T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE İDRAR YOLU ENFEKSİYONU SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. HATİCE HİLAL ÖZGÜNER KÜÇÜK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2024

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE İDRAR YOLU ENFEKSİYONU SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. HATİCE HİLAL ÖZGÜNER KÜÇÜK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. İBRAHİM GÖKÇE

İSTANBUL 2024

ÖNSÖZ

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmamın bu aşamaya gelmesinde ilgi ve yardımlarını hep yanımda hissettiğim, mesleki ve akademik tecrübe ve birikimiyle bana daima yol gösteren tez danışman hocam Prof. Dr. İbrahim GÖKÇE' ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez yapım aşamasında fikirleri, yardımları ve ilgileri açısından çocuk nefroloji bilim dalı ve neonatoloji bilim dalına içten teşekkürlerimi sunarım.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım bütün değerli hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli ve sevgili arkadaşlarıma, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın başından beri yetişmemde gerek maddi gerek manevi her türlü katkıyı sağlamış, her zaman yanı başımda hissettiğim, destekleri ve sevgileriyle bana güç veren sevgili annem, babam, kardeşlerim ve kuzenime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistik analizinde yardımlarını esirgemeyen ve emek veren, beni her zaman destekleyen, sevgisiyle hep yanımda olan canım eşim Abdulkadir Küçük' e en içten sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ i
İCİNDEKİLER ii
TABLOLAR LİSTESİ iii
SİMGELER VE KISALTMALAR v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 10
2. GENEL BİLGİLER 12
2.1 Yenidoğan Sepsisi 12
2.1.1 Tanımlar ve Epidemiyoloji 12
2.1.2 Erken Başlangıçlı Yenidoğan Sepsisi 13
2.1.3 Geç Başlangıçlı Yenidoğan Sepsisi 14
2.1.4 Çok Geç Başlangıçlı Yenidoğan Sepsisi 14
2.1.5 Etiyoloji 15
2.1.6 Risk Faktörleri 16
2.1.7 Klinik Bulgular 17
2.1.8 Tanı 18
2.1.9 Tedavi 20
2.2 Yenidoğan Dönemi İdrar Yolu Enfeksiyonu 22
2.2.1 Epidemiyoloji 23
2.2.2 Etiyoloji 23
2.2.3 Patogenez 24
2.2.3.1 Asendan Yol 24
2.2.3.2 Hematojen Yol 25
2.2.3.3 Komşuluk Yolu 25
2.2.4 Risk Faktörleri 25
2.2.5 Klinik Bulgular 26
2.2.6 Tanı 26
2.2.7 Radyolojik Bulgular 27
2.2.7.1 Üriner Ultrasonografi (USG) 28
2.2.7.2 Voiding sistoüretrografi (VCUG) 28
2.2.7.3 Dimerktaptosüksinik asit (DMSA) 28
2.2.8 Tedavi 29
3. GEREC VE YÖNTEM 30
3.1 İstatistiksel İncelemeler 32
4. BULGULAR 33
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇLAR 63
KAYNAKÇA 66

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1	Yenidoğan dönemi sepsisinin sınıflandırılması ve özellikleri
Tablo 2	Yenidoğan sepsisindeki risk faktörleri
Tablo-3	Yenidoğan sepsisinde klinik belirti ve bulgular
Tablo-4	Töllner sepsis skorlama sistemi
Tablo-5	European Medicines Agency (EMA) skorlama sistemi
Tablo-6	Neonatal sepsiste önerilen ampirik tedaviler
Tablo 7	İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların demografik özellikleri
Tablo 8	İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanlarda eşlik eden komorbid durumlar
Tablo 9	İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların annelerindeki risk faktörleri
Tablo 10	İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların klinik özellikleri
Tablo 11	İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların laboratuvar bulguları
Tablo 12	İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların glomerüler filtrasyon hızı (GFH) dağılımı
Tablo 13	Yenidoğanların kan kültürü üremeleri ve eş zamanlı idrar kültürü üremeleri
Tablo 14	İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların görüntüleme bulguları
Tablo 15	İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların idrar kültüründe üreyen patojenlerin dağılımı
Tablo 16	İdrar yolu enfeksiyonu etkeni mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları
Tablo 17	*Klebsiella pneumoniae*' nin antibiyotik direnç oranları
Tablo 18	*Escherichia coli'* nin antibiyotik direnç oranları
Tablo 19	*Enterococcus faecalis'* in antibiyotik direnç oranları

Tablo 20 *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli'* nin antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

Tablo 21 Gram (+) ve gram (-) patojen kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında demografik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 22 Gram (+) ve gram (-) patojen kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında komorbid durumların karşılaştırılması

Tablo 23 Gram (+) ve gram (-) patojen kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 24 İdrar kültüründe üreyen gram (+) ve gram (-) patojenlerin antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

Tablo 25 Hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı İYE' lerin demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 26 Hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı İYE' lerin komorbid durumlarının karşılaştırılması

Tablo 27 Hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı İYE' lerin laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 28 Hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı İYE' lerde etken patojenler

Tablo 29 Hastane kaynaklı İYE ve toplum kaynaklı İYE' lerde üreyen patojenlerin antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

İYE	İdrar Yolu Enfeksiyonu
WBC	White Blood Count (beyaz kan hücreleri)
CRP	C-Reaktif Protein
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
E.Coli	Escherichia coli
K.pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
E.faecalis	Enterococcus faecalis
DDA	Düşük Doğum Ağırlığı
GBS	B Grubu Streptokoklar
S.Aureus	Staphylococcus aureus
K.Oxytoca	Klebsiella oxytoca
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokoklar
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
IgA	İmmunglobulin A
VUR	Vezikoüreteral Reflü
USG	Ultrasonografi
VCUG	Voiding sistoüretrografi
DMSA	Dimerktaptosüksinik asit
ETA	Endotrakeal Aspirat
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
SGA	Gestasyon Haftasına göre Küçük (Small for Gestational Age)
GH	Gestasyon Haftası
NEC	Nekrotizan Enterokolit
MSUD	Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı (Maple Syrup Urinary Disease)
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlığı
TMP-SMX	Trimetoprim-sulfametoksazol

ÖZET

Yenidoğan Döneminde İdrar Yolu Enfeksiyonu Sıklığı ve Risk Faktörleri

Giriş: Yenidoğan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ile ilgili çalışmalar literatürde yetersizdir. Biz bu çalışmamızda, retrospektif olarak, yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki (YYBÜ) İYE sıklığını, demografik özelliklerini, eşlik eden komorbid durumlarını, risk faktörlerini, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını araştırmayı planladık. Ayrıca ikincil amaç olarak, idrar kültüründe izole edilen bakterilerin bakteriyolojik profilini ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada 1 Ocak 2014-12 Eylül 2023 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi YYBÜ' nde yatan 4117 hasta tarandı ve İYE tanısıyla izlenen ve tedavi alan 183 yenidoğan üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya term ve preterm bebekler dahil edildi. İdrar kültürü steril idrar sondası ile alınan hastalar dahil edildi. Hastalara ait bilgiler hasta dosyalarından ve hastane veri tabanından elde edildi.

Bulgular: Yenidoğan İYE sıklığı %4.44 saptandı. Hastaların %66.1' i erkekti. Hastaların % 67.2' si sezeryan ile doğmuştu. Hastaların %47.5' i pretermdi ve %87.9' unda İYE hastane kaynaklı idi. Hastaların %74.3' ünde hiperbilirubinemi vardı. Hastaların %35.5' inin annesinde gebelikte İYE öyküsü vardı. Tanı anında en sık saptanan semptom/bulgu (%47.2) sarılıktı. Hastaların %15.8' inde tanı anında sepsis kliniği mevcuttu. Hastaların 1/3' ünden azında piyüri ve yaklaşık 1/10' unda nitrit pozitifliği vardı. Üriner ultrasonografi (USG) yapılmış olan hastaların sadece %15.8' inde üriner anomali saptandı. En sık rastlanan anomali pelvikaliektazi idi. İdrardan izole edilen patojenlerin %76.5' i gram (-), %20.8' i gram (+) ve %2.7' si mantar idi. En sık üreyen patojenler sırasıyla *Klebsiella pneumoniae* (%28.5), *Escherichia coli* (%21.9) ve *Enterococcus faecalis* (%17) idi. Tüm kohortta ampisilin direnci %69.3, gentamisin direnci %24.8 saptandı. Ampisilin ve/veya gentamisin duyarlılığı çalışılmış olan 168 hastada ampisilin ve gentamisinden en azından birine duyarlı

olmayanların oranı %22 idi. Sefiksim direnci %74.6 idi, diğer sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı direnç oranları da benzerdi. Nitrofurantoin direnci %28, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) direnç oranı %16.5 saptandı. *Escherichia coli'* nin başta ampisilin, nitrofurantoin ve piperasilin-tazobaktam olmak üzere direnç oranları *Klebsiella pneumoniae' ye* göre istatiksel olarak daha düşük saptandı.

Sonuç ve Tartışma: Yenidoğan döneminde geçirilmiş İYE, renal parankimal skar ve kronik böbrek hasarı açısından çok önemli risk faktörüdür. Bu nedenle uzun dönem komplikasyonları gelişmeden erken dönemde etkin tedavinin verilmesi ve riskli hastaların belirlenip yakından takibe alınması önemlidir. Yenidoğan sarılığının etyolojisinde İYE akıldan çıkarılmamalıdır. Prenatal öyküde annede gebelikte geçirilmiş İYE sorgulanmalıdır. Yenidoğan İYE' sinde altta yatabilecek üriner patolojiler açısından üriner USG mutlaka yapılmalıdır. Her merkez belirli aralıklarla antibiyotik direnç oranlarını saptamalı ve ampirik tedavide yeni kombinasyonları bu sonuçlar ışığında belirlemelidir.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, İdrar Yolu Enfeksiyonu, Hiperbilirubinemi, Klebsiella Pneumoniae, Escherichia Coli, Enterococcus Faecalis

ABSTRACT

The Frequency and Risk Factors of Urinary Tract Infections in the Neonatal Period

Introduction: The studies on neonatal urinary tract infection (UTI) are insufficient in the literature. In this study, we planned to retrospectively investigate the frequency, demographic characteristics, comorbid conditions, risk factors, laboratory and imaging findings of UTIs in neonatal intensive care unit (NICU). In addition, as a secondary aim, we aimed to determine the bacteriological profile and antibiotic susceptibilities of bacteria isolated from urine culture.

Material and Method: In this study, 4117 patients hospitalised in Marmara University NICU between 1 January 2014 and 12 September 2023 were screened and 183 neonates who were followed up and treated for UTI were retrospectively studied. Term and preterm infants were included in the study. Patients whose urine culture was obtained with a sterile urinary catheter were included. Information about the patients was obtained from patient files and hospital database.

Results: The incidence of neonatal UTI was 4.44%. 66.1% of the patients were male. 67.2% of the patients were born by caesarean section. 47.5% of the patients were preterm and 87.9% had nosocomial UTI. Hyperbilirubinaemia was present in 74.3% of the patients. The mothers of 35.5% of the patients had a history of UTI during pregnancy. The most common symptom/finding at the time of diagnosis was jaundice (47.2%). Sepsis clinic was present in 15.8% of the patients at the time of diagnosis. Pyuria was present in less than 1/3 of the patients and nitrite positivity was present in approximately 1/10 of the patients. Urinary anomaly was found in only 15.8% of the patients by urinary ultrasonography (USG). The most common anomaly was pelvicaliectasis. Of the pathogens isolated from urine, 76.5% were gram (-), 20.8% were gram (+) and 2.7% were fungi. The most frequently isolated pathogens were *Klebsiella pneumoniae* (28.5%), *Escherichia coli* (21.9%) and *Enterococcus faecalis* (17%). In the whole cohort, ampicillin resistance was 69.3% and gentamicin resistance

was 24.8%. Among 168 patients whose susceptibility to ampicillin and/or gentamicin was studied, the rate of those who were not susceptible to at least one of ampicillin and gentamicin was 22%. Cefixime resistance was 74.6% and resistance rates to other cephalosporins were similar. Nitrofurantoin resistance was 28% and trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) resistance was 16.5%. The resistance rates of Escherichia coli to ampicillin, nitrofurantoin and piperacillin-tazobactam were statistically lower than those of Klebsiella pneumoniae.

Conclusion and Discussion: UTI in the neonatal period is a very important risk factor for renal parenchymal scarring and chronic kidney injury. Early and effective treatment is important to prevent the development of long-term complications and therefore it is a essential to identify and closely follow-up high-risk patients. UTI should be kept in mind in the etiology of neonatal jaundice. In the prenatal history, UTI in the mother during pregnancy should be questioned. Urinary USG should be performed in neonatal UTI in terms of underlying urinary pathologies. Each centre should determine antibiotic resistance rates at certain intervals and identify new combinations in empirical treatment in the light of these results.

Keywods: Neonatal Period, Urinary Tract Infection, Hyperbilirubinemia, Klebsiella Pneumoniae, Escherichia Coli, Enterococcus Faecalis

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan dönemi, doğumdan dört haftalık olana kadar olan bebekler olarak tanımlanır. Yenidoğanların doğuştan gelen yetersiz bir adaptif bağışıklığı vardır. Bu da onları çok sayıda patojenik mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirir. Yenidoğanlarda sık görülen bakteriyel ve viral enfeksiyonlar; merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, solunum sistemi enfeksiyonları, İYE, cilt enfeksiyonları, katater ilişkili enfeksiyonlardır ve hafif, şiddetli ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar olarak sınıflandırılabilirler (1).

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk 28 gününde enfeksiyona ait sistemik bulgu ve semptomların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği klinik durumdur. Kültür ile etken gösterilmiş neonatal sepsis insidansı gelişmiş ülkelerde her 1000 canlı doğumda 1 ile 10 arasında bildirilmiştir. Sepsisin görülme sıklığı ülke, bölge, toplum ve hastaneler arasında ve hatta farklı zamanlarda aynı hastanede bile farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Son 10 yılda tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle ölüm oranı azalmıştır. Ancak halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (2).

Erken başlangıçlı sepsise neden olan patojenler, çoğunlukla doğum kanalından edinilir. Ancak etken bebeğe plasenta (kan) yoluyla da ulaşabilir. Erken başlangıçlı sepsis genellikle postnatal ilk 2 gününde tanı alır. Geç sepsis etkenleri doğum yolu, anne, aile, toplum, ev ya da hastaneden edinilebilir (2). Geç başlangıçlı sepsiste idrar kültürü pozitifliği erken başlangıçlı sepsise göre çok daha yüksektir (3).

İdrar yolu enfeksiyonu, yenidoğanlarda sepsis ve bakteriyemi ile seyredebilen önemli bir enfeksiyondur. Yenidoğan İYE ile ilgili çalışmalar literatürde yetersizdir. Sıklığı ve risk faktörleri ile ilgili çalışmalar bulunsa da tam sonuca ulaştırır nitelikte değildir. Çalışmalar yenidoğanlarda İYE tanısının zor olduğunu göstermektedir. İYE sıklıkla postnatal ikinci ya da üçüncü haftadan sonra görülür. Erkek bebeklerde görülmesi daha sıktır. İYE geçiren yenidoğanlar altta yatabilecek olası üriner sistem patolojileri yönünden araştırılmalıdır.

Yenidoğan döneminde semptomatik İYE insidansı yaklaşık %1' dir. Semptomlar çoğunlukla zayıf beslenme, letarji, sarılık, gelişmede yetersizlik, kusma, ısı instabilitesi ve gibi özgün olmayan bulgulardır (4).

Tanı; klinik bulgular, idrar analizinde piyüri varlığı ve doğru alınmış idrar örneğinde anlamlı sayıda patojen üremesi ile konur. Ancak idrar toplanmasındaki zorluklar, anlamlı bakteri sayısının yorumlanmasındaki farklılıklar, asemptomatik bakteriüri varlığı İYE tanısının konulmasında zorluklara neden olabilir (5). İdrar kültürü için suprapubik aspirasyon veya üriner kateterizasyon yöntemleri önerilmektedir (6). İYE varlığında lökositoz ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği görülebilir ancak özgün değildir (7). Yenidoğan döneminde görülen İYE' de en sık patojen *Escherichia coli (E.coli)' dir*. Bununla birlikte, *Enterobacter, Klebsiella* gibi diğer gram (-) bakteriler, gram (+) etkenler ve C*andida türleri* de sık görülür (5).

Şüpheli enfeksiyon varlığında tedaviye çoğunlukla intravenöz ampisilin ve aminoglikozid (örneğin gentamisin) ile başlanır. Kültür ve hassasiyet öğrenilince antibiyotik tedavisi tekrardan düzenlenir. Tedaviye 7-10 gün devam edilir ve kontrol idrar mikroskopisi ve kültürü alınarak değerlendirilir.

Biz bu çalışmamızda, retrospektif olarak, 1 Ocak 2014-12 Eylül 2023 tarihleri arasında, YYBÜ' nde yatan bebeklerdeki İYE sıklığını, demografik özelliklerini, eşlik eden komorbid durumlarını, olası risk faktörlerini, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını araştırmayı planladık. Ayrıca ikincil amaç olarak, idrar kültüründe izole edilen bakterilerin bakteriyolojik profilini ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemeyi amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Yenidoğan Sepsisi

2.1.1 Tanımlar ve epidemiyoloji

Yenidoğan dönemi, doğum sonrası hayatın ilk 4 haftalık dönemi olarak tanımlanır. Yenidoğanların doğuştan gelen yetersiz bağışıklığı onları çok sayıda patojenik mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirir**.** Yenidoğanlarda sık görülen bakteriyel ve viral enfeksiyonlar; merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, solunum sistemi enfeksiyonları, İYE, cilt enfeksiyonları, katater ilişkili enfeksiyonlardır ve hafif, şiddetli ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar olarak sınıflandırılabilirler (1).

Yenidoğan sepsisi, doğum sonrası ilk 4 haftada enfeksiyonun bakteri, viral veya mantar kökenli hemodinamik değişiklikler ve klinik bulgularla ilişkili, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan sistemik durumu tanımlar. Klinik olarak sepsis düşünülen yenidoğan bebeklerin birçoğunun kan kültürlerinde sepsis etkeninin gösterilememesi yenidoğan sepsisinde klinik ve laboratuvara dayalı tanımlamaların ortaya çıkmasına neden olmuştur (8).

Kültür ile etken gösterilmiş neonatal sepsis sıklığı gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 1-10 olarak bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre neonatal sepsis insidansı daha düşük olarak bildirilmektedir (9). Yenidoğan sepsisinin başlangıç anı ne olursa olsun sepsisin erken tanınması, uygun antibiyotik tedavisinin hemen başlanması morbidite ve mortaliteyi azaltan en önemli etkenlerdir (10). Sepsisin görülme sıklığı toplum, bölge, ülke, hastaneler arasında ve kimi zaman aynı hastanede farklı zaman dilimlerinde bile farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. Son 10 yılda tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle ölüm oranı azalmıştır. Ancak halen önemli bir

morbidite ve mortalite nedenidir (2). Klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak da şu şekilde sınıflandırılmaktadır;

Kanıtlanmış sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin kültür ile gösterildiği duruma denir.

Klinik sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin kültür ile gösterilemediği duruma denir.

Şüpheli sepsis: Yenidoğanda risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündüren bulguların görülmesi durumuna denir.

Erken başlangıçlı sepsis: Postnatal ilk 3 gününde (<72 saat) saptanan sepsise denir.

Geç başlangıçlı sepsis: Postnatal 4-30. günlerinde tanı alan sepsise denir.

Çok geç başlangıçlı sepsis: Postnatal 30. Gününden bebeğin taburcu olana kadar geçen sürede tanı konulan sepsise denir.(2).

2.1.2 Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi

Erken başlangıçlı sepsis etkenleri, genellikle doğum yolundan edinilir. Bu nedenle patojenler genellikle annenin genitoüriner yolundan kaynaklanır. Ancak sepsis etkeni bebeğe plasenta (kan) yoluyla da ulaşabilir. Patojenlerin doğum kanalından kazanılması genellikle doğumdan önce rektum, vajen veya servikste bulunan mikroorganizmaların asendan yolla rüptüre veya intakt olmuş membranlardan koryoamniyonite yol açmasıyla ya da doğum sırasında gerçekleşir. Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisine göre mortalitesi daha yüksektir (11). Erken başlangıçlı sepsis genellikle yaşamın ilk 3 gününde tanı alır (12). Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinde en yaygın görülen patojenler *E.coli* ve *B grubu streptokoklar (GBS)'* dır (13).

2.1.3 Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi

Geç başlangıçlı sepsis etkenleri doğum yolu, hastane, ev, anne, aile ya da toplumdan edinilebilir (Tablo-1) (2). Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi daha sık olarak düşük doğum ağırlıklı ve erken doğmuş yenidoğanlarda, YYBÜ' nde uzun süreli paranteral beslenme desteği almış yenidoğanlarda, hastanede yatış gerektiren cerrahi müdahale geçirmiş yenidoğanlarda görülür. Yetersiz anne sütü alımının da geç başlangıçlı yenidoğan sepsisini arttırdığı gösterilmiştir (2). Geç başlangıçlı yenidoğan sepsiste idrar kültürü pozitifliği erken başlangıçlı sepsise göre çok daha yüksektir (3).

Geç başlangıçlı yenidoğan sepsiste sebep olan patojenler bölgelere göre farklılık gösterebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen patojenler *koagülaz negatif stafilokoklar (KNS)'* dır. Bunlardan da en sık olan *Staphylococcus epidermidis*' dir. Preterm doğum, düşük doğum ağırlığı (DDA) ve uygulanan invazif işlemlerin daha fazla olması buna neden olmaktadır. Gram (-) basillerin (*E.coli, Klebsiella türleri, Pseudomonas türleri*) ön planda olduğu çeşitli ülke ve klinikler vardır, bununla birlikte *Staphylococcus aureus (S.aureus)* ve *Candida türlerinin* de önemli etken olduğu üniteler vardır (14).Orta ve düşük gelirli ülkelerden toplum kökenli enfeksiyonlar ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte, bu ülkelerde geç başlangıçlı yenidoğan sepsislerinin birçoğunda *Klebsiella türleri,* diğer *gram (-) enterik basiller* ve *S.aureus* etkendir (15).

2.1.4 Çok geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi

Yaşamın birinci ayından taburculuğa kadar olan süreçte gerçekleşen sepsis çok geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi olarak tanımlanmaktadır (Tablo-1). Sıklıkla çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) preterm bebeklerde ve uzun süredir YYBÜ' nde tedavi alıp takip edilen bebeklerde görülür (16).

2.1.5 Etiyoloji

Erken yenidoğan sepsisinin en sık nedenleri *E.coli ve GBS*' dir (8, 17). Bu mikroorganizmalar genellikle annenin vajinal ve/veya rektal florasından kazanılır. Risk altındaki kadınlarda *invaziv GBS* hastalığının dikey bulaşmasını azaltmak için intrapartum kemo profilaksiye dayanan önleme stratejileri, erken başlangıçlı GBS hastalığında önemli bir azalma sağlamıştır (18). Daha az sıklıkla *Listeria monocytogenes, gram (-) enterik basiller ve stafilokoklar* erken sepsis etkenleridir.

Geç başlangıçlı sepsisin ise en sık nedenleri, gelişmiş ülkelerde başta *Staphylococcus epidermidis* olmak üzere *KNS türleri* en sık görülen mikroorganizmalar iken, *E. coli, Klebsiella, Pseudomonas türleri* gibi gram (-) çomakların, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere, ön sırada olduğu ülke ve merkezler vardır (14,19). *S.aureus ve Candida* da diğer saptanan mikroorganizmalar arasındadır.

Tablo-1. Yenidoğan dönemi sepsisinin sınıflandırılması ve özellikleri (2)

	Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi (Yaşamın ilk 3 günü)	Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi (4-30.gün)	Çok geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi
Risk etmenleri	Sıklıkla var	Genellikle yok	Değişken
Geçiş yolu	Vertikal, genellikle anne genital kanalından	Vertikal ya da postnatal çevreden	Çevreden
Klinik özellikler	Fulminan seyirli, çoklu organ tutulumu	Sinsi ya da akut, fokal enfeksiyon, Menenjit sık	Sinsi
Ölüm	%5-20	%5	Düşük
Etkenler	*Grup B Streptokoklar* *Escherichia coli* *Viridan streptokoklar* *Enterococcus türleri* *Koagülaz negatif stafilokoklar* *Staphylococcus aureus* *Haemophilus influenzae* *Listeria monocytogenes* *Klebsiella türleri*	*Koagülaz negatif stafilokoklar* *Staphylococcus aureus* *Candida türleri* *Escherichia coli* *Enterococcus türleri* *Klebsiella türleri* *Pseudomonas türleri* *Grup B Streptokoklar* *Listeria monocytogenes*	*Koagülaz negatif stafilokoklar* *Staphylococcus aureus* *Candida türleri* *Escherichia coli* *Klebsiella türleri* *Pseudomonas aeruginosa*

2.1.6 Risk faktörleri

Yenidoğanlarda sepsis oluşumuna neden olan önemli risk faktörleri preterm doğum ve doğum ağırlığının düşük olmasıdır. Düşük ağırlıkla doğan preterm yenidoğanlar, normal ağırlıkta doğan term yenidoğanlara göre daha fazla sepsis riski altındadırlar. Ayrıca preterm hastaların anneden geçen plasental immunglobülin G düzeylerinin de düşük olması risk faktörüdür (13).

Çoklu gebelikler, fetal stresin olması, doğum sırasında yenidoğana resüsitasyon yapılması, düşük APGAR skoru erken başlangıçlı sepsis riskini arttırırken; sık intravenöz girişimler, uzun süreli mekanik ventilasyon desteği, göbek kateteri gibi invaziv girişimler, uzun süreli paranteral beslenme, yetersiz anne sütü alımı ve cerrahi girişim gereksinimi ise özellikle geç başlangıçlı sepsis görülme riskini artırmaktadır (2). Gelişmekte olan ülkelerde erken başlangıçlı sepsis riskini arttıran faktörler arasında; düzensiz gebelik takipleri, evde yapılan ve steril ortamlarda gerçekleşmeyen doğumlar, yanlış göbek bakımı uygulamaları ile gebe veya yenidoğanda enfeksiyonların geç teşhisi de yer almaktadır (16).

Annede koryoamniyonit, antenatal maternal ateş (>38 ºC), erken uzamış membran rüptürü (>18 saat), annede *GBS* kolonizasyonu ve yenidoğanda *GBS* enfeksiyonu riskini arttıran sebepler olması; annenin gebeliğin son döneminde vajinal-rektal GBS' nin kültürlerle kanıtlanması, annenin önceki gebeliklerinde *GBS* öyküsünün olması, antenatal yapılan nükleik asit amplifikasyon testinde *GBS* saptanması yenidoğan sepsisindeki maternal risk faktörleri olarak söylenebilir (20,21).

Ayrıca; term erkek yenidoğanlarda sepsis oranı, term doğan kız yenidoğanlara göre 4 kat yüksek saptanmıştır (22). Yenidoğan dönemindeki risk faktörleri Tablo-2' de gösterilmiştir.

Tablo-2. Yenidoğan sepsisindeki risk faktörleri (23)

MATERNAL RİSK FAKTÖRLERİ	NEONATAL RİSK FAKTÖRLERİ
Erken membran rüptürü	Preterm doğum
Koryoamniyonit	Düşük doğum ağırlığı
*GBS** kolonizasyonu	Cinsiyet
Ateş	İntrapartum ve postpartum yapılan girişim ve uygulamalar
Üriner sitem enfeksiyonları	

*GBS: Grup B Streptokok

2.1.7 Klinik bulgular

Yenidoğan sepsisinde belirti ve semptomlar genellikle non-spesifiktir. Bu durum neonatal sepsisin teşhisini zorlaştırır ve aşırı antibiyotik kullanımına yatkınlık yaratır (12).

Yenidoğan sepsisinin klinik belirtileri, sub-klinik enfeksiyondan fokal veya sistemik hastalığın şiddetli belirtilerine kadar değişebilir (Tablo-3) (13). Ateş veya hipotermi, beslenmede zorluk, pasif emme, huzursuzluk, letarji, hipotoni, takipne, burun kanatlarının solunuma katılması, inleme, apne, subkostal çekilmeler, siyanoz, kusma, sarılık, hepatomegali, karında distansiyon, ishal, konvülsiyon, bradikardi veya taşikardi, hipotansiyon, dolaşım bozukluğu, purpura, peteşi ve enfeksiyon ile ilişkili deri lezyonları görülebilir (11,12,24). Letarji, tonusta artış veya hipotoni, konvülsiyon, irritabilite, apne ve fontanelin belirginleşmesi menenjitli yenidoğan bebeklerde en sık görülen bulgulardır. Erken başlangıçlı sepsisi olan bebeklerin bir kısmında doğumdan hemen sonra, %90' ından fazlasında doğumun ilk 24 saatinde ve hemen hemen tamamında ilk 48 saati içerisinde semptom ve bulgular görülür (24).

Yenidoğan sepsisi ayırıcı tanısında yenidoğanın geçici takipnesi, mekonyum aspirasyonu da dahil olmak üzere respiratuar distres sendromu, aspirasyon pnömonisi, hipoksik iskemik ensefalopati, intrakraniyal kanama, konjenital kalp hastalıkları, prematüre apnesi mutlaka düşünülmelidir (11).

Tablo-3. Yenidoğan sepsisinde klinik belirti ve bulgular (25)

Genel bulgular	Kötü görünen bebek, ısı regülasyonunda bozukluk, ödem, beslenmede-emmede zorluk, dolaşımda bozulma, tiz sesli ağlama ya da cılız ağlama, bebeğin hareketlerinde azalma
Solunum sistemi	Apne, burun kanadı solunum yapma, subkostal çekilme, takipne, oksijen ihtiyacında artma, hava açlığı çekmesi, morarma
Dolaşım sistemi	Kapiller dolum süresinde uzama, kalp tepe atımının artması, nabızların zayıf alınması, tansiyonlarının düşük olması ya da alınamaması
Sindirim sistemi	Kusma, batında distansiyon gelişmesi, karın cildinde renk değişikliğinin olması, ishal, ikterik görünüm, hepatomegali, splenomegali, asit, beslenmeyi tolere edememe
Kan sistemi	Peteşi, purpura, kanama, sarılık
Merkezi sinir sistemi	Huzursuzluk, uykuya eğilim, nöbet, fontanelde bombeleşme, hipotonisite, ağlama paterninde değişme
Deri bulguları	Kutis marmaratus, sarılık, omfalit, hiperemi, selülit, apse, solukluk

2.1.8 Tanı

Yenidoğan dönemi sepsis teşhisi için altın standart yöntem steril olan vücut sıvılarında (kan, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), plevral sıvı, periton sıvısı, eklem sıvısı gibi) patojen etkenin gösterilmesidir. Sepsis tanısını birkaç saatte koydurabilecek bir test yoktur. Tanıda birden çok testin birlikte kullanılması yardımcıdır. Yenidoğan döneminde kan kültüründe etkenin üretilmesi tanı koydurucu iken, kan kültüründe üremenin olmaması tanıyı dışlatmaz (26). Kan kültüründeki üremelerin %90' ı ilk 48 saat içinde gerçekleşir (27). Yardımcı laboratuvar testlerinden; beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil sayısı, immatür nötrofil/total nötrofil oranı ve akut faz reaktanlarından yararlanılmaktadır. Akut faz reaktanlarından örnek olarak prokalsitonin, serum amiloid A, CRP, lipopolisakkarit bağlayıcı protein ve mannoz bağlayıcı lektin gösterilebilir (21). Yenidoğan sepsisi esnasında akut faz reaktanlarından ilk yükselenler sitokin ve kemokinlerdir (İnterlökin-6, İnterlökin-8, İnterlökin-10, Tümör

Nekroz Faktörü-Alfa, İnterlökin-2 reseptörü) (8,12,23,26). Yenidoğan sepsisi tanısı koyabilmek için klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirildiği bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Töllner ve Avrupa Tıp Kurumu (European Medicines Agency; EMA) değerlendirme ölçekleri, yenidoğan sepsisi tanısında yaygınca kullanılmaktadır (Tablo-4,5). Ülkemizde yapılan bir çalışmada EMA değerlendirme ölçeğinin tanıya ulaştırmada yararının kısıtlı olduğu ve geliştirilmiş daha iyi değerlendirme çizelgelerine ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (28).

Tablo-4. Töllner sepsis skorlama sistemi

Puan	**0**	**1**	**2**	**3**
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Var	Belirgin	
Bradikardi, apne	Yok	Var		
Solunum sıkıntısı	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	>4 cm		
Gastrointestinal bulgusu	Yok	Var		
WBC* sayısı	Normal	Lökositoz		Lökopeni
Lökosit formülünde sola kayma	Yok	Orta		Belirgin
Trombositopeni	Yok		Var	
Metabolik asidoz	Normal	>7,2	<7,2	

*WBC: Total beyaz küre sayısı

Tablo-5. European Medicines Agency (EMA) skorlama sistemi

Klinik bulgular
Vücut sıcaklığı >38.5 veya <36 C olması veya ısı düzensizliği
Solunumsal Apne, takipne, artmış oksijen veya ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler Bradikardi, taşikardi, idrar çıkışı <1 ml/kg/s, hipotansiyon, bozulmuş periferik dolaşım
Gastrointestinal Beslenme intoleransı, emmede azalma, abdominal distansiyon
Cilt ve cilt altı lezyonlar Peteşi veya sklerem
Non-spesifik İrritabilite, letarji veya hipotonisite
Laboratuvar bulguları
Lökosit sayısı <4000 /mm3 veya >20.000/mm3
İmmatür/total nötrofil oranı ≥0.20
Trombosit sayısı <100.000/mm3
CRP* >15mg/L (1.5mg/dl) veya **prokalsitonin** ≥2 ng/ml
Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): **Hiperglisemi** (>180 mg/dL veya 10 mmol/L) **Hipoglisemi** (<45 mg/dl veya 2.5 mmol/L)
Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mmol/L
6 klinik kategoriden **en az ikisinde** ve 6 laboratuvar kategorisinden **en az ikisinde** pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44. haftaya kadar kullanılabilir.
European Medicines Agency (EMA), Report on the Expert Meeting on Neonatal and Pediatric Sepsis, 2010 (29)

*CRP: C-reaktif protein

2.1.9 Tedavi

Yenidoğan sepsisi nedeniyle antibiyotik tedavisi başlanan hastanın klinik izlemi ve destek tedavisi de son derece önemlidir. Hastanın klinik durumu ve bazı laboratuvar değerleri (kan kültürü, lökosit, periferik yayma, CRP gibi) yakından izlenmelidir (8).

Yenidoğan sepsisi tedavisinde ilk kullanılacak antimikrobiyal ajanlar bebeğin semptom ve bulgularının başladığı zaman, yenidoğanın yaşı, enfeksiyon ajanının kazanıldığı yer-ortam (doğum kanalı, hastane veya toplum) ve varsa enfeksiyon odağı göz önünde alınarak olası patojenler ve antibiyotik duyarlılıklarına göre seçilmelidir

(8,24). Antibiyotik tedavisi başlanmadan önce doğru ve yeterli şekilde kültür numunelerinin alınması tedavinin devamlılığı açısından çok önemlidir.

Erken başlangıçlı sepsisin ampirik tedavisinde olası üreyen mikroorganizmalara karşı etkili olması düşünülen antibiyotik kombinasyonu uygulanmalıdır. Erken başlangıçlı sepsise en sık sebep olan mikroorganizmalar *GBS ve E.coli* olduğu için ampirik tedavisinde de penisilin G ya da ampisilin ve bir aminoglikozid (gentamisin) kullanılmalıdır (Tablo-6) (11,24). Aminoglikozidler ototoksik ve nefrotoksik ilaçlardır. Gentamisin ile tedaviye başlamadan önce böbrek fonksiyon testleri kontrol edilmelidir.

Yenidoğan sepsisi tedavisinde kullanılabilecek sefotaksim dahil üçüncü kuşak sefalosporinlerin yan etki ve toksik etkileri aminoglikozidlere göre daha az olmakla birlikte dirençli bakteri suşlarının gelişimini önlemek için sepsisinin ampirik tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (11,23). Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler erken başlangıçlı sepsiste tedaviye ancak gram (-) menenjit düşünüldüğünde eklenmelidir (daha yüksek bakteri öldürücü serum ve BOS derişimleri sağlanması nedeniyle) (2,13,23). Klinik sepsis tedavisi 7-10 gün, kanıtlanmış sepsis tedavisi 10 gündür. Ototoksik ve nefrotoksik etkileri sebebiyle, aminoglikozid kullanımı 7-10 gün ile sınırlandırılmalıdır (11,23).

Toplum kökenli olan geç başlangıçlı sepsisin tedavisinde ampisilin ve gentamisin ya da ampisilin ve sefotaksimin 7-10 gün tedavisi uygundur (Tablo-6). Hastane kaynaklı olan geç başlangıçlı sepsisin tedavisi, o merkezin YYBÜ' nde sık görülen etkenler ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir. Vankomisin ile birlikte gentamisin (ya da amikasin) ya da üçüncü kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim) başlanmalıdır. Tedavi süresi 10-14 gündür. Geç başlangıçlı sepsiste, menenjit olasılığı varsa, tedavide toplum kökenli olgularda sefotaksim, hastane kaynaklı olgularda üçüncü kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim) yer almalıdır; bu tedaviye daha önce başlanmamışsa bir aminoglikozid de eklenebilir (2).

Klinik bulguları sepsisle uyumlu olan bebekte, kan kültüründe üreme olmasa dahi şüpheli sepsis olduğu için tedavi tamamlanmalıdır (23). Tedaviye yanıt bebeğin kliniğine ek olarak laboratuvar tetkikleri ile de takip edilmelidir. Tedaviye başlandıktan sonraki 24-48 saat içerisinde bebeğin kliniğinde düzelme olması, akut faz reaktanlarında gerileme olması tedaviye yanıt alındığının göstergesidir (24).

Tablo-6. Neonatal sepsiste önerilen ampirik tedaviler (8)

Bakteriyel enfeksiyon	Önerilen tedavi	Alternatif tedavi
Erken sepsis	Ampisilin-gentamisin	Ampisilin-sefotaksim
Geç sepsis (Toplumdan kazanılmış)	Ampisilin-gentamisin	Ampisilin-sefotaksim
Hastanede yatan bebeklerde gelişen geç sepsis	Vankomisin-gentamisin (veya amikasin)	Vankomisin-seftazidim
Erken menenjit	Ampisilin-sefotaksim	Ampisilin-gentamisin
Geç menenjit	Ampisilin-sefotaksim	Ampisilin-gentamisin Veya Vankomisin-sefotaksim (veya seftazidim) +/- aminoglikozid
Erken pnömoni	Ampisilin-gentamisin	Ampisilin-sefotaksim
Nazokomiyal pnömoni	Vankomisin-sefotaksim	Vankomisin-seftazidim

2.2 Yenidoğan Dönemi İdrar Yolu Enfeksiyonu

Üriner sistemin bakteri, virüs veya mantar gibi mikroorganizmalar ile enfekte olması İYE olarak tanımlanmaktadır. İYE, yenidoğan döneminde bakteriyemi ve sepsis ile seyredebilen ciddi bir enfeksiyondur. Yenidoğan İYE ile ilgili çalışmalar literatürde yetersizdir.Sıklığı ve risk faktörleri ile ilgili çalışmalar olsa da tam sonuca ulaştırır nitelikte değildir. Çalışmalar yenidoğanlarda İYE tanısının zor olduğunu göstermektedir. İYE geçiren yenidoğanlar altta yatabilecek olası üriner sistem patolojileri yönünden dikkat edilmeli ve araştırılmalıdır. İYE altta yatan böbrek

anormalliği için öncü bir durum olabilir. Uzun süreli böbrek hasarının önlenmesinde hızlı tanı ve tedavinin başlatılması önemlidir (6).

Yenidoğan döneminde üroepiteliyal bakterisidal aktivitesindeki yetersizlikler, lokal savunma mekanizmalarındaki immatürite, lokal immunglobülin A (IgA) düzeylerindeki düşüklük, üriner asidifikasyondaki yetersizlikler ve periüretral kolonizasyondaki fazlalık İYE oluşumunu kolaylaştırmaktadır (30).

2.2.1 Epidemiyoloji

İdrar yolu enfeksiyonu sıklığı hastanın yaşına ve cinsiyetine göre değişmektedir. Yenidoğanlarda %0.1-1 şeklinde iken, ateşli term yenidoğanlarda %5.3-%14' tür (31). Pretermlerde ise daha yüksek olup %4-%25 arasında değiştiği görülmüştür (32). İYE sıklıkla yaşamın ikinci ya da üçüncü haftasından sonra görülür. Erkek bebeklerde daha sıktır. Yenidoğan dönemindeki yapılan bir çalışmada, erkek bebekler arasında sünnetli olanlarda İYE oranı %2 iken, sünnetsizlerde %21 ile daha yüksek saptanmıştır (33).

2.2.2 Etiyoloji

Yenidoğan döneminde görülen İYE' de en sık neden olan mikroorganizma *E.coli*' dir; *Klebsiella, Enterobakter* gibi diğer Gram negatif bakteriler ve *Candida* türleri de sık görülür (5, 6). En sık karşılaşılan mikroorganizma enterik bakteriler olmakla birlikte üriner sistemde kolonize olabilen bakteri, fungus, parazit ve virüsler de etken olarak tespit edilebilmektedir. Patojen mikroorganizma yaşa ve eşlik eden komorbid duruma göre değişiklik gösterir. Yenidoğanlarda *GBS* diğer yaş gruplarına göre daha sık izole edilmektedir. Hastaneye yatırılan preterm hastalarda ise *KNS* ve *Klebsiella* daha sık saptanmakta olup, *E.coli* oranı daha azdır. Aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 gram) pretermlerde ise *Candida* sık görülen üropatojenler arasındadır (34).

Görüldüğü üzere daha büyük yaş gruplarında olduğu gibi *E.coli* yenidoğan döneminde saptanan İYE etiyolojisinde de, daha az sıklıkta olmasına karşın, ana patojendir. Yenidoğan İYE etiyolojisinde diğer dikkati çeken durum da *Gram (+) mikroorganizmaların ve Candida* türlerinin sıklığının çok daha yüksek olmasıdır.

2.2.3 Patogenez

Üriner sistem üretranın distal kısmı hariç sterildir. Bakterilerin üriner sistemdeki invazyonu ve yayılması 3 yolla olmaktadır. Bunlar asendan yol, hematojen yol ve komşuluk yoludur. İdrar yolu enfeksiyonun daha sık asendan yol ile etken patojenin üriner sisteme ulaşmasıyla gelişmektedir. Hematojen yol ile ise İYE daha nadir görülüp etkenin sepsis sırasında kan yolu ile taşınıp üriner sisteme geçmesi sonucu oluştuğu düşünülür.

2.2.3.1 Asendan yol

İdrar yolu enfeksiyonuna neden olan en sık mekanizmadır (%90). Asendan enfeksiyonda bakteri fekal flora kaynaklıdır, sıklıkla *E.coli* ve tipleri sorumludur. Bu yol ile İYE oluşması için mikroorganizmanın perineye ulaşıp kolonize olması ve üretradan geçerek mesaneye ulaşması en önemli ve birinci aşamadır (35, 36). Asendan yol ile mesaneye ulaşan mikroorganizma burada çoğalır ve devamında genitoüriner sistemde üreter, renal pelvis ve parankime doğru ilerler. Bu durum vezikoüreteral reflü (VUR) varlığında daha gürültülü olmaktadır. Gram (-) etkenlerin salgıladığı endotoksinler üriner sistemin peristaltizmini bozarak retrograd yayılımı kolaylaştırmaktadır. Üro-epitele invaze olan bir mikroorganizmanın normal bir üriner sistemde enfeksiyon yapabilmesi için üropatojenik virülansının olması gereklidir. Üriner sistemde olan anatomik veya nörolojik bozukluklar mikroorganizmanın virülans faktörlerine ihtiyaç duymadan yayılmasını ortam hazırlayabilir (37).

2.2.3.2 Hematojen yol

Hematojen yayılım %1' den az olguda görülür. Genellikle sepsisin bir parçasıdır; en sık rastlanan patojen *Gram (-) basiller yerine S.aureus'* tur. Özellikle yenidoğan ve küçük bebeklerde mikroorganizmanın böbreğe ulaşması bu yol ile olur.

2.2.3.3 Komşuluk yol

Vajinal fistül ya da barsak fistülü varlığında, mikroorganizmalar böbreğe ulaşabilir. Deneysel çalışmalarla mesane ile böbrek arasında olan lenfatik kanalların da enfeksiyonda rol oynayabileceği düşünülmekte birlikte yeterli kanıt bulunamamıştır (38,39)

2.2.4 Risk faktörleri

Yenidoğan döneminde İYE risk faktörlerini belirlemek için sayı ve kapsamı yeterli olmasa da çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda *DDA*' nın ve *düşük doğum haftasının* İYE riskini arttırdığı görülmüştür (40-42). *Maternal İYE*; intrauterin büyüme geriliği, erken doğum ve DDA ile ilişkilidir. Maternal İYE' nin yenidoğan dönemi İYE sıklığını arttırdığı görülmüştür (43). *Geç başlangıçlı sepsisin* erken başlangıçlı sepsise göre yenidoğan İYE için daha önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (7). *Hiperbilirubinemi* yenidoğan döneminde sık görülen bir problemdir. Term doğan yenidoğanların yaklaşık %60' ında ve preterm yenidoğanların %80' inde yaşamın ilk haftasında klinik sarılık gelişir. Bazı çalışmalar açıklanamayan hiperbilirubineminin yenidoğan döneminde görülen İYE için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (44,45). Yenidoğanın genitoüriner sisteminde altta yatan anatomik veya nörolojik bir problemin olması da İYE riskini arttırmaktadır (46).

Kız cinsiyeti ve *yeterli anne sütü alımının* ise yenidoğan İYE' sinden koruyucu olduğu gösterilmiştir (47).

2.2.5 Klinik bulgular

İdrar yolu enfeksiyonunda klinik bulgular hastanın yaşına, enfeksiyonun üriner sistemdeki şiddetine ve lokalizasyonuna göre değişkenlik göstermekte olup genellikle yenidoğanlarda non-spesifiktir (48). Yenidoğan döneminde semptomatik İYE insidansı term bebeklerde %0.1-1, pretermlerde yaklaşık %2' dir. Semptomlar genellikle ateş, kilo alımında yetersizlik, zayıf beslenme, kusma, sarılık, apne, letarji ve vücut sıcaklığı düzensizliği gibi özgül olmayan bulgulardır (2).

2.2.6 Tanı

İdrar yolu enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda ayrıntılı bir öykü alınması ve fizik muayene yapılması tanıyı koymak ve altta yatabilecek olan anatomik ve fonksiyonel bozuklukları saptamak açısından önemlidir. Dış genital sistemin ve sakral bölgenin (sakral gamzelenme, labial füzyon, fimozis,) ayrıntılı muayenesi yapılmalıdır. Genital muayenede labial adezyon, vulvovajinit ve meatus darlığı değerlendirilmelidir (49).

Tanı; klinik bulgular, idrar tahlilinde piyüri olması ve doğru alınmış idrar örneğinde anlamlı sayıda patojen üremesi ile konur. Ancak idrar toplanmasındaki zorluklar, anlamlı bakteri sayısının yorumlanmasındaki farklılıklar, asemptomatik bakteriüri varlığı İYE tanısının konulmasında zorluklara neden olabilir (5). İYE tanısı için, uygun şartlarda alınmış idrarda anlamlı sayıda bakterinin üremesi altın standarttır. İdrar kültürü için suprapubik aspirasyon veya üriner kateterizasyon yöntemleri önerilmektedir. Suprapubik aspirasyon ile alınan kültürlerde 1 CFU/mL gram (-) mikroorganizma veya 1000 CFU/mL gram (+) mikroorganizma üremesi tanı için

yeterli iken sonda ile kateterizasyon yönteminde >10.000 CFU/mL mikroorganizmanın üremesi anlamlı kabul edilmektedir (6).

Tam idrar tetkiki (TİT); stick testi ile lökosit esteraz ve nitrit (pozitif olması İYE ihtimalini kuvvetle destekler, negatif olması İYE' yi ekarte ettirmez) bakılmasını ve sedimentin mikroskobik (lökosit, eritrosit ve bakteri açısından) değerlendirilmesini içerir. Bakteriüri ve piyüri İYE' nin iki önemli bulgusudur. Piyüri; santrifüj edilmiş idrar örneğinin mikroskobik incelemesinde (40x büyütmede), her alanda >5 lökosit görülmesi ya da santrifüj edilmemiş idrarda kızlarda >50 lökosit/mm3, erkeklerde >10 lökosit/mm3 saptanması anlamına gelir. Santrifüj edilmemiş idrarda, büyük büyütmede birkaç bakteri görülmesi veya santrifüj edilmiş idrarda 40x büyütmede, her alanda bir bakteri görülmesi anlamlı bakteriüriye işaret edebilir (50). Lökosit esteraz nötrofillerin içindeki esterazı dipstik testi ile belirler. Yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar verebildiği için güvenilirliği sınırlıdır. Nitrit ise bakterilerin nitratı nitrite dönüştürmesi ve nitritin dipstik testi ile tespit edilmesine dayanan bir yöntemdir. Nitratın nitrite dönüşmesi için idrarın mesane içinde ortalama 3-4 saat kalması gerektiğinden en iyi olarak sabah alınmış idrarda saptanabilir (50). Yenidoğan bebekler sık idrara çıkarlar bu yüzden nitrit pozitifliği bu dönemde daha az sıklıkta görülür.

İYE varlığında lökositoz ve CRP yüksekliği görülebilir ancak özgün değildir (7).

2.2.7 Radyolojik görüntülemeler

İdrar yolu enfeksiyonu olan bebeklerde üriner sistem anomalilerini ortaya çıkarmak, akut piyelonefrit tanısını netleştirmek, renal skarı değerlendirmek ve varsa tıkayıcı üropatiyi saptamak amacı ile radyolojik görüntüleme yapılır (51,52).

2.2.7.1 Üriner ultrasonografi (USG)

Non invaziv, kolaylıkla ulaşılabilen, radyasyonsuz, en yaygın kullanılan ve maliyeti düşük görüntüleme yöntemidir. Üriner sistemin yapısı ile ilgili bilgiler verir (böbrek boyutları, parankim kalınlığı ve ekojenitesi, hidronefroz gibi), böbrek fonksiyonu ile ilgili kesin bilgi vermez (52). Üriner sistem taşları, rezidü idrar, üreteral dilatasyon, mesane duvar kalınlıkları ve trabekülasyonu, yüksek dereceli reflü, renal, perirenal apse, diğer batın ve pelvis organları kolaylıkla değerlendirilebilir. Ağrısız olması, kolay uygulanabilir olması, maliyetinin düşük olması ve non-invazif olması USG' nin avantajlarıdır. USG incelemesinin gerçekleştiren radyoloğa bağlı olması, cihazın teknik kapasitesinin düşük olması, USG ile renal fonksiyonlar hakkında bilgi alınamaması, akut enflamatuvar değişiklikleri saptama duyarlılığının düşük olması ve üretra hakkında bilgi elde edilememesi bu inceleme metodunun dezavantajlarındandır (53).

2.2.7.2 Voiding sistoüretrografi (VCUG)

Alt üriner sistemin değerlendirilmesi ve VUR' un gösterilmesinde "altın standart" yöntemdir. Kateterle mesaneye dilüe opak madde verilerek yapılmaktadır. Miksiyon esnasında böbrekler ve üretrayı da içine alan röntgenler alınır ve radyografi ile dinamik görüntüler değerlendirilebilir. Mesane anatomisini detaylı görmek, VUR ile birlikte alt üriner sistem anomalilerini saptamak ve üretranın değerlendirilmesi temel endikasyonlarıdır. İyonize radyasyon içermesi ve invaziv olması en önemli dezavantajlarıdır (52).

2.2.7.3 Dimerktaptosüksinik asit sintigrafisi (DMSA)

Teknesyum 99m kullanılarak böbrek korteksinin ve parankim dokusunun görüntülemesi yapılır. DMSA akut piyelonefritin erken dönemde tanısına yardımcı olmak ve kronik dönemde renal skarı değerlendirmek için kullanılır. Böbrek skarında

kortekste volüm kaybı, akut piyelonefritte ise radyofarmasötik maddenin renal parankimde tutulumunda azalma görülür (52).

2.2.8 Tedavi

İdrar yolu enfeksiyonunun tedavisinde iki amaç vardır; ilki hastalığın tedavi edilmesi, ikincisi ise renal fonksiyon kaybının ve ciddi üriner sistem sekellerin önlenmesidir. İYE tedavisine genellikle ampirik olarak başlanır, kültürdeki üreme ve antibiyogram sonucuna göre tedavinin devamı düzenlenir. Ampirik tedavide hastanın yaşı, kliniği (toksik bulguları olup olmaması) ve ilacın parankimal penetrasyonu göz önüne alınmalıdır. Yenidoğan bebeklerde İYE genellikle sepsis gibi tedavi edilir. Şüpheli enfeksiyon varlığında İYE tedavisine genellikle intravenöz ampisilin ve aminoglikozid (örneğin gentamisin) ile başlanır. Kültür ve hassasiyet öğrenilince antibiyotik tedavisi tekrardan düzenlenir. Tedavi için diğer uygun antibiyotikler sefaleksin veya sefotaksimdir. Tedaviye 7-10 gün devam edilir ve kontrol idrar mikroskopisi ve kültürü alınarak değerlendirilir. Menenjitten şüpheleniliyorsa 3. kuşak sefalosporin verilir veya tedaviye eklenir. Tedavi 2-3 hafta ve paranteraldir. Hastanede yatan bebeklerde gram (+) etkenler dikkate alınarak vankomisin ile birlikte bir aminoglikozid başlanabilir (2). Aminoglikozidlerin potansiyel ototoksite ve nefrotoksisitesi göz önünde bulundurulmalı, serum kreatinin ve gentamisin seviyeleri tedaviye başlamadan ve tedavi süresince takip edilmelidir.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1 Ocak 2014-12 Eylül 2023 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ' nde İYE tanısı ile izlenen ve tedavi alan yenidoğanlar üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.04.2023 tarihinde etik kurul onayı alındı. (Onay numarası: 09.2023.576)

Çalışmaya term ve preterm bebekler dahil edildi. Hastalara ait bilgiler hasta dosyalarından ve hastane veri tabanından elde edildi. Hastalara ait bilgiler hazırlanan Excel dosyasına kaydedildi. Hastaların demografik özelliklerinden; cinsiyet, doğum şekli, doğum haftası, prematüre durumu, doğum tartısı, tanı yaşı, SGA/non-SGA durumu kaydedildi. SGA (small for gestational age) gebelik yaşına göre doğum ağırlığı ve/veya boyu <10.persentil olan bebekler olarak kabul edildi. Gebelik haftası <37 Gestasyon Haftasında (GH) olan bebekler preterm kabul edilirken, ≥37 GH olan bebekler term kabul edildi. Doğum tartısı gram cinsinden not edildi, ayrıca bebekler <1500 gram ve ≥1500 gram olarak kayıt edildi.

Hastaların eşlik eden hiperbilirubinemi durumu, kardiyak hastalık durumu, nörolojik hastalık durumu, nekrotizan enterokolit (NEC) öyküsü, metabolik hastalık durumu, solunum sıkıntısı ve oksijen ihtiyacı durumu, genitoüriner sistemi ile ilgili altta yatan hastalık durumu, annede risk faktörü gibi eşlik eden komorbid durumları kaydedildi. Annedeki risk faktörlerinden; annenin son trimesterdeki İYE öyküsü, gebelikte diyabet öyküsü, VUR varlığı, annede hipertansiyon, erken membran rüptürü, covid ve kızamık öyküsü sorgulandı. Erken membran rüptürü; membranların doğumdan 18 saatten önce yırtılması olarak kabul edildi (54).

Yenidoğanlar enfeksiyonun kaynağı açısından hastane veya toplum kaynaklı olarak sınıflandırıldı. Hastaneden taburcu olduktan sonraki 10 gün içerisinde veya hastaneye yattıktan 48-72 saat sonrasında meydana gelen enfeksiyonlar hastane kaynaklı enfeksiyon olarak kabul edildi.

Hastaların tanı anındaki semptom ve bulguları, laboratuvar ve mikrobiyolojik sonuçları (lökosit, trombosit sayıları, CRP değeri, böbrek fonksiyon testleri sonuçları, kreatinine göre hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (GFH), idrar incelemesinde piyüri, nitrit, hematüri varlığı, idrar kültürü ile eş zamanlı alınan kan, endotrakeal aspirat (ETA) ve BOS kültürü sonuçları, idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar ve üreyen mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç oranları) kaydedildi. Lökosit sayısı için; doğum: 9 000-30 000 (18 100), 12.saat: 13 000-38 000 (22.800), 1.gün: 9400-34.000 (18.900), 1.hafta: 5000-21.000 (12.200), 2.hafta: 5000-20.000 (11.400), 1.ay: 4000-19.500 (10.800) değerleri sınır kabul edildi (55,56). Trombositopeni, trombosit sayısının 100.000/mm³ altında olması, CRP pozitifliği ise CRP >5 mg/dl olarak tanımlandı (55,56). GFH, bebeğin term/preterm olması dikkate alınarak, bebeğin boy ve serum kreatinin değerleri kullanılarak hesaplandı ve sonrasında bebeğin postnatal gününe göre olması gereken GFH aralığına göre orantılanarak düzeltilmiş GFH hesaplandı (56).

Ünitemizde tüm idrarların mikroskobik incelemesi yapılmadan önce, yaklaşık 10 ml idrar 5 dk süre ile 3000 devirde santrifüj edilmiştir. Üstteki idrar dökülmüş ve dipte kalan 1-2 damla süpernatan lam üzerine konulup üzerine lamel kapatılarak mikroskopta 40x' lık büyütme ile bakılmıştır. İdrarın mikroskobik incelemesinde her sahada 5 ve üstü lökosit görülmesi piyüri, her alanda 5 eritrositten fazla görülmesi hematüri olarak tanımlandı (52,56). Çalışmamızda idrar kültürleri trans üretral kateterizasyon yöntemi ile alındı. Steril idrar sondası ile kateterizasyonda idrar kültüründe 10.000 koloni/ml ve üzeri tek tip mikroorganizma üremesi pozitif kabul edildi.

Radyolojik görüntülemelerden, yapılmış ise, USG, VCUG ve DMSA sintigrafisi sonuçları kaydedildi. Renal USG ile böbrek parankimi, boyutları, anormal yapı varlığı, mesane ve üreterler değerlendirildi ve patolojik bulgular kaydedildi. DMSA sintigrafisi ile renal parankim yapısı, radyonüklid maddenin (Tc99) homojen dağılımı,

böbrek büyüklükleri, kistik yapı ve skar varlığı değerlendirildi. VCUG ile VUR varlığı değerlendirildi ve varsa derecesi kaydedildi.

3.1. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 26 kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile incelendi. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında bağımlı gruplar t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon signed-ranks testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, Fisher's exact testi, Fisher-Freeman-Halton exact testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

Marmara Üniversitesi YYBÜ ağırlıklı olarak 3.basamak bir merkezdir. Çalışmamız kapsamında 01.01.2014-12.09.2023 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi YYBÜ 1. 2. ve 3. basamakta yatan toplam 4117 hasta tarandı. Bu hastalardan yatışı sırasında İYE nedeniyle tedavi gören 183 hasta tespit edildi. İYE sıklığı *%4.44* olarak saptandı.

İYE tanılı yenidoğanların demografik özellikleri tablo-7' de verilmiştir. Hastaların %66.1' i *erkekti*, %67.2' si *sezeryan* ile doğmuştu. Hastaların %66.7' si İYE' yi *postnatal 7. gün sonrasında* geçirmişti. Hastaların %87.9' unda *İYE hastane kaynaklıydı*.

Tablo-7. İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların demografik özellikleri

Demografik özellikler	Sayı (n):183	% (n)	Minimum-maksimum	Ortalama ±std
Cinsiyet	Kız	%33.9 (n:62)		
	Erkek	*%66.1 (n:121)*		
Doğum şekli	*Sezeryan doğum*	*%67.2 (n:123)*		
	Normal doğum	%32.8 (n:60)		
Doğum haftası			23 GH**-41 GH	35,58 ±4.190 GH
Prematürite varlığı	Term	%20.7 (n:38)		
	Erken term	%31.7 (n:58)		
	Geç preterm	%25.1 (n:46)		
	Preterm	%22.5 (n:41)		
Prematürite varlığı	Term	%52.5 (n.96)		
	Preterm	%47.5 (n:87)		
Doğum tartısı	<1500 gram	%16.4 (n:30)		
	≥1500 gram	%83.6 (n:153)		
Doğum tartısı			555 gram-4870 gram	2622,16 ±946.155 gram
SGA*/non-SGA	SGA	%11.5 (n:21)		
	Non-SGA	%88.5 (n:162)		
İYE geçirdiği gün	≤7 gün	%33.3 (n:61)		
	>7 gün	%66.7 (n:122)		
İYE geçirdiği gün			2.gün-177.gün	21,66±28.15.gün
Enfeksiyon kaynağı	Hastane kaynaklı	%87.9 (n:161)		
	Toplum kaynaklı	%12.1 (n:22)		

*SGA: Gestasyon Haftasına göre Küçük (Small for Gestational Age) **GH: Gestasyon Haftası

Hastaların eşlik eden komorbid durumları tablo-8' de verilmiştir. Hastaların %74.3' ünde *hiperbilirubinemi* saptandı. Hastaların %13.1' inde eşlik eden kardiyak hastalık, %12.1' inde nörolojik hastalık, %11.5' inde solunum sıkıntısı, %5' inde genitoüriner hastalık, %5' inde NEC öyküsü, %2.7' sinde metabolik hastalık vardı.

Tablo-8. İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanlarda eşlik eden komorbid durumlar

Eşlik eden komorbid durum	**%, (sayı, n)**
Hiperbilirubinemi	**%74.3 (n:136)**
Kardiyak hastalık	**%13.1 (n:24)**
Patent duktus arteriosus	%6 (n:11)
Atriyal septal defekt	%4.4 (n:8)
Ventriküler septal defekt	%1.1 (n:2)
Pulmoner hipertansiyon	%1.6 (n:3)
Nörolojik hastalık	**%12.1 (n:22)**
İntraventriküler kanama	%2.7 (n:5)
Nöbet öyküsü	%2.7 (n:5)
Hidrosefali	%2.2 (n:4)
Spina Bifida	%2.7 (n:5)
Dandy Walker Sendromu	%0.5 (n:1)
Lizensefali	%0.5 (n:1)
Ensefalosel	%0.5 (n:1)
Solunum sıkıntısı	**%11.5 (n:21)**
Yenidoğan geçici takipnesi	%5.5 (n:10)
Bronkopulmoner displazi	%5.5 (n:10)
Diafragma hernisi	%0.5 (n:1)
Genitoüriner anomaly	**%5 (n:9)**
Spina bifida	%2.7 (n:5)
Kistik böbrek hastalığı	%0.5 (n:1)
Antenatal hidronefroz	%0.5 (n:1)
Hipoplazik böbrek	%1 (n:2)
Nekrotizan enterokolit (NEC)	**%5 (n:9)**
Metabolik hastalık	**%2.7 (n:5)**
MSUD*	%0.5 (n:1)
Pompe hastalığı	%0.5 (n:1)
Pirüvat kinaz eksikliği	%0.5 (n:1)
11q22 sendromu	%0.5 (n:1)
Zellweger sendromu	%0.5 (n:1)

*MSUD Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı (Maple Syrup Urinary Disease)

Hastaların %35.5' inin *annesinde gebelikte İYE* öyküsü vardı. İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların annelerindeki risk faktörleri tablo-9' da verilmiştir. Gebelikte annesinde İYE öyküsü olan yenidoğanların idrar kültürlerinde en sık üreyen patojenler sırasıyla %30.8 (20/65) oran ile *K.pneumoniae*, ikinci sıklıkta %20 (13/65) ile *E.faecalis*, üçüncü sıklıkta %18.5 (12/65) ile *E.coli* olup tüm kohorttaki üreme oranları ile benzerlik göstermekte idi.

Tablo-9. İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların annelerindeki risk faktörleri

Annede risk faktörü	**%51.7 (n:93)**
Annede İYE	%35.5 (n:65)
Annede diyabet	%7.7 (n:14)
Annede vezikoüreteral reflü	%1.1 (n:2)
Annede hipertansiyon	%2.7 (n:5)
Erken membran rüptürü	%2.7 (n:5)
Annede COVİD	%0.5 (n:1)
Annede kızamık	%0.5 (n:1)

Tablo-10. İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların klinik özellikleri

Semptom ve bulgular	**Toplam 183 hasta, %(n)**
Sarılık	*%47.2 (n:86)*
Pasif emme	%9.8 (n:18)
Tartı kaybı	%7.7 (n:14)
Ateş	%6 (n:11)
Kusma	%5.5 (n:10)
Solunum sıkıntısı	%4.4 (n:8)
İdrarda azalma	%3.3 (n:6)
Semptom ve bulgu yok	%3.3 (n:6)
Taşikardi	%2.7 (n:5)
İshal	%1.6 (n:3)
Apne	%1.6 (n:3)
Nöbet	%1.1 (n:2)
Hipotoni	%1.1 (n:2)
TAK* sayısında artış	%1.1 (n:2)
Kreatininde artış	%1.1 (n:2)
Hipoglisemi	%0.5 (n:1)
Direkt bilirubin yüksekliği	%0.5 (n:1)
Kanlı dışkılama	%0.5 (n:1)
Bradikardi	%0.5 (n:1)
Vajinal kanama	%0.5 (n:1)

*TAK: Temiz aralıklı kateterizasyon

Hastaların tanı anında en sık saptanan semptom/bulgu %47.2 ile *sarılık* idi. Sarılığı pasif emme (%9.8) ve tartı kaybının (%7.7) takip ettiği görüldü. Semptom ve bulguların çok geniş, değişken ve non-spesifik olduğu görüldü. Hastaların klinik özellikleri tablo-10' da ayrıntılı şekilde verilmiştir. Hastaların %15.8' inde (n:29) tanı anında *sepsis kliniği* mevcuttu.

İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların laboratuvar tetkikleri tablo-11' de verilmiştir. Hastaların sadece %32.4' ünde piyüri, %10.5' inde nitrit pozitifliği ve %21.8' inde hematüri saptandı. 179 hastada GFH hesaplandı ve hastaların %94.9' unda GFH >90 ml/dk üzerinde saptandı (Tablo-12).

Tablo-11. İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	**%, (sayı, n)**	**Minimum-maksimum**	**Ortalama ± std**
Lökositoz (n:183)	%6 (n:11)		
Trombositopeni (n:183)	%5.5 (n:10)		
CRP* pozitifliği (n:183)	%19.1 (n:35)		
Piyüri (n:142)	%32.4 (n:46)		
Nitrit (n:142)	%10.5 (n:15)		
Hematüri (n:142)	%21.8 (n:31)		
İYE geçirdiği gün kreatinin (mg/dl) (n:180)		0.03-2.8 mg/dl	0.42 ±0.293 mg/dl

*CRP: C-reaktif protein

Tablo-12. İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların glomerüler filtrasyon hızı (GFH) dağılımı

GFH	**Toplam:179 hastada, % (n)**	**Minimum-maksimum**	**Ortalama ± std**
GFH:>90 ml/dk	*%94.9 (n:170)*		
GFH:60-89 ml/dk	%2.3 (n:4)		
GFH:30-59 ml/dk	%2.3 (n:4)		
GFH:15-29 ml/dk	%0.5 (n:1)		
Düzeltilmiş GFH (ml/dk)		24-900 ml/dk	180±118.488 ml/dk

Hastaların %13.6' sından (n:25) eş zamanlı BOS kültürü, %2.7' sinden (n:5) eş zamanlı ETA kültürü alınmış olup anlamlı üreme saptanmamıştır. Hastaların %94.5' inden (n:173) eş zamanlı kan kültürü alınmış olup %7.6' sında (n:14) üreme saptanmıştır. *Sadece 3 hastada kan kültüründe üreyen patojen ile eş zamanlı idrar*

kültüründe üreyen patojen aynı idi. Hastaların idrar kültürü ile eş zamanlı alınan kan kültürlerinde saptanan üremeler tablo-13' te ayrıntılı gösterilmiştir.

Tablo-13. Yenidoğanların kan kültürü üremeleri ve eş zamanlı idrar kültürü üremeleri

Kan kültürü	**%7.6 (n:14)**	**Eş zamanlı idrar kültürü**
Bacillus Antracis dışı Bacillus	%0.6 (n:1)	*Klebsiella pneumoniae*
Enterococcus feacalis	%0.6 (n:1)	*Citrobacter freundi*
Staphylococcus epidermidis	%0.6 (n:1)	*Klebsiella pneumoniae*
*Enterobacter cloacae complex**	%1.2 (n:2)	*Enterobacter asburiae**
		Klebsiella pneumoniae
Metisilin duyarlı Staphylococcus aureus	%1.8 (n:3)	*Escherichia coli*
		Escherichia coli
		Klebsiella pneumoniae
*Escherichia coli**	%0.6 (n:1)	*Escherichia coli**
*Candida albicans**	%0.6 (n:1)	*Candida albicans**
Metisilin dirençli Staphylococcus aureus	%1.2 (n:2)	*Enterococcus feacalis*
		Klebsiella pneumoniae
Metisilin dirençli koagülaz negatif Stafilokoklar	%1.2 (n:2)	*Klebsiella pneumoniae* *Escherichia coli*

*: Kan kültürü ve eş zamanlı idrar kültürü aynı olanlar

Hastaların 164' ünde üriner USG yapılmıştır, hastaların %84.2' sinde USG normal saptanmıştır. USG' de anormallik izlenen 26 hastanın 20' sinde *pelvikaliektazi* saptanmıştır. DMSA sintigrafisi yapılmış 21 hastanın 1/3' ünde renal parankimal skar, VCUG yapılmış 28 hastanın *%28.5' inde VUR* saptanmıştır (Tablo-14).

Tablo-14. İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların görüntüleme bulguları

Görüntülemeler	**Bulgu**	**%,(n)**
Üriner USG* (164)	**Total**	**%15.8 (n:26)**
	Pelvikaliektazi	%12.2 (n:20)
	Nefrokalsinozis	%1.8 (n:3)
	Atrofik böbrek	%1.2 (n:2)
	Ektopik böbrek	%0.6 (n:1)
DMSA sintigrafisi** (21)	RPS****	%33.3 (n:7)
VCUG*** (28)	VUR*****	%28.5 (n:8)

*USG:Ultrasonografi** DMSA:Dimerktaptosüksinikasit ***VCUG:Voiding sistoüretrografi
****RPS: Renal parankimal hasar *****VUR: Vezikoüretral reflü

İdrar kültüründe üreyen patojenlere bakıldığında yenidoğanların %20.8' inde gram (+), %76.5' inde gram (-), %2.7' sinde ise mantar üremesi saptandı. İdrar kültüründe en sık üreyen mikroorganizmalar sırasıyla %28.5 ile *K.pneumoniae*, %21.9 ile *E.coli* ve %17 ile *E.faecalis* idi. İdrar kültüründe üreyen patojenlerin ayrıntılı dağılımı tablo-15' te verilmiştir.

Tablo-15. İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların idrar kültüründe üreyen patojenlerin dağılımı

Patojenler	**n:183, %(n)**
Gram (+) patojenler	**%20.8 (n:38)**
Enterococcus faecalis	%17 (n:31)
Staphylococcus epidermidis	%2.2 (n:4)
Streptococcus agalactiae	%1.1 (n:2)
Staphylococcus haemolyticus	%0.5 (n:1)
Gram (-) patojenler	**%76.5 (n:140)**
Klebsiella pneumoniae	%28.5 (n:52)
Escherichia coli	%21.9 (n:40)
Enterobacter cloacae	%7.7 (n:14)
Klebsiella oxytoca	%6 (n:11)
Serratia marcescens	%2.7 (n:5)
Pseudomonas aeruginosa	%2.2 (n:4)
Enterobacter aerogenes	%2.2 (n:4)
Raoultella planticola	%1.6 (n:3)
Enterobacter Asburiae	%1.1 (n:2)
Stenotrophomonas maltophilia	%1.1 (n:2)
Citrobacter freundii	%0.5 (n:1)
Acinetobacter baumannii	%0.5 (n:1)
Cronobacter sakazakii	%0.5 (n:1)
Candida türleri	**%2.7 (n:5)**

İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları tablo-16' da verilmiştir. Ampisilin direnci %69.3, gentamisin direnci %24.8 saptandı. 168 antibiyogramda ampisilin ve/veya gentamisin çalışılmıştır. Bu 168 hastanın 9' unda ya ampisilin ya da gentamisin direnci tek çalışılmış ve dirençli saptanmıştır. Bu 168 hastada ampisilin ve gentamisinden en az birine duyarlı olma oranı %78 (131/168), en azından birine duyarlı olmayanların oranı ise %22 idi. 168 hastadan yukarıda tariflenen 9 hasta çıkarıldığında ise, ampisilin ve gentamisinden en az birine duyarlı olma oranı %82.3 (131/159) saptandı. Sonuç olarak kohortumuzda ampisilin ve gentamisinden en az birine duyarlı olma oranı %78 ile %82.3 arasında olduğu saptandı. Sefiksim direnci %74.6 idi, diğer sefalosporin grubu antibiyotiklere (sefepim, seftazidim, sefuroksim, seftriakson) karşı direnç oranları da benzerdi. Nitrofurantoin direnci %28, TMP-SMX direnç oranı %16.5 saptandı.

Tablo-16. İdrar yolu enfeksiyonu etkeni mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	Sayı (n)	Duyarlı, %(n)	Dirençli, %(n)
Ampisilin	163	%30.7 (n:50)	%69.3 (n:113)
Sefiksim	71	%25.4 (n:18)	%74.6 (n:53)
Nitrofurantoin	82	%72 (n:59)	%28 (n:23)
Gentamisin	133	%75.2 (n:100)	%24.8 (n:33)
Ampisilin ve/veya gentamisin (en az birisi çalışılmış)(en az birine duyarlı olan ve en az birine duyarlı olmayan)	168	%78 (n:131)	%22 (n:37)
Ampisilin veya gentamisin en az birine duyarlı olan Ampisilin ve gentamisin ikisine de dirençli olan	159	%82.3 (n:131)	%17.7 (n:28)
Trimetoprim-sulfametoksazol	115	%83.5 (n:96)	%16.5 (n:19)
Ertapenem	33	%87.9 (n:29)	%12.1 (n:4)
Vankomisin	5	%100 (n:5)	%0
Amikasin	48	%79.2 (n:38)	%20.8 (n:10)
Meropenem	21	%85.7 (n:18)	%14.3 (n:3)
İmipenem	12	%41.7 (n:5)	%58.3 (n:7)
Levofloksasin	10	%30 (n:3)	%70 (n:7)
Piperasilin-tazobaktam	57	%45.6 (n:26)	%54.4 (n:31)
Sefepim	16	%25 (n:4)	%75 (n:12)
Seftazidim	59	%16.9 (n:10)	%83.1 (n:49)
Siprofloksasin	34	%29.4 (n:10)	%70.6 (n:24)
Tobramisin	4	%50 (n:2)	%50 (n:2)
Amoksisilin	116	%44.8 (n:52)	%55.2 (n:64)
Sefuroksim	96	%26 (n:25)	%74 (n:71)
Eritromisin	10	%20 (n:2)	%80 (n:8)
Seftriakson	47	%25.5 (n:12)	%74.5 (n:35)
Klindamisin	4	%0	%100 (n:4)

En sık üreyen patojen olan *Klebsiella pneumoniae (K.pneumoniae)'* nin direnç oranları tablo-17' de verilmiştir. Ampisilin direnci %98, gentamisin direnci %33.3 idi. Ampisilin ve gentamisinden en azından birine duyarlı olmama oranı genel kohorttan daha yüksek saptandı (%22 vs %34.6). Sefiksim direnci %69, seftriakson direnci %82.4, seftazidim direnci %96.1 idi, genel kohort ile benzerdi. Nitrofurantoin direnci genel gruptan oldukça daha yüksekti (%28 vs %53). TMP-SMX direnç oranı genel grup ile benzerdi (%16.5. vs %17.5).

Tablo-17. *Klebsiella pneumoniae*' nin antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	Sayı (n)	Duyarlı, %(n)	Dirençli, %(n)
Ampisilin	52	%2 (n.1)	%98 (n:51)
Sefiksim	29	%31 (n:9)	%69 (n:20)
Nitrofurantoin	32	%46.8 (n:15)	%53.2 (n:17)
Gentamisin	51	%66.7 (n:34)	%33.3 (n:17)
Ampisilin ve/veya gentamisin (en az birisi çalışılmış)(en az birine duyarlı olan ve en az birine duyarlı olmayan)	52	%65.4 (n.34)	%34.6 (n:18)
Ampisilin veya gentamisin en az birine duyarlı olan Ampisilin ve gentamisin ikisine de dirençli olan	50	%68 (n:34)	%32 (n:16)
Trimetoprim-sulfametoksazol	40	%82.5 (n:33)	%17.5 (n:7)
Ertapenem	14	%85.7 (n.12)	%14.3 (n:2)
Vankomisin	0		
Amikasin	24	%70.8 (n:17)	%29.2 (n:7)
Meropenem	6	%66.7 (n:4)	%33.3 (n:2)
İmipenem	5	%60 (n:3)	%40 (n:2)
Levofloksasin	0		
Piperasilin-tazobaktam	20	%20 (n:4)	%80 (n:16)
Sefepim	2	%50 (n:1)	%50 (n:1)
Seftazidim	26	%3.9 (n:1)	%96.1 (n:25)
Siprofloksasin	6	%50 (n:3)	%50 (n:3)
Tobramisin	0		
Amoksisilin	50	%56 (n.28)	%44 (n:22)
Sefuroksim	41	%29.2 (n.12)	%70.8 (n:29)
Eritromisin	1	%0	%100 (n:1)
Seftriakson	17	%17.6 (n:3)	%82.4 (n:14)
Klindamisin	0		

En sık üreyen ikinci patojen olan *E.coli'* nin direnç oranları tablo-18' de verilmiştir. Ampisilin direnci %53.9, gentamisin direnci %20.5, ampisilin ve gentamisinden en azından birine duyarlı olmama oranı %15 saptanmış olup genel kohorttan ve özellikle *K.pneumoniae'* nin direnç oranlarıından daha düşüktü (%15 vs %22 vs %34.6). Sefiksim direnci %66.7, seftriakson direnci %70, seftazidim direnci %77 idi, genel kohort ile benzerdi. Nitrofurantoin direnci saptanmadı, çalışılan tüm *E.coli* suşları duyarlı idi, tüm kohort ve *K.pneumoniae* ile karşılaştırıldığında direnç oranı oldukça düşük idi (%0 vs %28 vs %53). TMP-SMX direnç oranı, tüm kohort ve *K.pneumoniae* ile karşılaştırıldığında benzer idi (%17.2 vs %16.5 vs %17.5).

Tablo-18. *Escherichia coli'* nin antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	Sayı (n)	Duyarlı, %(n)	Dirençli, %(n)
Ampisilin	39	%46.1 (n:18)	%53.9 (n:21)
Sefiksim	18	%33.3 (n:6)	%66.7 (n:12)
Nitrofurantoin	24	%100 (n:24)	%0
Gentamisin	39	%79.5 (n:31)	%20.5 (n:8)
Ampisilin ve/veya gentamisin (en az birisi çalışılmış) (en az birine duyarlı olan ve en az birine duyarlı olmayan)	40	%85 (n:34)	%15 (n:6)
Ampisilin veya gentamisin en az birine duyarlı olan Ampisilin ve gentamisin ikisine de dirençli olan	40	%85 (n:34)	%15 (n:6)
Trimetoprim-sulfametoksazol	35	%82.8 (n:29)	%17.2 (n:6)
Ertapenem	9	%88.8 (n:8)	%11.2 (n:1)
Vankomisin	0		
Amikasin	11	%81.8 (n:9)	%8.2 (n:2)
Meropenem	5	%100 (n:5)	%0
İmipenem	1	%100 (n:1)	%0
Levofloksasin	0		
Piperasilin-tazobaktam	11	%81.8 (n:9)	%18.2 (n:2)
Sefepim	4	%0	%100 (n:4)
Seftazidim	13	%23 (n:3)	%77 (n:10)
Siprofloksasin	11	%9 (n:1)	%91 (n:10)
Tobramisin	0		
Amoksisilin	25	%44 (n.11)	%56 (n:14)
Sefuroksim	33	%27.3 (n:9)	%72.7 (n:24)
Eritromisin	3	%66.7 (n:2)	%33.3 (n:1)
Seftriakson	10	%30 (n:3)	%70 (n:7)
Klindamisin	0		

En sık üreyen üçüncü patojen olan *Enterococcus faecalis (E.faecalis)'* in direnç oranları tablo-19' da verilmiştir. Ampisilin direnci %9.7 idi, gentamisin sadece 1 hastada çalışılmış ve duyarlı saptanmıştı, ampisilin ve gentamisinden en azından birine duyarlı olmama oranı %9.7 saptanmış olup genel kohorttan, *E.coli'* den ve özellikle *K.pneumoniae'* nin direnç oranlarından daha düşüktü (%9.7 vs %15 vs %22 vs %34.6).

Tablo-19. *Enterococcus faecalis'* in antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	Sayı (n)	Duyarlı, %(n)	Dirençli, %(n)
Ampisilin	31	%90.3 (n:28)	%9.7 (n:3)
Sefiksim	0		
Nitrofurantoin	7	%71.4 (n:5)	%28.6 (n:2)
Gentamisin	1	%100 (n:1)	%0
Ampisilin ve/veya gentamisin (en az birisi çalışılmış)(en az birine duyarlı olan ve en az birine duyarlı olmayan)	31	%90.3 (n:28)	%9.7 (n:3)
Ampisilin ve gentamisin (ikisi de çalışılmış)	1	%100 (n:1)	%0
Ampisilin veya gentamisin en az birine duyarlı olan Ampisilin ve gentamisin ikisine de dirençli olan	28	%100 (n:28)	%0
Trimetoprim-sulfametoksazol	1	%100 (n:1)	%0
Ertapenem	0		
Vankomisin	2	%100 (n:2)	%0
Amikasin	2	%100 (n:2)	%0
Meropenem	0		
İmipenem	0		
Levofloksasin	1	%0	%100 (n:1)
Piperasilin-tazobaktam	0		
Sefepim	0		
Seftazidim	0		
Siprofloksasin	3	%33.3 (n:1)	%66.7 (n:2)
Tobramisin	0		
Amoksisilin	0		
Sefuroksim	0		
Eritromisin	0		
Seftriakson	0		
Klindamisin	0		

İdrar kültüründe en sık üreyen iki patojen *K.pneumoniae* ve *E.coli*' nin antibiyotik direnç oranları karşılaştırıldı (Tablo-20). *E.coli' nin* nitrofurantoin ve ampisilin direnç oranlarının *K.pneumoniae*' ye göre daha düşük olduğu saptandı (*p:0.000, 0.000* sırasıyla). Ampisilin ve gentamisinden en azından birine duyarlı olmama oranı da benzer şekilde *E.coli*' de daha düşük saptandı (%15, %34.6*, p:0.000*). *K.pneumoniae'* de piperasilin-tazobaktam direnci *E.coli*' ye göre istatiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (%80 vs %8.2, p:0.002).

Tablo-20. *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli'* nin antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

	Klebsiella pneumoniae			***Escherichia coli***			
Antibiyotikler	**Sayı (n)**	**Duyarlı,%(n)**	**Dirençli,%(n)**	**Sayı (n)**	**Duyarlı,%(n)**	**Dirençli,%(n)**	***p* değeri**
Ampisilin	52	%2 (n.1)	%98 (n:51)	39	%46.1 (n:18)	%53.9 (n:21)	*0.000*
Sefiksim	29	%31 (n:9)	%69 (n:20)	18	%33.3 (n:6)	%66.7 (n:12)	1.00
Nitrofurantoin	32	%46.8 (n:15)	%53.2 (n:17)	24	%100 (n:24)	%0	*0.000*
Gentamisin	51	%66.7 (n:34)	%33.3 (n:17)	39	%79.5 (n:31)	%20.5 (n:8)	0.268
Ampisilin ve/veya gentamisin (en az birisi çalışılmış)(en az birine duyarlı olan ve en az birine duyarlı olmayan)	52	%65.4 (n.34)	%34.6 (n:18)	40	%85 (n:34)	%15 (n:6)	0.059
Ampisilin veya gentamisin en az birine duyarlı olan Ampisilin ve gentamisin ikisine de dirençli olan	50	%68 (n:34)	%32 (n:16)	40	%85 (n:34)	%15 (n:6)	0.079
Trimetoprim-sulfametoksazol	40	%82.5 (n:33)	%17.5 (n:7)	35	%82.8 (n:29)	%17.2 (n:6)	1.00
Ertapenem	14	%85.7 (n.12)	%14.3 (n:2)	9	%88.8 (n:8)	%11.2 (n:1)	1.00
Vankomisin	0			0			
Amikasin	24	%70.8 (n:17)	%29.2 (n:7)	11	%81.8 (n:9)	%8.2 (n:2)	0.685
Meropenem	6	%66.7 (n:4)	%33.3 (n:2)	5	%100 (n:5)	%0	0.455
İmipenem	5	%60 (n:3)	%40 (n:2)	1	%100 (n:1)	%0	1.00
Levofloksasin	0			0			
Piperasilin-tazobaktam	20	%20 (n:4)	%80 (n:16)	11	%81.8 (n:9)	%18.2 (n:2)	*0.002*
Sefepim	2	%50 (n:1)	%50 (n:1)	4	%0	%100 (n:4)	0.333
Seftazidim	26	%3.9 (n:1)	%96.1 (n:25)	13	%23 (n:3)	%77 (n:10)	0.099
Siprofloksasin	6	%50 (n:3)	%50 (n:3)	11	%9 (n:1)	%91 (n:10)	0.099
Tobramisin	0			0			
Amoksisilin	50	%56 (n.28)	%44 (n:22)	25	%44 (n.11)	%56 (n:14)	0.462
Sefuroksim	41	%29.2 (n.12)	%70.8 (n:29)	33	%27.3 (n:9)	%72.7 (n:24)	1.00
Eritromisin	1	%0	%100 (n:1)	3	%66.7 (n:2)	%33.3 (n:1)	1.00
Seftriakson	17	%17.6 (n:3)	%82.4 (n:14)	10	%30 (n:3)	%70 (n:7)	0.638
Klindamisin	0			0			

Hastalar idrar kültürlerindeki üremeye göre gram (+) ve gram (-) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve bu iki grup birbirleriyle karşılaştırıldı; demografik özellikleri açısından aralarında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (*p>0.05)* (Tablo-21).

Tablo-21. Gram (+) ve gram (-) patojen kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında demografik özelliklerin karşılaştırılması

		Gram (+) sayı(n):38, %(n)	**Gram (-) sayı(n):140, %(n)**	***p* değeri**
Cinsiyet	Kız	%28.9 (n:11)	%34.3 (n:48)	0.53
	Erkek	%71.1 (n:27)	%65.7 (n:92)	
Doğum şekli	Sezeryan doğum	%71.1 (n:27)	%65.7 (n:92)	0.53
	Normal doğum	%28.9 (n:11)	%34.3 (n:48)	
Prematürite varlığı	Term	%50 (n:19)	%72.1 (n:101)	0.89
	Preterm	%50 (n:19)	%27.9 (n:39)	
İYE kaynağı	Hastane kaynaklı	%84.2 (n:32)	%88.6 (n:124)	0.57
	Toplum kaynaklı	%15.8 (n:6)	%11.4 (n:16)	
Doğum tartısı	<1500 gram	%7.9 (n:3)	%19.3 (n:27)	0.096
	≥1500 gram	%92.1 (n:35)	%80.7 (n:113)	
SGA*/non-SGA	SGA	%7.9 (n:3)	%11.4 (n:16)	0.76
	Non-SGA	%92.1 (n:35)	%88.6 (n:124)	
İYE geçirdiği gün	≤7 gün	%44.7 (n:17)	%30.7 (n:43)	0.1
	>7 gün	%55.3 (n:21)	%69.3 (n:97)	

*SGA: Gestasyon Haftasına göre Küçük (Small for Gestational Age)

Gram (+) ve gram (-) patojenlerin eşlik eden komorbid durumları karşılaştırıldığında aralarında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (*p>0.05)* (Tablo-22).

Tablo-22. Gram (+) ve gram (-) patojen kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında komorbid durumların karşılaştırılması

	Gram (+) sayı(n):38, %(n)	Gram (-) sayı(n):140, %(n)	*p* değeri
Hiperbilirubinemi	%73.7 (n:28)	%76.4 (n:107)	0.7
Kardiyak hastalık	%7.9 (n:3)	%13.6 (n:19)	0.41
Nörolojik hastalık	%5.3 (n:2)	%13.6 (n:19)	0.25
Nekrotizan enterokolit	%0	%5 (n:7)	0.34
Metabolik hastalık	%2.9 (n:1)	%4.3 (n:6)	1.00
Solunum sıkıntısı	%5.3 (n:2)	%12.1 (n.17)	0.37
Genitoüriner hastalık	%2.9 (n:1)	%5.7 (n:8)	0.68

Gram (+) ve gram (-) patojenlerin laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında aralarında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (*p>0.05)* (Tablo-23).

Tablo-23. Gram (+) ve gram (-) patojen kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	Gram (+) sayı(n):38, %	Gram (-) sayı(n):140, %	*p* değeri
Piyüri	%23.3 (7/30)	%33 (36/109)	0.3
Nitrit	%3.3 (1/30)	%12.8 (14/109)	0.19
Hematüri	%13.3 (4/30)	%22 (24/109)	0.42
CRP* pozitifliği	%18.4 (7/38)	%17.1 (24/140)	1.00
Lökositoz	%10.5 (4/38)	%4.3 (6/140)	0.2
Trombositopeni	%0 (0/38)	%6.4 (9/140)	0.2

*CRP: C-reaktif protein

Gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalar antibiyotik direnç oranları açısından karşılaştırıldı; gram (+)' lerde ampisiline duyarlılık oranı beklenildiği gibi gram (-)' lere göre istatiksel olarak anlamlı yüksek saptandı *(p :0.00)*. Benzer şekilde, gram (+)' lerde ampisilin veya gentamisinden en az birine olan duyarlı olma oranı gram (-)' lere göre anlamlı yüksek saptandı (*p:0.05)* (Tablo-24).

Tablo-24. İdrar kültüründe üreyen gram (+) ve gram (-) patojenlerin antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

	Gram (+) patojenler			**Gram (-) patojenler**			
Antibiyotik	**Sayı (n)**	**Duyarlı, %(n)**	**Dirençli,%(n)**	**Sayı (n)**	**Duyarlı,%(n)**	**Dirençli,%(n)**	***p* değeri**
Ampisilin	31	%90.3 (n:28)	%9.7 (n:3)	132	%16.7 (n:22)	%83.3 (n:110)	*0.000*
Sefiksim	0			71	%25.4 (n:18)	%74.6 (n:53)	
Nitrofurantoin	10	%80 (n:8)	%20 (n:2)	72	%70.8 (n:51)	%29.2 (n:21)	0.71
Gentamisin	3	%33.3 (n:1)	%66.7 (n:2)	130	%76.2 (n:99)	%23.8 (n:31)	0.152
Ampisilin ve/veya gentamisin (en az birisi çalışılmış)(en az birine duyarlı olan ve en az birine duyarlı olmayan)	33	%84.8 (n:28)	%15.2 (n:5)	135	%76.3 (n:103)	%23.7 (n:32)	0.407
Ampisilin veya gentamisin en az birine duyarlı olan Ampisilin ve gentamisin ikisine de dirençli olan	28	%100 (n:28)	%0	131	%78.6 (n:103)	%21.4 (n:27)	*0.005*
Trimetoprim-sulfametoksazol	6	%100 (n:6)	%0	109	%82.6 (n:90)	%17.4 (n:19)	0.587
Ertapenem	0			33	%87.9 (n:29)	%12.1 (n:4)	
Vankomisin	5	%100 (n:5)	%0	0			
Amikasin	2	%100 (n:2)	%0	46	%78.3 (n:36)	%21.7 (n:110)	1.00
Meropenem	0			21	%85.7 (n:18)	%14.3 (n:3)	
İmipenem	0			12	%41.7 (n:5)	%58.3 (n:7)	
Levofloksasin	4	%0	%100 (n:4)	6	%50 (n:3)	%50 (n:3)	0.2
Piperasilin-tazobaktam	0			57	%45.6 (n:26)	%54.4 (n:31)	
Sefepim	0			16	%25 (n:4)	%75 (n:12)	
Seftazidim	0			59	%16.9 (n:10)	%73.1 (n:49)	
Siprofloksasin	6	%33.3 (n:2)	%66.7 (n:4)	28	%28.6 (n:8)	%71.4 (n:21)	1.00
Tobramisin	0			4	%50 (n:2)	%50 (n:2)	
Amoksisilin	1	%100 (n:1)	%0	115	%44.3 (n:51)	%55.7 (n:64)	0.44
Sefuroksim	0			96	%26 (n:25)	%74 (n:71)	
Eritromisin	5	%0	%100 (n:5)	5	%40 (n:2)	%60 (n:3)	0.44
Seftriakson	0			47	%25.5 (n:12)	%74.5 (n:35)	
Klindamisin	4	%0	%100 (n:4)	0			

Hastalar enfeksiyonun kaynağına göre hastane ve toplum kaynaklı İYE olarak iki gruba ayrıldı ve bu iki grup birbirleriyle karşılaştırıldı. Bu iki grubun demografik özellikleri karşılaştırıldığında, toplum kaynaklı İYE olan grupta doğum tartısı ≥1500 gram olanların oranı hastane kaynaklı İYE olan gruba göre istatiksel olarak anlamlı yüksek saptandı *(p:0.028*). Ayrıca, toplum kaynaklı İYE olan grupta enfeksiyonun 7. günden sonra geçirilmiş olması, hastane kaynaklı İYE olan gruba göre beklenildiği gibi istatiksel olarak anlamlı yüksek saptandı *(p:0.001).* İki grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması tablo-25' te verilmiştir.

Tablo-25. Hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı İYE' lerin demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Hastane kaynaklı sayı(n):161, %(n)	**Toplum kaynaklı sayı(n):22, %(n)**	***p* değeri**
Cinsiyet	Kız	%36.5 (n:59)	%13.6 (n:3)	0.058
	Erkek	%63.4 (n:102)	%86.4 (n:19)	
Doğum şekli	Sezeryan doğum	%67.1 (n:108)	%68.1 (n:15)	1.00
	Normal doğum	%32.9 (n:53)	%31.8 (n:7)	
Prematürite varlığı	Term	%72 (n:116)	%72.7 (n:16)	1.00
	Preterm	%28 (n:45)	%27.3 (n:6)	
Doğum tartısı	<1500 gram	%18.6 (n:30)	%0	*0.028*
	≥1500 gram	%81.4 (n:131)	%100 (n:22)	
SGA*/non-SGA	SGA	%12.4 (n:20)	%4.5 (n:1)	0.47
	Non-SGA	%87.6 (n:141)	%95.5 (n:21)	
Geçirdiği gün	≤7 gün	%37.9 (n:61)	%0	*0.01*
	>7 gün	%62.1 (n:100)	%100 (n:22)	
Üreyen patojen grup	Gram (+)	%20.5 (n:32)	%27.3 (n:6)	0.57
	Gram (-)	%79.5 (n:156)	%72.7 (n:16)	

*SGA: Gestasyon Haftasına göre Küçük (Small for Gestational Age)

Hastane kaynaklı İYE ve toplum kaynaklı İYE komorbid durumlar açısından karşılaştırıldığında hastane kaynaklı İYE olan grupta hiperbilirubinemi sıklığı, toplum kaynaklı İYE olan gruba göre istatiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (*p:0.045*) (tablo-26).

Tablo-26. Hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı İYE' lerin komorbid durumlarının karşılaştırılması

	Hastane kaynaklı sayı(n):161, %(n)	**Toplum kaynaklı sayı(n):22, %(n)**	***p* değeri**
Hiperbilirubinemi	%77 (n:124)	%54.5 (n:12)	*0.045*
Kardiyak hastalık	%13.7 (n:22)	%9.1 (n:2)	0.74
Nörolojik hastalık	%13 (n:21)	%4.5 (n:1)	0.48
Nekrotizan enterokolit	%5.6 (n:9)	%0	0.6
Metabolik hastalık	%4.3 (n:7)	%0	1.00
Solunum sıkıntısı	%13 (n:21)	%0	0.08
Genitoüriner hastalık	%5.6 (n:9)	%0	0.6

Hastane kaynaklı İYE ve toplum kaynaklı İYE' lerin laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında aralarında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo-27).

Tablo-27. Hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı İYE' lerin laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	**Hastane kaynaklı sayı(n):161, %(n)**	**Toplum kaynaklı sayı(n):22, %(n)**	***p* değeri**
Piyüri	%33.1 (n:41/124)	%27.8 (n:5/18)	0.85
Nitrit	%10.5 (n:13/124)	%11.1 (n:2/18)	1.00
Hematüri	%21 (n:26/124)	%27.8 (n:5/18)	0.54
CRP* pozitifliği	%19.9 (n:32/161)	%13.6 (n:3/22)	0.77
Lökositoz	%6.2 (n:10/161)	%4.5 (n:1/22)	1.00
Trombositopeni	%5.6 (n:9/161)	%4.5 (n:1/22)	1.00

*CRP: C-reaktif protein

Hastane kaynaklı İYE ve toplum kaynaklı İYE' de üreyen patojenler karşılaştırıldığında, hastane kaynaklı İYE' lerin idrar kültüründe en sık üreyen patojenlerin %26.7 ile *K.pneumoniae,* %23 ile *E.coli* ve %16.2 ile *E.faecalis* olduğu görüldü. Toplum kaynaklı İYE' lerde ise en sık üreyen patojenlerin ise %40.9 ile *K.pneumoniae*, %23 ile *E.faecalis* ve %13.6 ile *E.coli* olduğu görüldü (Tablo-28). Hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı İYE' de idrar kültüründe üreyen patojenler karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (*p>0.05)* (Tablo-28).

Tablo-28. Hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı İYE' lerde etken patojenler

Patojenler	**Hastane kaynaklı sayı (n):161 %(n)**	**Toplum kaynaklı sayı(n):22 %(n)**	***p* değeri**
Enterococcus faecalis	%16.2 (n:26)	%23 (n:5)	0.543
Staphylococcus epidermidis	%2.5 (n:4)		
Staphylococcus haemolyticus	%0.6 (n:1)		
Streptococcus agalactiae	%0.6 (n:1)	%4.5 (n:1)	0.227
Candida türleri	%3.1 (n:5)		
Pseudomonas aeruginosa	%1.9 (n:3)	%4.5 (n:1)	0.404
Klebsiella pneumoniae	%26.7 (n:43)	%40.9 (n:9)	0.257
Escherichia coli	%23 (n:37)	%13.6 (n:3)	0.417
Enterobacter cloacae	%8.1 (n:13)	%4.5 (n:1)	1.00
Klebsiella oxytoca	%6.8 (n:11)		
Stenotrophomonas maltophilia	%1.2 (n:2)		
Enterobacter aerogenes	%1.9 (n:3)	%4.5 (n:1)	0.404
Serratia marcescens	%3.1 (n:5)		
Citrobacter freundii	%0.6 (n:1)		
Enterobacter asburiae	%0.6 (n:1)	%4.5 (n:1)	0.227
Raoultella planticola	%1.9 (n:3)		
Acinetobacter baumannii	%0.6 (n:1)		
Enterobacter sakazakii	%0.6 (n:1)		

Hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı İYE' deki antibiyotik direnç oranları karşılaştırıldı; aralarında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (*p>0.05)* (Tablo-29).

Tablo-29. Hastane kaynaklı İYE ve toplum kaynaklı İYE' lerde üreyen patojenlerin antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

	Hastane kaynaklı			**Toplum kaynaklı**			
Antibiyotik	**Sayı (n)**	**Duyarlı,%(n)**	**Dirençli,%(n)**	**Sayı (n)**	**Duyarlı,%(n)**	**Dirençli,%(n)**	***p* değeri**
Ampisilin	143	%31.5 (n:45)	%68.5 (n:98)	20	%25 (n:5)	%75 (n:15)	0.742
Sefiksim	64	%28.1 (n:18)	%71.9 (n:46)	7	%0	%100 (n:7)	0.179
Nitrofurantoin	74	%70.3 (n:52)	%29.7 (n:22)	9	%77.8 (n:7)	%22.2 (n:2)	1.00
Gentamisin	118	%77.1 (n:91)	%22.9 (n:27)	15	%60 (n:9)	%40 (n:6)	0.20
Ampisilin ve/veya gentamisin (en az birisi çalışılmış)(en az birine duyarlı olan ve en az birine duyarlı olmayan)	148	%79.1 (n:117)	%20.9 (n:31)	20	%70 (n:14)	%30 (n:6)	0.391
Ampisilin veya gentamisin en az birine duyarlı olan Ampisilin ve gentamisin ikisine de dirençli olan	139	%84.1 (n:117)	%15.9 (n:22)	20	%70 (n:14)	%30 (n:6)	0.125
Trimetoprim-sulfametoksazol	104	%84.6 (n:88)	%15.4 (n:16)	11	%72.7 (n:8)	%27.3 (n:3)	0.387
Ertapenem	26	%92.3 (n:24)	%7.7 (n:2)	7	%71.4 (n:5)	%28.6 (n:2)	0.190
Vankomisin	5	%100 (n:5)	%0	0			
Amikasin	41	%80.5 (n:33)	%19.5 (n:8)	7	%71.4 (n:5)	%28.6 (n:2)	0.625
Meropenem	18	%88.9 (n:16)	%11.1 (n:2)	3	%66.7 (n:2)	%33.3 (n:1)	0.386
İmipenem	9	%44.4 (n:4)	%55.6 (n:5)	3	%33.3 (n:1)	%66.7 (n:2)	1.00
Levofloksasin	9	%33.3 (n:3)	%66.7 (n:6)	1	%0	%100 (n:1)	1.00
Piperasilin-tazobaktam	50	%48 (n:24)	%52 (n:26)	7	%28.6 (n:2)	%71.4 (n:5)	0.436
Sefepim	14	%21.4 (n:3)	%78.6 (n:11)	2	%50 (n:1)	%50 (n:1)	0.45
Seftazidim	50	%20 (n:10)	%80 (n:40)	9	%0	%100 (n:9)	0.33
Siprofloksasin	30	%33.3 (n:10)	%66.7 (n:20)	4	%0	%100 (n:4)	0.29
Tobramisin	4	%50 (n:2)	%50 (n:2)	0			
Amoksisilin	102	%47.1 (n:48)	%52.9 (n:54)	14	%28.6 (n:4)	%71.4 (n:10)	0.3
Sefuroksim	87	%27.6 (n:24)	%72.4 (n:63)	9	%11.1 (n:1)	%88.9 (n:8)	0.43
Eritromisin	10	%20 (n:2)	%80 (n:8)	0			
Seftriakson	39	%30.8 (n:12)	%69.2 (n:27)	8	%0	%100 (n:8)	0.093
Klindamisin	4	%0	%100 (n:4)	0			

5 TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonu; çocukluk çağında sık görülen, erken tanınmaması ve tedavi edilmemesi durumunda ciddi morbiditelere neden olabilecek bir hastalıktır. Uygun tanı ve tedavi; proteinüri, ürosepsis, hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığı gibi komplikasyonları önler (43). Son dönemlerde prenatal tanı ile özellikle konjenital anomalilerinin tanımlanarak hastaların pediatriste (özellikle yenidoğan uzmanına ve çocuk nefroloğuna) yönlendirilmesi, hastalara erken tanı ve tedavi şansını vermiştir. Buna karşılık yenidoğan döneminde doğal savunma mekanizmalarındaki yetersizlikler, düşük sekretuvar IgA seviyesi, düşük üroepitelyal bakterisidal aktivite, azalmış renal asitleşme ve ciddi periüretral kolonizasyon dahil olmak üzere lokal bağışıklığın olgunlaşmamış olması yenidoğan döneminde İYE gelişmesinde kolaylaştırıcı faktörler arasında sayılmaktadır (57,58).

İdrar yolu enfeksiyonu sıklığı term yenidoğanlarda %0.1-1 iken, ateşli term yenidoğanlarda %5.3-%14' lere çıkmaktadır (31). Pretermlerde ise daha yüksek olup %4-%25 arasında değiştiği görülmüştür (32). Wei ve ark.' nın yaptığı bir çalışmada 13 yıl YYBÜ' nde yatan 8.241 hastanın 137' sinin İYE tanısı aldığı ve sıklığının %1.66 olduğu görülmüştür (59). Ryan ve ark. 2023' te yaptığı bir çalışmada gestasyon haftası <32 olan ve doğum sonrası 7. gününde halen hastanede yatan <1500 gram olan preterm yenidoğanların %7' sinde İYE saptamıştır (41). Clarke ve ark.' nın çalışmasında, retrospektif olarak, YYBÜ' nde yatan 2936 hastanın %2' sinde pozitif idrar kültürü saptamıştır (60). Bizim çalışmamıza term ve preterm yenidoğanlar dahil edilmiştir. 1 Ocak 2014-12 Eylül 2023 tarihleri arasında YYBÜ' nde yatan bütün hastalar taranmış ve İYE sıklığı %4.4 olarak saptanmış olup literatürle uyumlu görülmüştür.

Yenidoğan dönemi İYE erkek cinsiyette daha sık görülmektedir (2, 3, 31). Shahian, Abdulrahman ve Jen-Hsi Wu yaptıkları çalışmalarda İYE tanılı yenidoğanların sırasıyla %61, %66,7 ve %68.9' unun erkek olduğunu saptamışlardır (1,44,61). Bizim çalışmamızda da İYE tanılı yenidoğanların %66.1' i *erkek* olup literatür ile uyumludur.

Bu dönemde erkeklerin muhtemelen sünnetsiz olması erkek yenidoğanların kızlara göre daha sık İYE geçirmesinde predispozan bir faktör olabilir.

Yaşamın ilk üç gününde İYE riski düşükken, daha sonraki dönemlerde sıklık artmaktadır. Bu nedenle erken başlangıçlı sepsiste, özgün olan belirtilerin olmadığı yenidoğanlarda, rutin idrar kültürü alınması önerilmez iken geç başlangıçlı sepsiste ve idrar yolu anomalisi olan bebeklerde İYE açısından araştırma yapılması önerilmektedir (2). Samayam ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada yenidoğan erken ve geç sepsisinde İYE sıklığını karşılaştırmışlardır. Değerlendirilen 200 yenidoğan sepsis vakasından 109' u erken başlangıçlı, 91' i geç başlangıçlı sepsis idi. Tüm yenidoğanlarda İYE sıklığı %6 saptanmış olup; bu oran erken sepsisli yenidoğanlarda %1.83, geç sepsisli yenidoğanlarda ise %10.98 saptandı (62). Bu çalışma, *geç başlangıçlı sepsisin* erken başlangıçlı sepsise göre yenidoğan İYE için daha önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda de bu bulguları destekler şekilde İYE tanı ortalama yaşı 21.66±28.15 gün olup, hastaların %66.7' si 7. günden sonra İYE tanısı almıştır.

Yenidoğan döneminde İYE geçirme riski yoğun bakım ünitesinde uzun süre yatanlarda daha sık rapor edilmektedir (63). Bu duruma birçok predispozan risk faktörü neden olabilmektedir. Bunların başında preterm doğum, DDA, paranteral nütrisyon desteği, intravasküler kateterizasyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü, üriner sistem anomalisi bulunmaktadır (64). Kilpatrick ve ark. çalışmalarında ÇDDA bebeklerde İYE sıklığının, özellikle en küçük tartılı, en preterm, erkek bebeklerde ve hastanede yatış süresi daha uzun olanlarda arttığını göstermişlerdir (41). Mohseny ve ark. çalışmalarında, santral kateterli preterm bebeklerde İYE riskini belirlemek amacıyla 662 sepsisli yenidoğanın 212' sinden idrar tetkiki göndermişler ve %11.3' ünde İYE saptamışlardır (65). Davul ve ark. 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada 2005 ve 2015 yılları arası Georgetown Üniversitesi Hastanesi YYBÜ' nde yatan ÇDDA bebeklerden idrar kültürü gönderilenleri değerlendirmişler ve ÇDDA bebeklerin (1499 ve 1000 gram arasındaki bebekler) %8.5' inde ve doğum tartısı <1000 gram ağırlığındaki bebeklerin %13.8' inde İYE saptamışlardır (40). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yenidoğan

İYE tanılı hastaların %16.4’ ünün doğum ağırlığı <1500 gramdır. Bu hastaların %4.9’ u 1000-1499 gram arası iken, %11.5’ i <1000 gramdır. Tüm hastalarımızın %47.5’ i preterm olup doğum haftaları ortalaması 35.58±4.190 GH idi. *Düşük doğum ağırlığı ve prematüritenin* İYE riskini arttırdığı çalışmamızda da gösterilmiştir.

Hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde sık görülen bir problemdir. Term yenidoğanların yaklaşık %60' ında ve preterm yenidoğanların %80' inde yaşamın ilk haftasında klinik sarılık gelişir. Literatürde açıklanamayan hiperbilirubineminin yenidoğanda İYE ile ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Shahian ve ark. 2012’ de yaptıkları çalışmada konjuge olmayan hiperbilirubinemisi olan ve tedavi almak için yatırılan 120 yenidoğanın %12.5’ inde İYE saptamışlardır (44). Çin’de Lih-Ju ve ark.’ nın yaptıkları başka bir çalışmada, fototerapi gerektiren hiperbilirubinemisi olan asemptomatik 615 hastadan idrar kültürü gönderilmiş ve yenidoğanların %14.3’ ünde İYE saptanmıştır (45). Omar ve ark. yaptıkları çalışmada indirekt hiperbilirubinemisi olan 152 hastanın %21’ inde İYE saptamıştır (66). Bilgen ve ark.’ nın yaptıkları bir çalışmada, yaşamın ilk iki haftasında asemptomatik, açılanamayan indirekt hiperbilirubinemisi olan 102 yenidoğanın %8’ inde İYE tanısı konulmuştur (67). Bıyıklı ve ark. yaptığı çalışmada İYE’ li term bebeklerde başvuru semptomu olarak uzamış sarılık %57 oranında rapor edilmiştir (68). Pohl ve ark.’ nın çalışmasında da İYE olan yenidoğanlarda sarılık %12 olarak görülmüştür (69). Tüm bu çalışmalarda *hiperbilirubinemi* ile İYE arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda İYE tanılı yenidoğanların %74’ ünde hiperbilirubinemi saptanmış olup literatüre göre yüksektir. Hastanemiz 3. basamak bir hastanedir; erken ve geç sepsis olan bebekler çevredeki sağlık kuruluşları tarafından ünitemize sevk edilmekte, preterm, SGA, DDA ve ÇDDA olan hastalar sıklıkla takip edilmektedir. Tüm bu gruplarda hiperbilirubinemi insidansı daha yüksektir bu da hastalarımızda saptadığımız yüksek hiperbilirubinemi oranını açıklar niteliktedir.

Annesinde gebelikte İYE olan bebeklerde doğum sorunlarının daha yaygın olduğu görülmüştür. Delzell ve ark. annedeki İYE nedeniyle; DDA, prematürite, intrauterin büyüme geriliği, preeklampsi, amniyonit ve perinatal ölüm gibi sorunların ortaya

çıkabileceğini göstermişlerdir (70). Bilgin ve ark. 2021 yılında yaptıkları bir çalışmada bütün annelerden doğum öncesi rutin olarak idrar kültürü göndermişlerdir. Çalışma grubu; annesinde antenatal İYE olan 115 yenidoğan ve kontrol grubu; annesinde antenatal İYE olmayan 115 yenidoğandan oluşmuştur. 230 yenidoğandan taburculuk öncesi idrar kültürü gönderilmiş olup annede İYE öyküsü olan bebeklerin %25.2' sinde, annede İYE öyküsü olmayan bebeklerin ise %7.8' inde İYE saptanmıştır (43). Emamghorashi ve ark. da çalışmalarında İYE geçiren yenidoğanların %30' unun ve İYE olmayanların %6.8' inin annelerinde İYE öyküsü saptamışlardır (71). Halisi ve ark. da annede İYE öyküsü ile yenidoğanda İYE görülmesi arasındaki ilişkiyi doğrulamış ve komplikasyonları azaltmak için yenidoğanlarda İYE değerlendirilmesi ve yönetilmesine daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (72). Çalışmamızda da İYE tanılı yenidoğanların %35.5' inin annesinde gebelikte İYE öyküsü vardı. Tüm bu bulgular *annede antenatal İYE* varlığının yenidoğan döneminde İYE sıklığını arttırdığı göstermektedir. Hastanemizde doğum öncesi bütün annelerin, özellikle son trimesterde olmak üzere, geçirmiş oldukları İYE öyküsü ve diğer enfeksiyonları sorgulanmakta, riski olan yenidoğanların 12. saatinde septik taraması yapılmakta ve klinik açıdan yakın takip edilmektedir.

Yenidoğan döneminde semptomatik İYE insidansı yaklaşık %1' dir. Semptomlar genellikle sarılık, kusma, gelişmede yetersizlik, ısı instabilitesi, letarji ve zayıf beslenme gibi özgün olmayan bulgulardır (48). Çin' de yapılan bir çalışmada yenidoğan İYE' sinde klinik belirtilerin sıklıkla atipik olduğu (beslenmeyi reddetme, kusma, sarılık, kilo alımında yetersizlik, ateş, huzursuzluk) gösterilmiştir (4). Falcao ve ark. İYE tanılı 61 term yenidoğan bebekte en sık görülen klinik belirtilerin ateş ve kilo kaybı olduğunu göstermiştir (64). Bıyıklı ve ark. yaptıkları çalışmada en sık başvuru nedeninin şüpheli sepsis ve sarılık olduğunu saptamışlardır; ateş semptomu %14 oranında saptanmıştır (68). Çalışmamızda da benzer şekilde özgün olmayan semptomlar ağırlıkta idi; en sık semptom %47.2 ile *sarılık* iken diğer az görülen bulgular %9.8 ile pasif emme, %7.7 ile tartı kaybı ve %6 ile ateş idi. Tüm bu bulgular göstermektedir ki; özellikle uzamış sarılık gibi özgün olmayan bulguları olan bebekler olası İYE açısından araştırılmalıdır.

Tanı; klinik bulgular, idrar analizinde piyüri varlığı ve uygun alınmış idrar örneğinde anlamlı sayıda üropatojen üremesi ile konur. İdrar yolu enfeksiyonunda tanıda altın standart idrar kültürüdür (5). Piyüri, İYE' nin önemli bulgularından biridir. Bıyıklı ve ark. İYE tanılı %41' i preterm 71 yenidoğanda piyüri sıklığını tüm grupta %55, pretermlerde %41, term bebeklerde %69 olarak saptamıştır (68). Bilgen ve ark. İYE tanılı hastaların %50' sinde, Corman ve ark. %64' ünde, Shahian ve ark. ise %33' ünde piyüri saptamışlardır (44,67,73,74). Çalışmamızda piyüri sıklığı %32.4, nitrit pozitifliği %10.5 saptanmış olup genel olarak literatürden düşüktür. Benzer şekilde İYE varlığında lökositoz ve CRP yüksekliği de görülebilir ancak özgün değildir (7). Çalışmamızda İYE tanılı yenidoğanların %19.1' inde CRP pozitifliği ve sadece %6' sında lökositoz görülmüştür. Bu bulgular yenidoğan İYE' sinde kan parametrelerinin, piyürinin ve özellikle nitrit pozitifliğinin tanısal değerinin çok düşük olduğunu, İYE şüphesi durumunda mutlaka idrar kültürü alınması gerekliliğini göstermektedir.

Yenidoğanlarda İYE daha sıklıkla hematojen yolla yayılmaktadır. Bu durum kan kültürünün önemini de arttırmaktadır. Foglia ve ark. çalışmalarında YYBÜ' nde geç sepsis nedeniyle takip edilen ve idrar kültürü gönderilen 266 hastanın %10' unda anlamlı üreme saptamıştır. Bu hastalarda olası bakteriyemi varlığını göstermek için, hastaların %90' ından, idrar kültürüyle eş zamanlı olarak, kan kültürü de alınmıştır. Kan kültürlerinin %24' ünde üreme saptanmıştır. Pozitif kan kültürü ve idrar kültürünün uyumu düşük saptanmıştır (7). Kilpatrick ve ark. düşük doğum ağırlıklı <32 GH olan, uzun süre YYBÜ' nde yatan ve takibinde İYE tanısı alan bebeklerin %8' inde idrar kültürü ile uyumlu pozitif kan kültürü saptamışlardır (41). Bıyıklı ve ark. çalışmasında ürosepsis oranını %5 saptamıştır (68). Bizim çalışmamızda hastaların %94.5' inde eş zamanlı kan kültürü alınmış olup hastaların %7.6' sında üreme olduğu görülmüştür. Bu hastaların sadece 3' ünde kan kültüründe üreyen patojen ve eş zamanlı idrar kültüründe üreyen patojenin aynı olduğu görülmüştür. Kan ve idrar kültürleri arasındaki düşük pozitiflik birlikteliği literatür ile uyumludur, bu durum yenidoğan bebeklerin aynı anda farklı mikroorganizmalar ile enfekte olabileceğini göstermesi açısından çarpıcıdır.

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren hasta gruplarında USG böbrekleri değerlendirmek için yapılan ilk inceleme yöntemidir. Üriner sistem anomalilerinden özellikle obstrüktif anomaliler İYE riski açısından önemlidir (63). İdrar yolu enfeksiyonu olan bir çocukta VUR' un olup olmadığının saptanması önemlidir; böylece antibiyotik proflaksisi veya erken cerrahi operasyon ile tekrarlayan enfeksiyonlar önlenebilir ve renal skar ve skara bağlı renal disfonksiyon önlenebilir. Bu durumda VCUG ile VUR varlığı ya da yokluğu saptanır. Amerikan Pediatri Akademisi 2011 kılavuzunda 2-24 ay arası çocuklarda ilk İYE sonrası VCUG yapılmasına karşı çıkmaktadır (75). Yenidoğan popülasyonunda invaziv tanısal testlerin avantajları ve dezavantajları hakkında geniş kapsamlı çalışmalara gerek duyulmaktadır. DMSA sintigrafisi ise her yerde yapılamayan pahalı bir görüntüleme yöntemidir. İYE' ye sekonder renal skar gibi defektlerin gösterilmesi için İYE' yi takiben en az 3 ay sonrası yapılması önerilmektedir. Akut dönemde pozitif bulgu (perfüzyon defekti) piyelonefritin en güvenilir bulgusudur. Özellikle USG veya VCUG' da patoloji görüldüyse veya risk faktörü olan ve renal skar değerlendirmesinin gerekli olduğu hastalarda DMSA sintigrafisinin yapılması önemlidir (76). Sastre ve ark. yenidoğan İYE tanılı hastalarda yaptıkları radyolojik görüntüleme çalışmasında hastaların %37.1' inde anormal renal USG bulgusu saptamıştır. VCUG yapılan hastaların %27' sinde VUR saptanmıştır (77). Omar ve ark.' nın çalışmalarında İYE saptanan 32 hastanın hepsine renal USG yapılmış olup %21.82' sinde pelvik kaliks sistemi dilatasyonu saptanmıştır. Bu hastaların 12' sine VCUG yapılmış olup, hiçbirinde anomali saptanmamıştır (66). Selmi ve ark.' nın çalışmasında; İYE saptanan 75 yenidoğanın %27' sinde USG' de anormallikler saptanmış olup VCUG yapılan 32 yenidoğanın ise %25' inde VUR saptanmıştır (78). Bilgen ve ark.' nın çalışmasında da İYE tanılı 8 yenidoğanın %38' inde USG' de anomali saptanmış (hidronefroz/pelviektazi) olup 8 yenidoğanın 2' sinde (%25) VCUG' da anomali (bir hastada tek taraflı 3-4. derece reflü, bir hastada mesane divertikülü) saptanmıştır. Yedi hastaya DMSA sintigrafisi yapılmış ve hiçbirinde böbrekte skar saptanmamıştır (67). Bıyıklı ve ark.' nın çalışmasında da yenidoğanların %23' ünde anormal ultrason bulguları, %15' inde VUR, %23' ünde ise

DMSA sintigrafisinde renal skar gözlenmiştir (68). Çalışmamızda İYE tanılı yenidoğanların %89.6' sında üriner USG yapılmış olup %15.8' inde üriner anomali saptanmıştır. Saptanan anomalilerin yaklaşık %77' si hidronefroz/pelviektazi idi. VCUG yapılmış 28 hastanın %28.5' inde VUR, DMSA sintigrafisi yapılmış 21 hastanın %33.3' ünde skar izlenmiştir. Çalışmamızda üriner USG' de saptanan anomali oranı literatüre göre hafif düşük olup saptanan anomalilerin çoğunun hidronefroz/pelviektazi olması literatür ile uyumludur. Çalışmamızda VCUG çekilen hastalardaki VUR oranı ve DMSA sintigrafisi çekilen hastalardaki skar oranı da literatür ile uyumlu bulunmuştur. Bu bulgular bizlere yenidoğan döneminde İYE geçiren hastaların ancak ¼ kadarında VUR ve skar gibi patolojilerin eşlik ettiğini göstermektedir. Bu bulgular bize İYE geçiren tüm yenidoğanlara, invaziv olan ve radyasyon içeren, görüntüleme yöntemlerinin yapılmasının doğru olmadığını, bu hastaların öncelikle üriner USG ile değerlendirilmeleri gerektiğini, USG' de patoloji saptanan ve/veya atipik İYE' lerde ileri incelemelerin yapılmasının uygun olacağını göstermektedir.

Yenidoğan İYE' de en sık etkenler *E. coli* ve *Klebsiella türleri*dir (79). Bazaid ve ark.' nın çalışmasında hastaların %44' ünde *K.pneumoniae*, %39' unda *E.coli* , %7.5' inde *E.faecalis* saptanmıştır (1). Kouassi ve ark.' nın çalışmasında ise hastaların %32' sinde *E.coli*, %28' inde *K.pneumoniae*, %28' inde ise *Enterococcus türleri* saptanmıştır (80). Lih-Ju ve ark.' nın asemptomatik sarılık etyolojisi çalışmasında İYE tanısı alan 88 yenidoğanın %45.5' inde *E.coli*, %19.3' ünde *E.faecalis* ve %8' inde *Streptococcus agalactia* etken olarak izole edilmiştir (45). Foglia ve ark.' nın yenidoğan İYE ile ilgili çalışmasında da en sık izole edilen patojenler %25 ile *E.coli*, %22 ile *Klebsiella türleri* ve %19 ile *Enterococcus türleri*dir (7). Omar ve ark.' nın çalışmasında da en sık izole edilen patojenler; %46.8 ile *Klebsiella türleri*, %37.5 ile *E.coli*, %6.25 ile *GBS* ve %6.25 ile *Pseudomonas türleri*dir; bu çalışmada *Enterococcus türleri* saptanmamıştır (66). Görüldüğü üzere yenidoğan döneminde İYE etiyolojisinde görülen ana patojenler *K.pneumoniae* ve daha ileri yaş gruplarına göre çok daha az sıklıkta rastlanan *E.coli'* dir. Yenidoğan İYE etiyolojisinde diğer dikkati çeken durum da Gram (+) mikroorganizmaların sıklığının çok daha yüksek olmasıdır. Çalışmamızda İYE tanılı

yenidoğanların kültüründe üreyen patojenlerin %76.5' i gram (-) , %20.8' i gram (+) , %2.7' si mantar idi. Çalışmamızda idrar kültüründe en sık üreyen patojenler, literatür ile uyumlu olarak; %28.5 ile *K.pneumoniae*, %21.9 ile *E.coli* ve %17 ile *E.faecalis*' dir.

Ağır veya şüpheli enfeksiyon varlığında tedaviye genellikle intravenöz ampisilin ve aminoglikozid (örneğin gentamisin) ile başlanır. Kültür ve hassasiyet öğrenilince uygun olmayan antibiyotik kesilebilir. Tedavi için diğer uygun antibiyotikler sefaleksin veya sefotaksimdir. Tedaviye 7-10 gün devam edilir ve kontrol idrar mikroskopisi ve kültürü alınarak değerlendirilir. Üropatojenlerin antibiyotik direnç profilini belirlemek amacıyla Han Yu-Jie ve ark. yaptıkları çalışmada; *K. Pneumoniae* ve *E.coli*' nin ampisilin ve çoğu sefalosporine karşı yüksek direnç oranlarına (≥%85) sahip olduklarını, imipenem (%100), meropenem (%100), sefoperazon/sülbaktam ve piperasilin/tazobaktama (>%90) karşı ise oldukça düşük direnç oranlarına sahip olduklarını saptamışlardır. *Enterococcus türleri* penisilin (%100) ve rifampisine (%84) karşı oldukça dirençli iken gentamisin (%79) ve vankomisine (%100) duyarlı saptanmıştır (4). Lih-Ju ve ark. çalışmasında da en sık patojen olan *E.coli'* nin %22,5' i ampisiline, %84.2' si gentamisine, %89.5' i seftazidime, %54.6' sı TMP-SMX' e duyarlı saptanmış olup, amikasin, piperasilin-tazobaktam, ertapenem, meropenem ve imipeneme direnç saptanmamıştır. *E.faecalis* enfeksiyonlarının ise %100' ünün vankomisin, penisilin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine duyarlı olduğu saptanmış olup, ampisilin duyarlılığı %94.1, siprofloksasin duyarlılığı ise %83.3 saptanmıştır. *K.pneumoniae* enfeksiyonlarının %100' ü amikasin, piperasilin-tazobaktam, ertapenem, meropenem ve imipenem duyarlı iken %83.3' ü gentamisin duyarlı saptanmış olup olguların tamamında ampisilin direnci saptanmıştır (45).

Çalışmamızda İYE tanılı yenidoğanların idrar kültüründe üreyen bütün patojenlerin antimikrobiyal duyarlılık ve direnç oranlarına bakıldığında ampisilin direnci %69.3, gentamisin %24.8 saptandı. Ampisilin ve gentamisinden en az birine duyarlı olma oranının %78 ile %82.3 arasında olduğu görüldü. Sefiksim direnci %74.6 idi, diğer sefalosporin grubu antibiyotiklere de (sefepim, seftazidim, sefuroksim, seftriakson)

benzer yüksek direnç oranları saptandı. Amoksisilin direnci %55.2, nitrofurantoin %28, TMP-SMX %16.5, piperasilin-tazobaktam %45.6, meropenem direnci %14.3 saptandı.

Çalışmamızda *K.pneumoniae'* nin aminoglikozidler (amikasin, gentamisin) ve karbapenem grubu antibiyotikler (meropenem, imipenem, ertapenem) başta olmak üzere antibiyotik direnç oranları literatüre göre daha yüksek saptanmışken TMP-SMX' e yüksek duyarlılık oranı (%82.5) dikkat çekmektedir. Ampisiline %98 direnç literatür ile uyumlu saptanmış iken, nitrofurantoine %53.2, piperasilin-tazobaktama %80 direnç literatüre göre daha yüksek saptanmıştır. Sefiksime %69, seftazidime %96.1, seftriaksona %82.4 direnç saptanmış olup yüksek direnç oranları literatürle uyumludur. Çalışmamızda *E.coli* türleri meropeneme, imipeneme, ertapeneme >%90 duyarlı, amikasine %81.2, gentamisine %79.5, piperasilin-tazobaktama %81.8 duyarlı olup literatüre göre benzer saptanmıştır. TMP-SMX' e %82.8 oranında yüksek duyarlılık, *K. pneumoniae* de olduğu gibi, dikkat çekmektedir. Nitrofurantoine %100 duyarlılık görülmüş olup *K.pneumoniae'* ye göre duyarlılık oranı çok yüksek saptanmıştır. Ampisiline %53.9 direnç literatüre göre düşük saptanmıştır. Seftazidime %77 direnç saptanmış olup literatüre göre direnç oranı daha yüksek saptanmıştır. Genel olarak baktığımızda çalışmamızda *E.coli* direnç oranları hem *K.pneumoniae*' den hem de literatürde saptanan *E.coli* direnç oranlarından daha düşüktür. *K.pneumoniae* ve *E.coli*' nin antibiyotik direnç oranları birbiri ile istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında da, *E.coli' nin* nitrofurantoin, ampisilin ve piperasilin-tazobaktam direnç oranları *K.pneumoniae'* ye göre anlamlı düşük idi (sırasıyla *p:0.000, p:0.000, p:0.002*). Çalışmamızda idrar kültüründe üreyen iki *Klebsiella* türü *K. pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* (*K.oxytoca)'* nın antibiyotik direnç oranları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (*p>0.05*). Çalışmamızda *E.faecalis* ampisiline %90.3 duyarlı olup literatür ile benzerdir. Nitrofurantoin %71.4 duyarlılık oranı dikkat çekicidir. Siprofloksasine %66.7 direnç literatüre göre yüksek saptanmıştır.

Glikman ve ark. Gram (-) patojenlerin %16' sında gentamisin direnci, yalnızca %3' ünde amikasin direnci olduğunu bildirmişlerdir (81). Bizim çalışmamızda da gram (-) patojenlerin amikasin ve gentamisin direnç oranları benzerdi. Literatürde; amikasinin nefrotoksisitesi de dahil olmak üzere potansiyel olumsuz etkilerinin yenidoğanlarda gentamisinden daha fazla olmadığı gösterilmiştir (82,83). Bu da bize yenidoğan İYE'sinde ampirik tedavide amikasin içerikli rejimlerin de güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki gram (+) ve gram (-) patojenler karşılaştırıldığında gram (+)' lerde ampisiline direnç oranı gram (-)' lere göre, beklenildiği gibi, literatür ile uyumlu olacak şekilde, istatiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (*p:0.000*). Bunun dışında bu iki grubun demografik özellikler, komorbid durumlar ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında gram (+) ve (-) patojenler arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda İYE nedeniyle tedavi gören yenidoğanların enfeksiyon kaynağı %87.9' unda hastane kaynaklı iken, %12.1' inde toplum kaynaklıdır. Bıyıklı ve ark.' nın çalışmasında toplum kaynaklı İYE oranı %63 iken hastane kaynaklı İYE' nin %37 olduğu görülmüştür (68). Sastre ve ark.' nın çalışmasında da toplum kaynaklı İYE oranı %83 iken hastane kaynaklı İYE %17 oranında görülmüştür (77). Bu oranlar çalışmamız sonuçları ile örtüşmektedir. Çalışmamızda bu iki grubun demografik özellikleri karşılaştırıldığında toplum kaynaklı İYE olan grupta hastaların tamamının doğum tartısı ≥1500 gram idi ve enfeksiyonun 7. günden sonra geçirilme oranı hastane kaynaklı İYE olan gruba göre daha yüksekti (sırasıyla *p:0.028, p:0.001*). Hastane kaynaklı İYE ve toplum kaynaklı İYE komorbidite açısından kıyaslandığında hastane kaynaklı İYE olan grupta hiperbilirubinemi varlığı, toplum kaynaklı İYE olan gruba göre daha yüksek saptandı (*p:0.045*). Diğer demografik özellikler, komorbid durumlar ve laboratuvar bulguları arasında anlamlı fark saptanmadı. Yenidoğan dönemi İYE' sinde bu iki grubun karşılaştırıldığı yeterli literatür bilgisi bulunamamıştır; fakat toplum kaynaklı İYE' de doğum tartısının ≥1500 gram olması ve enfeksiyonu 7. günden sonra geçirmeleri; hastane kaynaklı İYE' de hiperbilirubineminin daha yüksek oranda çıkması anlaşılabilir sonuçlardır.

Bıyıklı ve ark. çalışmalarında, term bebeklerde, hastana kaynaklı İYE' lerde etken patojen olarak sırasıyla %66 oranında *K.pneumoniae*, %17 *E.coli* ve %17 *K.oxytoca*; toplumdan kazanılmış İYE' de ise %42 oranında *E.coli*, %30 *K.pneumoniae* ve %11 *E.faecalis* saptamışlardır (68). Çalışmamızda ise hastane kaynaklı İYE' de idrar kültüründe üreyen patojenler sırasıyla %26.7 oranında *K.pneumoniae,* %23 *E.coli*, %16.2 *E.faecalis*; toplum kaynaklı İYE' de ise sırasıyla %40.9 oranında *K.pneumoniae*, %23 *E.faecalis*, %13.6 *E.coli* saptanmıştır. Çalışmamızda saptanan toplum ve hastane kaynaklı İYE' lerdeki en sık etkenlerin literatürle uyumsuz olması vakaların sınırlı sayıda olmasına veya etken mikroorganizmaların yaşa, cinsiyete, coğrafi bölgeye göre değişebilmesine bağlı olabilir. Hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı İYE' de idrar kültüründe üreyen patojenler kıyaslandığında ise istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($P>0.05$).

Çalışmamızın güçlü yönleri ve kısıtlılıkları bulunmaktadır. Literatürde yenidoğan İYE ile ilgili risk faktörlerini belirlemeye yönelik yapılmış çalışma sayısı çok azdır. Bu nedenle çalışmamızın literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızın en önemli güçlü tarafı hasta sayımızın fazla olmasıdır. Bu da bize yeterli istatistiksel gücü sağlamıştır. Çalışmaya sadece idrar kateterizasyon yöntemi ile anlamlı sayıda mikroorganizma üreyen hastalar dahil edilmiştir. Birçok hastanın dosya bilgisine, laboratuvar tetkiklerine ulaşılmıştır. Bu da çalışmamızın sonuçlarının güvenilirliğini arttırmaktadır. Literatürde yenidoğan döneminde hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı İYE ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Bu nedenle yapılacak farklı çalışmalar için yeni bir ufuk olması açısından çalışmamız önem arz etmektedir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları ise retrospektif olması ve hastaların izlem süresinin kısa olmasıdır. Retrospektif bir çalışma olduğu için İYE nedeniyle yapılan görüntülemelerde bir algoritma takip edilmemiştir; rutin takip esnasında yapılan incelemeler değerlendirilmiştir. Ayrıca üreyen mikroorganizmaların antibiyogramlarında çalışılan antibiyotikler standart değildir, zaman içerisinde değişim gösterebilmektedir. Hastaların izlem sürelerinin kısa olması ve hastaların çoğunun uzun dönem takiplerinin olmaması prognostik veriler açısından sıkıntı

oluşturmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı yenidoğanlarda İYE risk faktörlerinin, uygun laboratuvar ve radyolojik tetkiklerin, antibiyotik duyarlılıklarının, sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar ve prognozlarının belirlenmesi amacıyla, ileriye dönük uzun dönemli daha fazla sayıda hastanın değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yenidoğan döneminde idrar yolu enfeksiyonu büyüyen ve gelişen bebeğin böbreği için istenmeyen bir durum olup parankimal yapılarda kalıcı hasarlara neden olabilir. Bu hasarlar ilerde hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği olarak karşımıza çıkıp ciddi morbidite ve mortalitelere neden olabilir. Bu nedenle uzun dönem komplikasyonları gelişmeden erken dönemde etkin tedavinin verilmesi ve riskli hastaların belirlenip yakından takibe alınması önemlidir.

6 SONUÇLAR

- Çalışmamızda İYE sıklığı %4.44 saptandı.
- Hastaların %66.1' i erkekti.
- Hastalarda saptanan en sık komorbid durum hiperbilirubinemi (%74.3) idi.
- Hastaların %35.5' inde annesinde gebelikte İYE öyküsü vardı.
- Hastalarda tanı anında en sık saptanan semptom/bulgu sarılık (%47.2) idi. Bunu pasif emme (%9.8) ve tartı kaybı (%7.7) takip etmekteydi.
- Hastaların %15.8' inde tanı anında sepsis kliniği mevcuttu.
- İdrar incelemesinde hastaların %32.4' ünde piyüri ve sadece %10.5' inde nitrit pozitifliği görüldü.
- Hastaların %84.2' sinde üriner USG normal saptandı. USG' de anormallik izlenen 26 hastanın 20' sinde (%76.9) pelvikaliektazi saptandı.
- DMSA sintigrafisi yapılan hastaların 1/3' ünde renal parankimal skar, VCUG yapılmış hastaların %28.5' inde VUR saptandı.
- İdrar yolu enfeksiyonu tanılı yenidoğanların idrar kültüründe %76.5' inde gram (-), %20.8' inde gram (+) bakteri, %2.7' sinde mantar üremesi görüldü.
- Çalışmamızda idrar kültüründe en sık üreyen mikroorganizma %28.5 ile *K.pneumoniae*, ikinci sıklıkta %21.9 ile *E.coli*, üçüncü sıklıkta ise %17 ile *E.faecalis* idi.
- İdrar kültüründe üreyen tüm patojenlerin antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında, ampisilin direnci %69.3, gentamisin direnci ise %24.8 oranında saptandı. Patojenlerin ampisilin veya gentamisinden en azından birine duyarlı olmama oranı %17.7 ile %22 arasında idi.
- Sefiksim direnci %74.6 olup diğer sefalosporin grubu antibiyotiklere (sefepim, seftazidim, sefuroksim, seftriakson) de benzer yüksek direnç oranları saptandı.
- Profilaksi ve sistit tedavisinde sıklıkla kullanılan nitrofurantoin direnç oranı %28, TMP-SMX direnç oranı %16.5 idi.

- İdrar kültüründe en sık üreyen patojen *K.pneumoniae*' nin ampisilin direnci %98, gentamisin direnci %33.3 saptandı. Ampisilin ve gentamisinden en azından birine duyarlı olmama oranı genel kohorttan daha yüksek idi (%22 vs %34.6).
- *K.pneumoniae'* nin sefiksim direnci %69, seftriakson direnci %82.4, seftazidim direnci %96.1 idi, genel kohort ile benzerdi. Nitrofurantoin direnci genel kohorttan oldukça yüksekti (%28 vs %53). TMP-SMX direnç oranı genel kohort ile benzerdi (%16.5 vs %17.5).
- İdrar kültüründe en sık üreyen ikinci patojen *E.coli' nin* ampisilin direnci %53.9, gentamisin direnci %20.5, ampisilin ve gentamisinden en azından birine duyarlı olmama oranı %15 saptanmış olup genel kohorttan ve özellikle *K.pneumoniae'* nin direnç oranlarından daha düşüktü (%15 vs %22 vs %34.6).
- *E.coli'* nin sefiksim direnci %66.7, seftriakson direnci %70, seftazidim direnci %77 idi, genel kohort ile benzerdi. Nitrofurantoin direnci saptanmadı, çalışılan tüm E.coli suşları duyarlı idi, tüm kohort ve *K.pneumoniae* ile karşılaştırıldığında direnç oranı oldukça düşük idi (%0 vs %28 vs %53). TMP-SMX direnç oranı, tüm kohort ve *K.pneumoniae* ile karşılaştırıldığında benzer idi (%17.2 vs %16.5 vs %17.5).
- Hastaların idrar kültüründe üçüncü en sık üreyen gram (+) patojen *E.faecalis'* in ampisilin direnci %9.7 idi, gentamisin sadece 1 hastada çalışılmış ve duyarlı saptanmıştı, ampisilin ve gentamisinden en azından birine duyarlı olmama oranı %9.7 saptanmış olup beklenildiği gibi genel kohorttan, *E.coli'* den ve özellikle *K.pneumoniae'* nin direnç oranlarından daha düşüktü (%9.7 vs %15 vs %22 vs %34.6).
- İdrar kültüründe en sık üreyen iki patojen olan *K.pneumoniae* ve *E.coli*' nin antibiyotik direnç oranları karşılaştırıldığında *E.coli' nin* nitrofurantoin ve ampisilin direnç oranlarının *K.pneumoniae*' ye göre daha düşük olduğu saptandı (*p:0.000, 0.000* sırasıyla). Ampisilin ve gentamisinden en azından birine duyarlı olmama oranı da benzer şekilde *E.coli*' de daha düşük saptandı (%15, %34.6, *p:0.000*). *K.pneumoniae'* de piperasilin-tazobaktam direnci *E.coli*' ye göre anlamlı yüksek saptandı (%80 vs %8.2, *p:0.002*).

- Gram (+) ve gram (-) üropatojenler birbirleriyle karşılaştırıldığında demografik özellikleri, komorbid durumları ve laboratuvar bulguları açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı.
- Gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalar antibiyotik direnç oranları açısından karşılaştırıldığında; gram (+)' lerde ampisiline duyarlılık oranı beklenildiği gibi gram (-)' lere göre anlamlı yüksek saptandı (*p:0.000*). Benzer şekilde, gram (+)' lerde ampisilin veya gentamisinden en azından birine duyarlı olma oranı gram (-)' lere göre anlamlı yüksek saptandı (*p:0.005*).
- Hastalar enfeksiyonun kaynağına göre hastane ve toplum kaynaklı İYE olarak iki gruba ayrıldı ve hastaların %87.9' unda enfeksiyon hastane kaynaklı iken, %12.1' inde enfeksiyon toplum kaynaklı idi.
- Hastane ve toplum kaynaklı İYE' ler birbirleriyle karşılaştırıldığında toplum kaynaklı İYE olan grupta doğum tartısı ≥1500 gram olanların oranı hastane kaynaklı İYE olan gruba göre anlamlı yüksek saptandı (*p:0.028*). Ayrıca, toplum kaynaklı İYE olan grupta enfeksiyonun 7. günden sonra geçirilmiş olması, hastane kaynaklı İYE olan gruba göre beklenildiği gibi anlamlı yüksek saptandı (*p:0.001*).
- Hastane kaynaklı İYE olan grupta hiperbilirubinemi varlığı, toplum kaynaklı İYE olan gruba göre istatiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (*p:0.045*).
- Hastane kaynaklı İYE' lerin idrar kültüründe üreyen patojenlere bakıldığında en sık %26.7 ile *K.pneumoniae,* ikinci sıklıkta %23 ile *E.coli*, üçüncü sıklıkta %16.2 ile *E.faecalis* olduğu görüldü. Toplum kaynaklı İYE' lerde ise üreyen en sık patojenin %40.9 ile *K.pneumoniae*, ikinci sıklıkta %23 ile *E.faecalis*, üçüncü sıklıkta %13.6 ile *E.coli* olduğu görüldü. Hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı İYE' de idrar kültüründe üreyen patojenler kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İki grubun idrar kültüründe üreyen patojenlerin direnç oranları karşılaştırıldığında bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

KAYNAKLAR

1. Bazaid AS, Aldarhami A, Gattan H, Barnawi H, Qanash H, Alsaif G, et al. Antibiogram of Urinary Tract Infections and Sepsis among Infants in Neonatal Intensive Care Unit. Children (Basel). 2022;9(5).
2. Türk Neonatoloji Derneği,Yenidoğan enfeksiyonları tedavi ve izlem rehberi 2014.
3. Ebru Burcu DEMİRGANa NC. Demirgan EB, Canpolat N. Yenidoğan bebeklerde idrar yolu enfeksiyonu tanısı ve tedavisi. Dönmez O, editör. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Vezikoüreteral Reflüde: Patogenez, Tanı, Tedavi ve İzlem. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.52-8.
4. Yu-Jie Han 1 S-LY, Yun-Zhen Tao. [Urinary tract infections in the neonatal intensive care unit: clinical analysis of 229 cases]. 2012 Mar;14(3):177-80.
5. Yangin Ergon E, Acar BH, Çelik, Çolak R, Alkan Özdemir S, Keskin Gözmen, et al. Urinary Tract Infections in Neonates. Turkish Journal of Pediatric Disease. 2017.
6. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. Clin Perinatol. 2015;42(1):17-28, vii.
7. Foglia EE, Lorch SA. Clinical Predictors of Urinary Tract Infection in the Neonatal Intensive Care Unit. J Neonatal Perinatal Med. 2012;5(4):327-33.
8. Cengiz AB. Yenidogan Sepsisi/Neonatal Sepsis. Cocuk Enfeksiyon Dergisi. 2009;3(4):174-5.
9. Edwards M. Postnatal bacterial infections. In: Martin J, Fanaroff A, Walsh M (eds). Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006: 791-830.
10. Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale: 1928 to 1978. Am J Dis Child 1981; 135: 140-4.
11. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders; 2004; 17: 623- 40. 2004.
12. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. Jornal de Pediatria. 2020;96:80-6.
13. Shane AL SP, Stoll BJ. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017;390(10104):1770-80. 2017.
14. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2015;100(3):257-63.
15. ovalı. Ovalı F. Yenidoğan enfeksiyonları. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006: 107-60. 2006.
16. Haslam DB. Epidemiology of infections. In: Kliegman R, St. Geme J (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier Inc; 2019; 21: 996-1005. 2019.
17. Schrag S S. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. Clin Perinatol 2005; 32: 601-15. 2005.
18. S J Schrag 1 SZ, M M Farley, A L Reingold, L H Harrison, L B Lefkowitz, J L Hadler, R Danila, P R Cieslak, A Schuchat. chrag, S. J., Zywicki, S., Farley, M. M., Reingold, A. L., Harrison, L. H., Lefkowitz, L. B., Hadler, J. L., Danila, R., Cieslak,

P. R., & Schuchat, A. (2000). Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. The New England journal of medicine, 342(1), 15–20. 2000.
19. Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient. Curr Opin Infect Dis. 2004;17(3):237-41.
20. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. Pediatrics2011;128:1155–63.
21. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. Clin Chim Acta. 2015;451(Pt A):46-64.
22. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Neonatology, McGraw Hill Lange, New York, 2009; 6: 665-72. 2009.
23. Polin RA, Papile L-A, Baley JE, Bhutani VK, Carlo WA, Cummings J, et al. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics. 2012;129(5):1006-15.
24. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatric Clinics of North America. 2004;51(4):939-59.
25. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues [published correction appears in Pediatrics. 2011 Aug;128(2):390]. Pediatrics. 2011;127(5):817-26.
26. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan P. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. Pediatr Res. 2022;91(2):337-50.
27. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2015; 3: 4205-6.
28. Tuzun F, Ozkan H, Cetinkaya M, Yucesoy E, Kurum O, Cebeci B, et al. Is European Medicines Agency (EMA) sepsis criteria accurate for neonatal sepsis diagnosis or do we need new criteria? PLOS ONE. 2019;14(6):e0218002.
29. European Medicines Agency (EMA), Report on the Expert Meeting on Neonatal and Pediatric Sepsis, 2010.
30. Kasap B SA, Kavukçu. Kasap B, Soylu A, Kavukçu S. Relation between hyperbilirubinemia and urinary tract ınfections in the neonatal period. J Nephrol Therapeutic 2014; S11: 009. 2014.
31. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. Pediatr Nephrol. 2006;21(8):1131-1137. 2006.
32. Walawender L, Hains DS, Schwaderer AL. Diagnosis and imaging of neonatal UTIs. Pediatrics & Neonatology. 2020;61(2):195-200.
33. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of Urinary Tract Infection in Childhood. Pediatric Infectious Disease Journal. 2008;27(4):302-8.
34. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric Urinary Tract Infections. Pediatric Clinics of North America. 2006;53(3):379-400.
35. Hansson S,Jodal ULF. Urinary tract infection .In:Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds).Pediatric Nephrology.Lippincott Williams and Wilkins,Baltimore 1999:835-50.

36. Marild S, Wettergren B, Hellstrom M,et al. Bacterial virulance and inflammatory response in infants with febrile urinary tract infection or screening bacteriuria. J Pediatr 1988;112:348-54.
37. Hansson S, Brandstrom P, Jodal U et al. - Low bacterial counts in infants with urinary tract infection. J Pediatr 1998;2:132-180.
38. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections In: Mandeli GL, Bennett JE, Dolin R.(eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 5th Ed,Churchill Livingstone , New York 2000;773-805.
39. Özsüt H, Çalangu S. İdrar yolu infeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi,1996;921-6.
40. Drumm CM, Siddiqui JN, Desale S, Ramasethu J. Urinary tract infection is common in VLBW infants. Journal of Perinatology. 2019;39(1):80-5.
41. Kilpatrick R, Boutzoukas AE, Chan E, Girgis V, Kinduelo V, Kwabia SA, et al. Urinary Tract Infection Epidemiology in NICUs in the United States. American Journal of Perinatology. 2023.
42. Janardhan S, Kim S, Cukovic B, Demissie S, Roth P, Blau J. Urinary Tract Infections in Low Birth Weight Neonates. American Journal of Perinatology. 2022.
43. Bilgin H, Yalinbas EE, Elifoglu I, Atlanoglu S. Maternal Urinary Tract Infection: Is It Associated With Neonatal Urinary Tract Infection? J Family Reprod Health. 2021;15(1):8-12.
44. Shahian M, Rashtian P, Kalani M. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection. Int J Infect Dis. 2012;16(7):e487-90.
45. Chen LJ, Chen PJ, Yang SF, Chen JY. Causative organisms and antimicrobial susceptibility in jaundiced infants with significant bacteriuria. J Chin Med Assoc. 2022;85(4):514-8.
46. Bonadio W, Maida G. Urinary Tract Infection in Outpatient Febrile Infants Younger than 30 Days of Age. Pediatric Infectious Disease Journal. 2014;33(4):342-4.
47. Levy I, Comarsca J, Davidovits M, Klinger G, Sirota L, Linder N. Urinary tract infection in preterm infants: the protective role of breastfeeding. Pediatric Nephrology. 2009;24(3):527-31.
48. Jantausch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP. Clinical Pediatric Nephrology second edition Informa Healthcare, London 2006: 553-573. 2006.
49. Osman Dönmez. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları. Güncel Pediatri 2003 ;1:50-58.
50. Circumcision Policy Statement. American Academy of Pediatrics. Pediatrics 1999;103:686-693.). 1999.
51. Özcan Z. Pediyatrik Nefrolojide Tc-99M DMSA Sintigrafisi. Turk J Nucl M ed 1999;8(4):217-226.
52. Ruhan DÜŞÜNSEL FB. Ruhan DÜŞÜNSEL, Funda BAŞTUĞ,Çocuk Nefroloji Derneği,Çocuk Nefroloji El-kitabı,Klinik Pratik Yaklaşımlar.
53. Pajkrt E, Chitty SL. Konjenital anomalilerin prenatal sonografik tanısı. Bruyn de R. Editör: Tunacı A, Yekeler E. Pediatrik Ultrason Kitabı.1.Basım. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2007; 15–38.

54. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2005;112(s1):32-7.
55. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease.I. Reference values for neutrophilic cells. The Journal of Pediatrics. 1979;95(1):89-98.
56. EDITORS HELEN K. HUGHES M, MPH , LAUREN K. KAHL, MD. The Harriet Lane Handbook 21 st edition 2018
57. Benador D, Benador N, Slosman D et al. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis. Lancet 1997; 9:349-317.
58. Bensman A, editor PEDIATRIC NEPHROLOGY-INTRODUCTION. ANNALES DE PEDIATRIE; 1994: EXPANSION SCI FRANCAISE 31 BLVD LATOUR MAUBOURG, 75007 PARIS, FRANCE.
59. Wei D, Ramanathan R, Barton L, Vachon L, Sardesai S, Weems M. Urinary Tract Infections in a Neonatal Intensive Care Unit. American Journal of Perinatology. 2014;32(07):695-702.
60. Clarke D, Gowrishankar M, Etches P, Lee BE, Robinson JL. Management and outcome of positive urine cultures in a neonatal intensive care unit. J Infect Public Health. 2010;3(4):152-8.
61. Wu JH, Chiou YH, Chang JT, Wang HP, Chen YY, Hsieh KS. Urinary tract infection in infants: a single-center clinical analysis in southern Taiwan. Pediatr Neonatol. 2012;53(5):283-8.
62. Samayam P, Ravi Chander B. Study of Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Neonatal Sepsis. The Indian Journal of Pediatrics. 2012;79(8):1033-6.
63. Klein JO, Long SS. Bacterial infections of the urinary tract. In: Remington JS, Klein JO eds. Infectious diseases of the fetus and newborn. 4th. Philadelphia, Saunders, 1995: 925-34.
64. Falcão MC, Leone CR, D'Andrea RAP, Berardi R, Ono NA, Vaz FAC. Urinary tract infection in full-term newborn infants: value of urine culture by bag specimen collection. Revista do Hospital das Clínicas. 1999;54(3):91-6.
65. Mohseny AB, Van Velze V, Steggerda SJ, Smits-Wintjens VEHJ, Bekker V, Lopriore E. Late-onset sepsis due to urinary tract infection in very preterm neonates is not uncommon. European Journal of Pediatrics. 2018;177(1):33-8.
66. Omar C, Hamza S, Bassem AM, Mariam R. Urinary tract infection and indirect hyperbilirubinemia in newborns. N Am J Med Sci. 2011;3(12):544-7.
67. Bilgen H, Ozek E, Unver T, Biyikli N, Alpay H, Cebeci D. Urinary tract infection and hyperbilirubinemia. Turk J Pediatr. 2006;48(1):51-5.
68. Biyikli NK, Alpay H, Ozek E, Akman I, Bilgen H. Neonatal urinary tract infections: Analysis of the patients and recurrences. Pediatrics International. 2004;46(1):21-5.
69. Pohl HG, Rushton HG. Urinary tract infections in children. In: Docimo SG, Canning DA, Khoury AE, editors. The Kilalis-King-Belman textbook of clinical pediatric urology. 5th ed. Informa Healthcare; 2007:122.
70. Delzell JE, Jr., Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. Am Fam Physician. 2000;61(3):713-21.

71. Emamghorashi F, Mahmoodi N, Tagarod Z, Heydari ST. Maternal urinary tract infection as a risk factor for neonatal urinary tract infection. Iran J Kidney Dis. 2012;6(3):178-80.
72. Khalesi N, Khosravi N, Jalali A, Amini L. Evaluation of maternal urinary tract infection as a potential risk factor for neonatal urinary tract infection. J Family Reprod Health. 2014;8(2):59-62.
73. Corman LI, Foshee WS, Kotchmar GS, Harbison RW. Simplified urinary microscopy to detect significant bacteriuria. Pediatrics. 1982;70(1):133-5.
74. Shahian, M., Rashtian, P., & Kalani, M. (2012). Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases, 16(7),.
75. Amerikan pediatri akademisi 2011 guideline. Pediatrics 2011;128:e749–e770.
76. Verber IG, Strudley MR, Meller ST. 99m Tc dimercaptosuccinicacid (DMSA) scan as first investigation of urinarytract infection. Arch. Dis. Child.1988;63: 1320.
77. Sastre JB, Aparicio AR, Cotallo GD, Colomer BF, Hernández MC. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. Pediatr Nephrol. 2007;22(10):1735-41.
78. Selmi I, Azzabi O, Khlayfia Z, Marmech E, Ouerda H, Kanzari J, et al. Urinary tract infection in the neonates: what radiologic investigations should we do? Tunis Med. 2020;98(12):1005-10.
79. Long SS, Klein JO. Bacterial infections of the urinary tract.in: İnfectious diseases of fetüs and newborn.(Eds:Remington JS, Klein JO) 5th ed.Philadelphia,Saunders,2001,pp.1035-46.
80. Kouassi-M'bengue A, Folquet-Amorissani M, Nassirou F, Guessennd-Kouadio N, Kacou-N'Douba A, Houenou Y, Dosso M. [Neonatal urinary tract infections in Abidjan: the problem of bacterial resistance]. Mali Med. 2008;23(1):34-7.
81. Glikman D, Curiel N, Glatman-Freedman A, Megged O, Youngster I, Marom R, et al. Nationwide epidemiology of early-onset sepsis in Israel 2010-2015, time to re-evaluate empiric treatment. Acta Paediatrica. 2019;108(12):2192-8.
82. Abdel-Hady E, El Hamamsy M, Hedaya M, Awad H. The efficacy and toxicity of two dosing-regimens of amikacin in neonates with sepsis. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2011;36(1):45-52.
83. Korang SK, Safi S, Nava C, Gordon A, Gupta M, Greisen G, et al. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;2021(5).