağırlığı ve doğumdan sonraki yaşa göre değışiklikler gösterir. Yenidoğan menenjitinde BOS'a ilişkin laboratuvar özellikleri şunlardır:

- Beyaz küre sayısında artış (>20-30 hücre/mm³): Duyarlık ve özgüllüğü %80'dir. Gram-negatif bakteri menenjitlerinde artış daha çoktur.
- Protein derişiminin artması: Normalde BOS protein düzeyi pretermelerde 125-150 mg/dl, term bebeklerde 100 mg/dl'dir [55]. Parameningeal ve doğuştan enfeksiyonlar ve intrakranial kanamada da BOS'ta protein artışı saptanır.
- Glukoz derişiminin azalması: Preterm bebeklerde <20 mg/dl, term bebeklerde <30 mg/dl ya da hastanın klinik durumu ve verilen sıvı ve tedaviler dikkate alınarak, eş zamanlı kan şekeri değerinin %70-80'inden az olmasıdır.

Travmatik LP sıklığı %13,8-39,5 arasında bildirilmiştir ve eş zamanlı kan beyaz küre sayısına göre BOS beyaz küre sayısını düzeltmenin yararı kısıtlıdır [56]. Lomber ponksiyon travmatik olduğunda 24-48 saat sonra tekrarlanabilir. Tedavi başlandıktan sonra, gram-pozitif bakteri menenjitlerinde 48 saat, gram-negatif bakteri menenjitlerinde 72 saat sonra kültürde üreme olmaması beklenir; bu nedenle LP 48-72 saat sonra tekrarlanmalıdır [57].

Annesine intrapartum antibiyotik tedavisi verilen ya da genel durum bozukluğu nedeniyle LP yapılmadan antibiyotik başlanan bebeklerde, izlemde yapılan LP'de, BOS'ta üreme olmasa bile, BOS beyaz küre ve protein artışı menenjitte uyumlu olarak kabul edilmelidir [22].

2.1.2. Ventrikülit

Tedavi başlangıcından 48-72 saat sonra, tekrarlanan LP'de menenjitte uyumlu BOS bulguları sürüyorsa, BOS'ta hücre sayısının azalmasına, üreme olmamasına karşın, klinik düzelme olmuyorsa ya da kötüleşme varsa, ventrikül inflamasyonu olduğü düşünölmeli, kafa ultrasonografisi ve manyetik rezonans (MR) görüntölemesi yapılmalıdır.

2.2. Tedavi ve Prognoz

Erken yenidoğan menenjitinde ampirik olarak ampisilin eşliğinde sefotaksim, geç yenidoğan menenjitinde vankomisin eşliğinde sefotaksim kullanımı önerilir. Grup B streptokok penisilin G ile tedavi edilebilir. Gram-negatif çomaklarda çoğul ilaç direnci varsa meropenem kullanılmalıdır.

Tedavi süresi, etken gram-pozitif bir bakteriye en az 14 gün (GBS için 14-21 gün), gram-negatif çomaksa 21 gün ya da her iki durumda da üreme görülmeyen BOS kültüründen sonra 14 gündür (hangisi daha uzunsa). Ventrikülit, beyin absesi, birçok alanda ensefalomalaziye neden olan infarkt ve kanama varlığında tedavi 6-8 haftaya tamamlanmalıdır. Yardımcı tedavi olarak steroidin yararı gösterilmemiştir.

Kan ve BOS kültürü alınarak antibiyotik başlanan bebeklerde, klinik durum iyi, kan ve BOS kültürlerinde üreme yoksa tedavi 48-72 saat sonra kesilmelidir. BOS incelemesinde pleositoz saptanan, kan kültüründe üreme olan, ancak BOS kültüründe üreme olmayan bebeklerde, gram-pozitif bakteremi için 10 gün, gram-negatif bakteremi için 14 gün tedavi verilmelidir.

İntrapartum ya da postnatal antibiyotik tedavisi alan veya tedavi başlangıcında LP yapılmayan bebeklerde [22];

- Beyin omurilik sıvısında hücre artışı ve kan kültüründe gram-pozitif bakteri üremesi varsa 10 gün, gram-negatif bakteri üremesi varsa 14 gün antibiyotik tedavisi verilir.
- Beyin omurilik sıvısı incelemesi normal ve kan kültüründe üreme yoksa, kültür alındıktan 48 saat sonra antibiyotik tedavisi kesilir.
- Beyin omurilik sıvısında hücre artışı var ancak BOS ve kan kültürlerinde üreme yoksa, kafa içi kanama, intrauterin enfeksiyon gibi diğer nedenler dışlanırsa, klinik ve laboratuvar bulguları dikkate alınarak tedavi 7-10 gün verilir.
- Menenjit olasılığını düşündüren belirti ve bulgular var ancak BOS kültüründe üreme yoksa, BOS incelemesi ve kültürünün tekrarlanması düşünülebilir, tedavi, klinik ve laboratuvar bulguları dikkate alınarak en az 10 gün sürdürülür.

Yaşayan bebeklerin %21-38'inde hafif defisitler, %24-29'unda ağır nörolojik sekeller (işitme kaybı, mental retardasyon, nöbet) ve hidrosefali kalmaktadır. Prematürelilik, düşük doğum ağırlığı, bulguların başlamasıyla tedaviye başlanması arasındaki sürenin 1 günden uzun olması, BOS protein >3 g/dl, çok düşük BOS glukozu, lökopeni, uzamış nöbetler, fokal nörolojik defisitler, koma, mekanik ventilasyon, inotrop kullanımı ve BOS sterilizasyonunun gecikmesinin 1 yaştaki ölüm ve ağır sekeller açısından öngörülmesi yüksektir [58].

2.2.1. İntratekal-Intraventriküler Tedavi

Beyin omurilik sıvısında antibiyotik yeterli bakteri öldürücü derişimde bulunmasına karşın gram-negatif çomak varlığı sürüyorsa, intratekal-intraventriküler gentamisin tedavisi uygulanabilir. Ancak parenteral tedaviye ek intratekal-intraventriküler tedavi alanlarda morbidite ve ölüm oranı arasında fark bulunmamıştır.

3. Yenidoğan Pnömonisi

Erken başlangıçlı pnömoni için prematürelilik, EMR, annede GBS kolonizasyonu, intraamniyotik enfeksiyon, fetal taşikardi ve maternal intrapartum ateş, geç pnömoni içinse prematürelilik, bronkopulmoner dislazi (BPD), mekanik ventilasyon, hava yollarında anomali, uzamış hastane yatışı ve mide içeriğinin aspirasyonu başlıca risk etmenleridir.

Erkenbaşlangıçlı pnömoninin yüksek gelirli ülkelerde en önemli etkeni GBS'dir ve doğumun hemen ertesinde başlayan solunum sıkıntısına enfeksiyonun diğer belirtileri eklenir. Grup B streptokok pnömonisi akciğer grafisinde RDS benzeri görüntü verir. Diğer etkenler *E. coli*, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Klebsiella* türleridir. Ayrıca herpes simpleks virüs ve kandida türleri de pnömoni nedeni olabilir [59].

Geç yenidoğan pnömonisinde apne, letarji, beden sıcaklığı düzensizliği gibi özgül olmayan belirtilerin yanı sıra, ventilatör ayarları ve oksijen gereksiniminin artması, trakea salgısının artması ya da pürülan nitelik kazanması, akciğer filminde yeni gelişmiş bulgular saptanabilir [60]. *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*'in yanı sıra, gram-negatif çomaklar, virüsler ve kandida türleri etken olabilir [61].

Trakea aspiratından Gram boyama, kültür (trakea kolonizasyonunu gösterebilir), akciğer filmi ve ultrasonografisi tanıya yardımcı olabilir. Akciğer filminde içinde hava bronkogramlarının olduğu konsolide alanların görülmesi tanı koydurucudur. Ancak düzensiz yamalı infiltrasyonlar ya da seyrek olarak normal görünüm de olabilir. Plevral efüzyon olması erken başlangıçlı pnömoninin RDS'den ayırıcı tanısında önemlidir.

Tedavide yaşamın ilk 7 gününde ampisilin eşliğinde bir aminoglikozit ya da sefotaksim, hastanede izlenirken geliştiğinde YYBÜ'nün özellikleri dikkate alınarak vankomisin eşliğinde bir aminoglikozit ya da 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim), toplum kökenli ise ampisilin eşliğinde bir aminoglikozit ya da sefotaksim kullanımı uygundur. Sorunsuz seyirli pnömonide tedavi süresi 7-10 gündür

4. İdrar Yolu Enfeksiyonu

Belirtili idrar yolu enfeksiyonu (İYE) görülme sıklığı term bebeklerde %0,1-1, pretermelerde yaklaşık %2'dir [22]. Belirtiler genellikle ateş, zayıf beslenme, sarılık, kusma, kilo alımında yetersizlik, beden sıcaklığı düzensizliği, apne ve letarji gibi özgül olmayan bulgulardır. Erkeklerde daha sıktır.

En sık karşılaşılan etken *E. coli*'dir, *Klebsiella*, *Enterobacter* gibi diğer gram-negatif çomaklar ve kandida türleri de sık görülür [62]. Hastanede izlenen preterm bebeklerde KNS, *Klebsiella* ve kandida türleri en sık görülen etkenlerdir.

Erken başlangıçlı sepsiste, özgül olmayan belirtilerin olduğu yenidoğanlarda rutin idrar kültürü alınması önerilmez. Geç başlangıçlı sepsiste ve idrar yolu anomalisi olan bebeklerde İYE açısından araştırma yapılmalıdır.

Santrifüj edilmiş idrarda her alanda >5 lökosit görülmesi İYE varlığını düşündürür. Tomurcuklu iplikçikler sistemik mantar enfeksiyonlarını düşündürür. Nitrit ve lökosit esteraz pozitifliği genellikle anlamlı değildir [63].

İdrar torbası ile alınan idrar örneği idrar kültürü için kullanılmamalıdır. Kesin tanı suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneğinde >1.000 CFU/ml ya da üretra kateterizasyonu ile alınan idrar örneğinde >10.000 CFU/ml bakteri üremesiyle konur.

Bakteremi için kan kültürü ve hasta görünümlü ya da nörolojik bulguları olan bebekte BOS kültürü de alınmalıdır. İdrar yolu anomalileri için USG yapılmalıdır. Tedavi sonrasında vezikoüreteral reflü için voiding sistoüreterografi ve skar gelişimi için DMSA sintigrafisi açısından izlem planlanmalıdır.

Tedaviye genellikle ampisilin ve bir aminoglikozit (örneğin gentamisin) ile başlanır. Seftriakson ya da sefotaksim de kullanılabilir. Hastanede yatan bebeklerde gram-pozitif etkenler dikkate alınarak vankomisin eşliğinde bir aminoglikozit başlanabilir. Tedavi süresi 7-10 gündür. Tedavi bitiminde kontrol idrar mikroskopisi ve kültürü alınarak değerlendirme yapılmalıdır.

5. Omfalit ve Funisit

Göbek kordonu enfeksiyonu (funisit) ve göbek kordonu kökü enfeksiyonu (omfalit) bu bölge ve çevresinde eritem, seröz ya da pürülan akıntı olmasıdır. Görülme sıklığı, yüksek gelirli ülkelerde %0,7'dir. Genellikle *S. aureus*, *E. coli* ya da diğer gram-negatif bakterilerle oluşur [64]. Yerel bulguların yanında ateş, letarji, huzursuzluk ve zayıf emme gibi sistemik bulgular da görülebilir. Enfeksiyonun portal vane yayılımı, tromboz, karaciğer apsesi, peritonit, nekrotizan fasiit ve portal hipertansiyon gelişebilmesi nedeniyle tedavi acildir.

Ampisilin ve gentamisin başlanır. Kültür sonuçlarına göre vankomisin, sefalosporinler ve klindamisin de kullanılabilir. Ayrıca nitrofurazon, mupirosin gibi topikal antibiyotikler kullanılabilir.

6. Osteomyelit ve Septik Artrit

Osteomyelit ve septik artrit görülme sıklığı 1.000 canlı doğumda 0,12, 1.000 YYBÜ başvurusunda 0,67, ölüm oranı %7,3 olarak bildirilmiştir [65]. Etken sıklıkla *S. aureus*, GBS ya da gram-negatif çomaklardır. Kemik ve eklem üzerinde duyarlılık, şişlik, kızarıklık, ağrı, hareket güçlüğü gibi yerel bulguların yanı sıra, ateş, emmeme, hipoaktivite gibi sistemik bulgular da saptanır.

Lökositoz, CRP ve PCT yüksekliği, sinoviya aspiratı, pü ya da ameliyat sırasında alınan örnek kültürlerinde üreme (%30-50) saptanabilir. Filmlerde eklem aralığında genişleme, genellikle 3. günde yumuşak doku şişliği görülürken, ilk haftadan sonra kemikte değişiklikler görülebilir. Bakteremiye belirlemek için kan kültürü, hasta görünümlü ya da nörolojik bulguları olan bebekte BOS incelemesi ve kültürü yapılmalıdır.

Ultrasonografi, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve MR, gerektiğinde kullanılan diğer tanısal görüntüleme yöntemleridir.

Ampirik tedavide vankomisin ve bir aminoglikozit (gentamisin, amikasin) ya da vankomisin ve sefotaksim başlanmalıdır. Çoğul dirençli gram-negatif çomak enfeksiyonlarında piperasilin-tazobaktam, meropenem kullanılır. Tedavi süresi, art sorun gelişmeyen bebeklerde 4-6 haftadır. Osteomyeliti olan hastalarda cerrahi drenaj pü birikimi mevcut ise uygulanırken, septik artrit tedavisinde cerrahi veya iğne ile aspirasyon yapılmalıdır. Kemik gelişimi ve eklem hareketleri açısından uzun dönem izlem gereklidir [66].

7. Kateter ile İlişkili Enfeksiyonlar

Yenidoğanlarda kateter ile ilişkili enfeksiyon görülme sıklığı, ABD'de doğum ağırlığı <750 gram olan bebeklerde 1.000 kateter gününde 2,5, >2.500 gram olan bebeklerde 0,9, uluslararası çok merkezli bir çalışmada 3. düzeyde izlenen hastalarda 5,1 olarak bildirilmiştir [67, 68]. En sık saptanan etken KNS (%28), diğer sık görülen etkenler *S. aureus* (%19) ve kandida türleridir (%13) [69]. Ülkemizde yapılan çok merkezli güncel bir çalışmada prevalans %1,2, en sık görülen etkenler *S. epidermidis* (%36,3) ve *Klebsiella pneumoniae* (%27,2) olarak saptanmıştır [70].

Kateter takıldıktan 48 saat sonra ya da kateter çıkarıldıktan sonraki 24 saat içinde gelişen ve etkenin kan kültüründe üretildiği enfeksiyonlarda, başka bir odak yoksa kateter ile ilişkili enfeksiyon düşünülmelidir [71]. Kateter ve periferik damardan alınan kültürlerde aynı etkenin üretilmesi ve iki farklı steril alandan alınan kültürde de KNS üremesi tanıyı güçlendirir. Ampirik tedavide vankomisin ve bir aminoglikozit (gentamisin, amikasin) başlanması önerilir. Tedavi süresi 10-14 gündür.

Kateter ucu kültüründe üreme olan, klinik bulguların olmadığı bebeklerde, eş zamanlı alınan periferik kan kültüründe üreme yoksa, sistemik tedaviye gerek yoktur.

7.1. Kateter Takılması

Enfeksiyonlara karşı korumanın ilk basamağını iyi bir el temizliği ve aseptik teknik oluşturur. Kateter takılırken en üst düzeyde steril önlemler (bone, maske, steril önlük, steril eldiven ve geniş steril örtüler) alınmalıdır. Malzemeler steril takım (kit) halinde hazır olmalıdır. Kontrol listeleri kullanılmalıdır. Kateter giriş yerlerine antibiyotik ve antiseptik kremlerin kullanılması önerilmemektedir.

7.2. Kateter Çıkarılması

Kan kültüründe KNS dışındaki etkenler ürediğinde kateter hemen çıkarılmalıdır. Kan kültüründe KNS ürediğinde, tekrarlayan KNS üremesi, hastanın klinik durumunun stabil olmaması, endokardit ya da metastatik enfeksiyon olması durumunda kateterin çıkarılması gerekir. Kateterin tekrar takılması, tedavinin 3-7. gününden sonra ve kontrol kültürlerde üreme yoksa düşünülmemelidir [72].

7.3. Kateter Bakımı

Kateter yeri için steril bir alan oluşturulması, kateter giriş yerlerinin günlük bakımının yapılması, gerektiğinde alkol içeren klorheksidin ile temizlenmesi, çok lümenli kateterlerin kullanılmaması, kateter giriş yeri bütünlüğünün korunması ve kateter ucu ile temas sayısının en aza indirilmesi enfeksiyon açısından çok önemlidir. Total parenteral sıvı setleri 48-72 saat, lipid içerenlerse 24 saat aralıklarla değiştirilmelidir.

7.4. Kateter süresi

Göbek arteri kateterinin 7 gün, ven kateterinin 14 günden uzun süre kalması sepsis riskini önemli oranda artırmaktadır. Periferik yerleşimli santral ven kateterinin (SVK) kullanım süresi konusunda görüş birliği yoktur; bu tür kateterler 1 aydan uzun süre kullanılabilir.

Antibiyotik ya da etanol ile kapama, antimikrobiyal emdirilmiş kateter kullanımı ve antibiyotikli örtülerin rutin kullanımı önerilmemektedir [73-75]. Kateter takılması ve bakımı ile ilgili demet uygulamaları yararlı bulunmuştur ve kateter ekipleri oluşturulabilir [76].

8. Yenidoğanda Mantar Enfeksiyonu

Mantarlar geç başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonlarının üçüncü sıradaki (%12) etkenidir; aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA; <1.000 g) bebeklerin %5-15'ini etkiler, ölüm oranı %20-40'tır [77]. Olguların %60-75'inde *Candida albicans* saptanır, *Candida* türlerinden *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. krusei* ve *C. glabrata* diğer başlıca etkenlerdir [78].

Beslenme güçlüğü, letarji, apne, sarılık, solunum sıkıntısı, hipotansiyon ve ateş gibi sepsis bulgularının yanı sıra, lökopeni ya da lökositoz, trombositopeni, CRP ve PCT yüksekliği, hipoglisemi ya da hiperglisemi saptanabilir. Menenjit, meningoensefalit, beyin absesi, endokardit, böbrek tutulumu ve endoftalmit görülebilir. Santral kateter varsa çekilmelidir.

Sistemik kandidiyaz tedavisinde amfoterisin B deoksikolat ilk seçenektir [79]. Böbrek yetmezliği, hipokalemi, kemik iliği baskılanması gelişirse, tedavi lipozomal amfoterisin B ya da amfoterisin B lipid kompleks ile sürdürülmelidir. Duyarlı suşların tedavisinde flukonazol kullanılabilir. Ekinokandinlerden geniş etki yelpazeli mikafungin de tedavi seçenekleri arasındadır [80].

Merkez sinir sistemi tutulumunda klinik bulgular düzelmez ya da BOS'ta üreme sürerse, amfoterisin B'ye flusitozin (bulunamazsa flukonazol) eklenmelidir. Böbrek tutulumlu kandidiyaz tedavisinde, böbrek dokusuna geçişi iyi olmayan lipozomal amfoterisin B ve amfoterisin B lipid kompleks kullanılmamalıdır.

En uygun tedavi süresi konusunda görüş birliği olmamakla birlikte, çoğu YYBÜ'de, tedavi klinik bulgular düzelmişse kültürlerde üreme olmamasını izleyen en az 14 gün sürdürülmektedir. Ancak bazı merkezlerde amfoterisin B deoksikolat tedavisi, özellikle ÇDDA bebeklerde, birikimsel (kümülatif) doz 20-25 mg/kg olana dek verilmektedir.

Tedavi süresi, merkez sinir sistemi tutulumunda, BOS'ta üreme olmaması ertesinde BOS incelemeleri normalleşene kadar en az 3 hafta, endokardit ya da böbrek tutulumunda en az 4-6 hafta olmalıdır. Enfeksiyonun sürmesi durumunda amfoterisin B'ye flukonazol ya da ekinokandin eklenebilir [81].

9. Yenidoğan Enfeksiyonlarında Destek Tedavi

Sepsisli yenidoğanın yaşamsal bulguları, sıvı ve elektrolit dengesi, aldığı çıkardığı, kan şekeri, kan gazları, böbrek ve karaciğer işlevleri yakından izlenmelidir. Beslenme enteral ya da parenteral yolla sürdürülmelidir. Elektrolit ve glukoz düzeyleri normal sınırlarında tutulmalı, uygun sıvı-elektrolit tedavisi uygulanmalı, asidoz ve hipovolemi önlenmeli, şok erken tanımlanarak sıvı tedavisine ek olarak gerektiğinde inotropik ilaçlar kullanılmalıdır. Hipoksi düzeltilmeli, solunum yetmezliği gelişirse mekanik ventilasyon tedavisi uygulanmalıdır. Konvülsiyon varsa antikonvülsif tedavi uygulanmalıdır. Yaygın damariçi pıhtılaşma varsa taze donmuş plazma, trombosit ya da eritrosit desteği yapılmalıdır. Kortikosteroidler yalnızca adrenal yetmezlik varlığında kullanılmalıdır.

9.1. İntravenöz immünglobulin (İVİG)

Kanıtlanmış ya da klinik sepsis tedavisinde İVİG ve immünglobulin M'den zengin İVİG kullanımının ölüm, 2 yaşında ölüm ya da ağır engellilik oranlarını azaltmadığı gösterildiğinden, sepsis tedavisinde İVİG kullanımı, yeni çalışmalara gerek duyulmayacak şekilde önerilmemektedir [82].

9.2. Koloni stimüle edici faktörler

Granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-KSF) ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörün (GM-KSF) ölüm, morbidite ve nörogelişimsel sorunları azaltmadığı gösterildiğinden, kullanımları önerilmemektedir [83].

9.3. Pentoksifilin tedavisi

Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin bir immünomodülatör olarak kullanıldığı az sayıdaki çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, kanıtlanmış sepsis ve gram-negatif sepsisli prematüre bebeklerde ölüm oranını azaltmada antibiyotik tedavisine destek olarak kullanılabilen sonucuna varılmıştır. Ancak rutin kullanım için daha çok sayıda hastayla yapılan çalışmalara gereksinim vardır [84].

10. Yenidoğanda Mantar Enfeksiyonu Profilaksisi

Mantar enfeksiyonu profilaksisi için birçok çalışmada İV flukonazol, oral nistatin ve İV amfoterisin B kullanılmıştır. Flukonazol profilaksisi kandida enfeksiyonu sıklığını azaltmada en iyi seçeneklerden biridir [85]. Kandida enfeksiyonu görülme sıklığının yüksek (>%5) olduğu YYBÜ'lerde, ÇDDA bebeklere, doğum sonrası 48-72 saatte başlanarak, haftada iki kez, İV, 3 mg/kg flukonazolun 4-6 hafta boyunca ya da damar yolu gereksinimi ortadan kalkana kadar verilmesi önerilmektedir [86]. Ağızdan nistatin, flukonazola seçenek olarak günde 3 kez 100.000 ünite, 6 hafta boyunca kullanılabilir [85, 86].

11. Yenidoğan Enfeksiyonlarının Önlenmesi

11.1. Doğum Odasında Yapılacaklar

- El yıkamaya titizlikle uyulmalıdır.
- Vajinal muayene, baş elektrotlarının yerleştirilmesi, cihaz kullanımı ve doğum sırasında eldiven giyilmelidir.
- Grup B streptokoklar için risk etmenleri değerlendirilmeli, gerektiğinde intrapartum antibiyotik başlanmalıdır.

11.2. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yapılacaklar

- Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonları azaltmanın anahtarı dikkatli el yıkamadır. Yenidoğan ünitesine giriş sırasında bütün çalışan ve ziyaretçiler ellerini özenle yıkamalıdır. Bebeğe dokunmadan önce, bebek ya da çevre alanına dokunduktan sonra, her seferinde eller yıkanmalı ya da alkol temelli dezenfektanlarla temizlenmelidir.
- Ventilatör donanımının temizlenmesi, değişimi ve nemlendirici steril su değişimi belirlenmiş uygulama çizelgelerine göre yapılmalıdır.
- Her bebeğin yatak başında ayrı bir stetoskop ve diğer muayene gereçleri bulundurulmalıdır.
- Entübasyon, göbek kateterizasyonu, periferik santral kateter yerleştirilmesi, damar yolu açılması ve LP gibi uygulamalarda aseptik cerrahi teknikler kullanılmalıdır.
- Kateter bakımı için uygulama çizelgeleri oluşturulmalı, demet uygulamaları etkin olarak kullanılmalıdır.
- Klorheksidin antiseptik olarak iyottan daha etkindir.
- Damar yolundan yapılan tedavilerde asepsi kurallarına uyulmalıdır.
- Kandida enfeksiyonu görülme sıklığının yüksek olduğu YYBÜ'lerde ÇDDA bebeklerde flukonazol ya da nistatin ile profilaksi yapılması önerilir.
- Enfeksiyonu olan bebekler için enfeksiyonun özelliklerine uygun izolasyon önlemleri uygulanmalıdır.
- Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalabalık engellenmeli, girişler en aza indirilmelidir.
- Koruyucu özellikleri nedeniyle, anne sütüne olabildiğince erken başlanmalı, anne sütü kullanımı artırılmalıdır.
- Akılcı antibiyotik kullanımına özen gösterilmelidir.
- Pematür ve DDA bebeklerde enfeksiyonu önlemek için rutin İVİG kullanımı önerilmemektedir [87].
- Laktoferrin ve probiyotik kullanımının sepsis gelişimini önlediği ve ölüm oranını azalttığı yönünde bulgular vardır, ancak rutin olarak kullanımları önerilmemektedir [88, 89]

12. Yenidoğan Enfeksiyonlarında Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Yenidoğan sepsisinde, antibiyotik direnci nedenli ölüm oranı, düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksek olmak üzere, yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir. Hindistan'da yenidoğan ölüm nedeni olarak dirençli bakteri

enfeksiyonuna bağlı ölüm ön sırada yer almaktadır. Antibiyotik direncinin yenidoğan ölümü nedenleri arasında ön sırada olması, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde büyük sorundur. Antibiyotikler YYBÜ'lerde en sık kullanılan ilaçlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000'de YYBÜ'de izlenen bebeklerin %40'ı antibiyotik alırken, bu oran 2017'de %23'e düşmüştür; ancak özellikle prematüre bebeklerde antibiyotik kullanım sıklığı ve süresi önemini sürdürmektedir [90]. Antibiyotik direncinin uygunsuz antibiyotik kullanımı sonucu artması kaçınılmaz bir sonuçtur [91].

Antibiyotik direnci gelişmesi sonucunda, tedavi edilemeyen enfeksiyonlar, artmış morbidite ve ölüm oranı, hastane yatış süresinde uzama, çoğul ilaç dirençli etkenlere bağlı enfeksiyonların yayılımı ve maliyet artışı olmaktadır. Antibiyotik direncini azaltmak, çoğul ilaç dirençli etken enfeksiyonlarının yayılımını önlemek ve hastalarda daha iyi sonuçlara ulaşmak için, 2007'de Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, Amerika Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Amerika Epidemiyoloji Derneği'nin hazırladığı, Amerika Pediatri Akademisi'nin de kabul ettiği bir "antibiyotik yönetimi" programı yayınlanmıştır [92]. Amerika Hastalık Kontrol ve Önlenmesi Merkezleri (CDC) tarafından 2017'de hastaneye yatan hastalar için 7 temel öneriyi içeren "antibiyotik yönetimi"nin kullanımı önerilmiştir. Bu programın etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, YYBÜ antibiyotik kullanımında %30'a ulaşan azalmalar olduğu ve olumsuz bir sonucun görülmediği bildirilmiştir [93-96].

Akılcı antibiyotik kullanımının temel bileşenleri, antibiyotik başlanan her bebekte, doğru gerekçeyle, uygun doz ve sürede, uygun yolla, uygun antibiyotiğin kullanımudur. Başlangıçta sepsis düşünölmeyen, risk nedeniyle antibiyotik başlanan ÇDDA bebeklerde, antibiyotik tedavisinin 5 günden uzun sürmesi, geç başlangıçlı sepsis, NEK ve ölüm oranında artışla ilişkili bulunmuştur [97]. Antibiyotik kullanımının bağırsak florası gelişimini olumsuz etkilediği, immün düzenleme bozukluğu, atopi ve astım riskini artırdığı unutulmamalıdır [98].

Bir hekim, çocuk hekimi ya da yenidoğan hekimi, bir bebeğe antibiyotik başlanmasının söz konusu olduğu her durumda;

- Neden başlıyorum? Gerekli mi?
- Niçin bu antibiyotiği başlıyorum?
- Hangi doz ve ne sürede vereceğim?

sorularının yanıtını bilimsel doğrulukta verebilmelidir.

13. Yenidoğan Enfeksiyonlarında Antibiyotik Dozları

Yenidoğan enfeksiyonlarında sık uygulanan antibiyotik dozları **Tablo 5**'te yer almaktadır (ayrıntılı bilgi için Türk Neonatoloji Derneği Mobil Uygulaması'na bakınız).

Tablo 5. Yenidoğan enfeksiyonlarında sık uygulanan antibiyotik dozları

Antibiyotik	Kullanım şekli	Gestasyonel hafta veya vücut ağırlığı	Postnatal gün	Aralık	Doz (mg/kg/doz)
Amikasin	İV, İM	≤ 29	0-7	48	14
			8-28	36	12
			≥29	24	12
		30-34	0-7	36	12
			≥8	24	12
	≥35	Tüm	24	12	
Ampisilin	İV, İM Sepsis	≤ 34	≤ 7	12	50
			8-28	12	75
		> 34	≤ 28	8	50
	Menenjit	≤ 34	≤ 7	8	100
			8-28	6	75
		> 34	≤ 7	8	100
		8-28	6	75	
Sefazolin	İV, İM	≤ 29	0-28	12	25
			≥29	8	
		30-36	0-14	12	
			≥15	8	
		37-44	0-7	12	
			≥8	8	
	≥45	Tüm	6		
Sefepim	İV, İM	Tüm	0-28	12	30
			≥29	12	50
Sefotaksim	İV, İM Sepsis	<32	≥7	8	50
		≥32	≥7	6	
		Tüm	<7	12	
	Menenjit	Tüm	≤ 7	100-150 mg/kg/gün 8-12 saat ara ile	
		Tüm	≥8	150-200 mg/kg/gün 6-8 saat ara ile	

Seftazidim	İV, İM	≤ 29	0-28	12	30
			≥29	8	
		30-36	0-14	12	
			≥15	8	
		37-44	0-7	12	
	≥8	8			
	≥45	Tüm	6		
Klindamisin	İV, İM	≤ 29	0-28	12	5-7.5
			≥29	8	
		30-36	0-14	12	
			≥15	8	
		37-44	0-7	12	
	≥8	8			
	≥45	Tüm	6		
Linezolid	İV, PO	<34	<8	12	10
			≥8	8	
		≥34	Tüm	8	
Gentamisin	İV, İM	≤ 29	0-7	48	5
			8-28	36	4
			≥29	24	4
		30-34	0-7	36	4.5
			≥8	24	4
	≥35	Tüm	24	4	
İmipenem	İV, İM	Tüm	≤ 7	12	25
		Tüm	> 7	8	25
Meropenem	İV	<32	<14	12	20
			≥15	8	
		≥32	<14	8	20
		≥15		30	
	Menenjit	<32 GH'da doz aralığı sepsis ile aynı, ≥32 GH'da 8 saatte bir			40

Penisilin G	İV	≤ 29	0-28	12	Sepsis: 25.000-50.000 ünite/kg/doz Menenjit: 75.000- 100.000 ünite/kg/doz
			≥29	8	
		30-36	0-14	12	
			≥15	8	
		37-44	0-7	12	
		≥8	8		
	≥45	Tüm	6		
	Grup B strep- tokok menenjiti	7 gün ve daha küçükse 150.000 ünite/kg/doz günde 8 saat ara ile			
		8 gün ve daha büyükse 125.000 ünite/kg/doz 6 saat ara ile			
Piperasilin-tazo- baktam	İV	≤ 29	0-28	12	100
			≥29	8	
		30-36	0-14	12	
			≥15	8	
		37-44	0-7	12	
	≥8	8			
	≥45	Tüm	6		
Rifampisin	İV	Tüm	Tüm	12	5-10
Vankomisin	İV	≤ 29	0-14	18	Sepsis:10 Menenjit: 15
			≥15	12	
		30-36	0-14	12	
			≥15	8	
		37-44	0-7	12	
	≥8	8			
	≥45	Tüm	6		
Teikoplanin	İV	Tüm	Tüm	24	Yükleme: 16 İdame: 8
Amfoterisin B	İV	Tüm	Tüm	24	1-1,5

Amfoterisin B lipid kompleks	İV	Tüm	Tüm	24	2,5-5
Amfoterisin B lipozomal	İV	Tüm	Tüm	24	5-7
Flukonazol	İV	≤ 29	0-14	48	Yükleme: 12-25
			≥15	24	İdame: 6-12
		>30	0-7	48	
		≥8	24		
	Profilaksi	3-6 mg/kg/doz İV veya PO haftada iki kez			
Kolistin	İV	2.5-5 mg/kg/gün (kolistin baz), 6-12saatte bir İV veya İM			
	İnhale	4 mg/kg/doz 12 saatte bir			

KAYNAKLAR

1. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO, eds. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 8th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016:217-271.
2. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6:223-230.
3. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:937-941.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314:1039-1051.
5. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016;138:e20162013.
6. Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128:e1155-1163.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127:817-826.
8. Sgro M, Shah PS, Campbell D, Tenuta A, Shivananda S, Lee SK. Early-onset neonatal sepsis: rate and organism pattern between 2003 and 2008. *J Perinatol*. 2011;31:794-798.
9. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F257-263.
10. Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96:F9-14.
11. Flannery DD, Edwards EM, Puopolo KM, Horbar JD. Early-onset sepsis among very preterm infants. *Pediatrics*. 2021;148:e2021052456.
12. Greenberg RG, Kandefer S, Do BT, et al. Late-onset sepsis in extremely premature infants: 2000-2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:774-779.
13. Cantej JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol*. 2015;42:1-16.
14. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:s3-9.
15. Turkish Neonatal Society Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr*. 2010;52:50-57.
16. Bulut O, Akcakaya A, Bulut N, Ovalı F. Elevated red cell distribution width as a useful marker in neonatal sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43:180-185.
17. Celik IH, Arifoglu I, Arslan Z, Aksu G, Bas AY, Demirel N. The value of delta neutrophil index in neonatal sepsis diagnosis, follow-up and mortality prediction. *Early Hum Dev*. 2019;131:6-9.
18. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol*. 2015;42:155-165.
19. Karakuş M, Karaca Derici Y, Günçiner Ş. Gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni. *Ege Tıp Derg*. 2007;46:151-154. [Colonization and antimicrobial resistance pattern of group B streptococcus in pregnant women. *Ege J Med*. 2007;46:151-154. article in Turkish, abstract in English]. <http://ege-tipdergisi.com.tr/en/download/article-file/350254> (erişim: 1 Mart 2023).
20. Özbaşı E. Group B streptococci screening and colonization rates in one of the major hospitals of metropolitan Istanbul. *Med J İzmir Hosp*. 2022;26:117-124. <https://bozyakaeah.saglik.gov.tr/Eklen-ti/291017/0/tip-2022-2-total-dergi-9-16pdf.pdf> (erişim: 24 Ocak 2023).
21. Abbasalizadeh F, Poursaghary S, Shirzadeh M, et al. Prevalence of group B streptococcus in vagina and rectum of pregnant women of islamic & non-islamic countries: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health*. 2021;50:888-899.
22. Esper F. Postnatal bacterial infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, ed. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 11. ed. Philadelphia: Elsevier. 2020:789-808.
23. Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F350-354.
24. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142:e20182896.
25. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of neonates born at $>= 35$ 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142:e20182894.
26. 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;121:689-696.
27. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of Escherichia coli, and the need for novel prevention strategies. *JAMA Pediatr*. 2020;174:e200593.
28. Srinivasan L, Evans JR. Healthcare-associated infections. In: Gleason CA, Juul SE, ed. Avery's Diseases of the Newborn. 10. ed. Philadelphia: Elsevier. 2018:566-580.
29. Sands K, Spiller OB, Thomson K, Portal EAR, Iregbu KC, Walsh TR. Early-onset neonatal sepsis in low- and middle-income countries: current challenges and future opportunities. *Infect Drug Resist*. 2022;15:933-946.
30. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan P. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res*. 2022;91:337-350.
31. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51:939-959.

32. Ferrieri P, Wallen LD. Newborn sepsis and meningitis. In: Gleason CA, Juul SE, ed. *Avery's Diseases of the Newborn*, 10. ed. Philadelphia: Elsevier. 2018:553-565.
33. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129:1006-1015.
34. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31:1646-1659.
35. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol*. 2008;28:275-281.
36. Manzoni P. Hematologic aspects of early and late-onset sepsis in preterm infants. *Clin Perinatol*. 2015;42:587-595.
37. Wang J, Wang Z, Zhang M, Lou Z, Deng J, Li Q. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e21649.
38. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol*. 2019;39:893-903.
39. Tiozzo C, Mukhopadhyay S. Noninfectious influencers of early-onset sepsis biomarkers. *Pediatr Res*. 2022;91:425-431.
40. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta*. 2015;451:46-64.
41. 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;17:302.
42. Stocker M, van Herk W, El Helou S, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIs). *Lancet*. 2017;390:871-881.
43. Stocker M, van Herk W, El Helou S, et al. C-reactive protein, procalcitonin, and white blood count to rule out neonatal early-onset sepsis within 36 hours: a secondary analysis of the Neonatal Procalcitonin Intervention Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e383-390.
44. Sun B, Liang LF, Li J, Yang D, Zhao XB, Zhang KG. A meta-analysis of interleukin-6 as a valid and accurate index in diagnosing early neonatal sepsis. *Int Wound J*. 2019;16:527-533.
45. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: clinical practice guidelines. *Early Hum Dev*. 2017;105:25-33.
46. Moorman JR, Carlo WA, Kattwinkel J, et al. Mortality reduction by heart rate characteristic monitoring in very low birth weight neonates: a randomized trial. *J Pediatr*. 2011;159:900-906.
47. Helguera-Repetto AC, Soto-Ramirez MD, Villavicencio-Carrisoza O, et al. Neonatal sepsis diagnosis decision-making based on artificial neural networks. *Front Pediatr*. 2020;8:525.
48. Neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org. Probability of neonatal early-onset sepsis based on maternal risk factors and the infant's clinical presentation. <https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org> (erişim: 1 Mart 2023).
49. Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Frymoyer A, Benitz WE. The term newborn: early-onset sepsis. *Clin Perinatol*. 2021;48:471-484.
50. Tuzun F, Ozkan H, Cetinkaya M, et al. Is European Medicines Agency (EMA) sepsis criteria accurate for neonatal sepsis diagnosis or do we need new criteria? *PLoS One*. 2019;14:e0218002.
51. Tziella C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. *Clin Chim Acta*. 2015;451:71-77.
52. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol*. 2015;42:29-45.
53. El-Naggar W, Afifi J, McMillan D, et al. Epidemiology of meningitis in Canadian neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:476-480.
54. Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, Elias SG, Simoes LR, Teixeira AL. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis. *J Med Microbiol*. 2013;62:1781-1789.
55. Nascimento-Carvalho CM, Moreno-Carvalho OA. Normal cerebrospinal fluid values in full-term gestation and premature neonates. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56:375-380.
56. Greenberg RG, Smith PB, Cotten CM, Moody MA, Clark RH, Benjamin DK Jr. Traumatic lumbar punctures in neonates: test performance of the cerebrospinal fluid white blood cell count. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:1047-1051.
57. Heath PT, Okike IO, Oeser C. Neonatal meningitis: can we do better? *Adv Exp Med Biol*. 2011;719:11-24.
58. Ouchenir L, Renaud C, Khan S, et al. The epidemiology, management, and outcomes of bacterial meningitis in infants. *Pediatrics*. 2017;140:e20170476.
59. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO, eds. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016:278-296.
60. Cernada M, Brugada M, Golombek S, Vento M. Ventilator-associated pneumonia in neonatal patients: an update. *Neonatology*. 2014;105:98-107.
61. Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. *Pediatrics*. 2003;112:1283-1289.
62. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. *Clin Perinatol*. 2015;42:17-28.
63. Long SS, Klein JO. Bacterial infections of the urinary tract. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO, eds. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016:307-318.
64. Overturf GD, Muller M, Nizet V. Focal bacterial infections. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO, eds. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016:319-349.
65. White KK, Bouchard M, Goldberg MJ. Common neonatal orthopedic conditions. In: Gleason CA, Juul SE, ed. *Avery's Diseases of the Newborn*, 10. ed. Philadelphia: Elsevier. 2018:1438-1449.
66. Muller M, Overturf G. Bacterial infections of the bones and joints. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO, eds. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016:291-305.
67. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013;41:286-300.

68. Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. device-associated module. *Am J Infect Control*. 2014;42:942-956.
69. Hocevar SN, Edwards JR, Horan TC, Morrell GC, Iwamoto M, Lessa FC. Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:1200-1206.
70. Bedir Demirdag T, Koc E, Tezer H, et al. The prevalence and diagnostic criteria of health-care associated infections in neonatal intensive care units in Turkey: A multicenter point- prevalence study. *Pediatr Neonatol*. 2021;62:208-217.
71. Centers for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network. Device-associated module: Bloodstream infection event (central line-associated bloodstream infection and non-central line-associated bloodstream infection). *Jan 2023*:1-47. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf (erişim: 1 Mart 2023).
72. Calderwood MS. Intravascular non-hemodialysis catheter-related infection: treatment. In: Harris A, Kaplan SL, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, (updated: Sep 15, 2021; literature review: Jan 2023). <https://www.uptodate.com/contents/intravascular-non-hemodialysis-catheter-related-infection-treatment> (erişim: 1 Mart 2023).
73. Taylor JE, Tan K, Lai NM, McDonald SJ. Antibiotic lock for the prevention of catheter-related infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(6):CD010336.
74. Balain M, Oddie SJ, McGuire W. Antimicrobial-impregnated central venous catheters for prevention of catheter-related bloodstream infection in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD011078.
75. Lai NM, Taylor JE, Tan K, Choo YM, Ahmad Kamar A, Muhamad NA. Antimicrobial dressings for the prevention of catheter-related infections in newborn infants with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD011082.
76. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of infections in neonatal intensive care unit patients: central line-associated blood stream infections (last reviewed: Dec 29, 2021). <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/nicu-clabsi/index.html> (erişim: 1 Mart 2023).
77. Kelly MS, Benjamin DK Jr, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol*. 2015;42:105-117.
78. Warris A, Pana ZD, Oletto A, et al. Etiology and outcome of candidemia in neonates and children in Europe: an 11-year multinational retrospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:114-120.
79. Bendel CM. Candidiasis. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO, eds. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016:1058-1079.
80. Manzoni P, Wu C, Tweddle L, Roilides E. Micafungin in premature and non-premature infants: a systematic review of 9 clinical trials. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:e291-298.
81. Kaufman DA, Manzoni P. Fungal and protozoal infections of the neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, ed. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine - Diseases of the Fetus and Infant*, 11. ed. Philadelphia: Elsevier. 2020:809-843.
82. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(1):CD001239.
83. Carr R, Modi N, Dore C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(3):CD003066.
84. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD004205.
85. Cleminson J, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD003850.
86. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1-50.
87. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(1):CD000361.
88. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(3):CD007137.
89. Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN, Patole SK. Probiotic supplementation and late-onset sepsis in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137:e20153684.
90. Katz S, Banerjee R, Schwenk H. Antibiotic stewardship for the neonatologist and perinatologist. *Clin Perinatol*. 2021;48:379-391.
91. Soll RF, Edwards WH. Antibiotic use in neonatal intensive care. *Pediatrics*. 2015;135:928-929.
92. Ramasetu J, Kawakita T. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22:278-283.
93. Ho T, Buus-Frank ME, Edwards EM, et al. Adherence of newborn-specific antibiotic stewardship programs to CDC recommendations. *Pediatrics*. 2018;142:e20174322.
94. Dukhovny D, Buus-Frank ME, Edwards EM, et al. A collaborative multicenter QI initiative to improve antibiotic stewardship in newborns. *Pediatrics*. 2019;144:e20190589.
95. Lu C, Liu Q, Yuan H, Wang L. Implementation of the smart use of antibiotics program to reduce unnecessary antibiotic use in a neonatal ICU: a prospective interrupted time-series study in a developing country. *Crit Care Med*. 2019;47:e1-7.
96. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszyński JE, Sanchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1178-1184.
97. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159:720-725.
98. Russell ARB, Murch SH. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? *BJOG*. 2006;113:758-765.