

Neonatal Sepsis Epidemiyolojisi

Raif Üçsel¹, Asuman Çoban¹, Zeynep İnce¹, Ayper Atabek¹, Betigül Öngen², Gülay Can¹

Özet: Ocak 1990-Aralık 1990 tarihleri arasında Neonatoloji Bilim Dalı'nda yatırılan 602 hastadan sepsis tanısı konulan 140 hasta retrospektif olarak incelendi. Olguların 88'i erkek (% 63); 52'si kızdı (% 37). Yarısından fazlası (% 56) preterm olan yenidoğanların gestasyon yaşı ve doğum tartısı ortalamaları sırasıyla 35.7 ± 4.2 hafta (25-42); 2342 ± 976 gram (800-5700) bulundu. Olguların % 56'sı (n=79) erken başlangıçlı (≤ 4 gün); % 44'ü (n=61) geçbaşlangıçlı (> 5 gün) sepsisti. Sepsis düşünülen 140 olgudan 121'inde (% 86) mikroorganizma izole edilebildi, 19 olguda (% 14) sepsisi destekleyen klinik ve laboratuvar bulguları vardı. Olgulardan 209 kez hemokültür alındı. Bu hemokültürlerin % 44'ünde Klebsiella cinsi, % 29'unda Staphylococcus cinsi bakteriler izole edildi, diğer üretilen mikroorganizmalar Enterobacter ve Pseudomonas cinsi bakterilerdi. Sepsisli olgularda genel mortalite oranı % 30 (n=42) bulundu. Pürülan menenjit saptanan 17 olguda (% 12) mortalite yine % 30'du. Sonuç olarak bu dönemdeki sepsis olgularında üretilen mikroorganizmalar arasında Klebsiella ve Staphylococcus cinsi bakterilerin ön sırayı aldığı ve mortalite oranlarının literatüre uygunluk gösterdiği saptandı.

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, sepsis, epidemiyoloji.

Summary: Epidemiology of neonatal sepsis. Between January 1990 and December 1990 a total of 602 patients were admitted to the Neonatology Department, of which 140 patients were diagnosed having neonatal sepsis. These cases are reviewed retrospectively. The sex distribution was 88 boys and 52 girls (63% and 37% respectively). More than half of the patients were preterm (56%). The mean gestational age and birthweight was 35.7 ± 4.2 wk (25-42) and 2342 ± 976 g (800 - 5700) respectively. 56% (n=79) of the cases was early-onset (≤ 4 days) and 44% (n=61) was late-onset sepsis (> 5 days). In 86% (n=121) of the cases, the causative agent could be isolated whereas in 14% (n=19) there were only clinical and other laboratory evidence of sepsis. Blood cultures were taken on 209 occasions. In 44% of these cultures Klebsiella species, in 29% Staphylococcus species were isolated. Other microorganisms grown on blood cultures were Enterobacteriaceae and Pseudomonas species. The overall mortality rate was 30% (n=42). In 17 cases (12%) purulent meningitis was diagnosed and mortality rate in these cases was also 30%. As a result, during the period stated above, Klebsiella and Staphylococcus species were the leading etiologic agents of neonatal sepsis and mortality rates were in accordance with the literature.

Key Words: Newborn, sepsis, epidemiology.

Giriş

Yenidoğan sepsisi, perinatoloji alanında son yıllardaki önemli gelişmelere karşın, halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Sepsiste etyolojik ajanlar yıldan yıla ve coğrafi bölgeler arasında değişkenlik gösterir, hatta toplum sosyal, kültürel, ekonomik özellikleri ve bölgesel sağlık standardıyla ilişkili olabilir (1). İnsidansı 1000'de 2-3 arasında değişen sepsis, % 25 oranında menenjitte birliktedir ve mortalite oranı % 25-50 arasında bildirilmektedir (2).

Ülkemizde yenidoğan sepsisinin insidansı ve epidemiyolojisi ile ilgili geniş kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada 1990 yılı içinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı'na yatırılan sepsisli olguların epidemiyolojisi sunulmaktadır.

Yöntemler

Ocak 1990 - Aralık 1990 tarihleri arasında sepsis tanısı konulan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya aşağıdaki koşullardan en az birine sahip olgular alındı: [1] hemokültür veya beyin-omurilik sıvısı (BOS)

kültüründe üreme olan olgular; [2] hemokültür veya BOS kültüründe üreme olmamasına karşın klinik ve laboratuvar olarak sepsis düşünülen olgular (şüpheli sepsis).

Doğumdan sonra ilk dört gün içinde saptanan sepsis, "erken başlangıçlı"; dört günden sonra saptanan sepsis ise "geç başlangıçlı sepsis" olarak tanımlandı (1). Emmeme, hipotoni, hipo-veya hipertermi, karın gerginliği, konvülsiyon gibi sepsisin klinik bulgularının varlığı ve perinatal öykü gözden geçirildi. Amniyon sıvısının doğumdan 24 saat veya daha önce gelmesi uzamış membran rüptürü olarak değerlendirildi (3). Vücut ısısının 36°C 'nin altında olması hipotermi; 32°C 'nin altında olması ise soğuk stres olarak kabul edildi (4). Tüm hastaların lökosit ve trombosit sayıları, periferik yaymaları gözden geçirildi. Lökosit sayısının mm^3 'te 5000'den az olması lökopeni; mm^3 'te 20 000'den fazla olması lökositoz; trombosit sayısının mm^3 'te 100 000'den az olması trombositopeni olarak yorumlandı (1). Antibiyotik başlamadan önce periferik venden alınan hemokültürler incelendi. Olguların BOS'un biyokimyasal ve mikrobiyolojik sonuçları değerlendirildi. İncelenen olguların sonuçlarının karşılaştırılması χ^2 testi ile yapıldı (5).

Sonuçlar

Ocak 1990 - Aralık 1990 tarihleri arasında, Neonatoloji Bilim Dalı'na 602 hasta yatırıldı. Bunlardan 140'ına (% 23) sepsis tanısı konuldu.

Olguların 88'i erkek (% 63); 52'si kızdı (% 37). Erkek-kız oranı 1.69 bulundu; 16 olgu (% 12) evde, 111 olgu (% 79) hastanede, 13 olgu (% 9) ise özel klinik, dispanser, sağlık ocağı gibi diğer sağlık kuruluşlarında doğmuştu.

Doğum ağırlığı 800 gram ile 5700 gram arasında olup,

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul

(2) İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (30 Ekim-1 Kasım 1991, Adana)'nde bildirilmiştir.

Tablo 1 . Olgularla İlgili Özellikler (n=140)

Cins	Kız	52 (% 37)
	Erkek	88 (% 63)
Gestasyon yaşı (hafta)		35.7 ± 4.2 (25 - 42)
Doğum ağırlığı (gr)		2342 ± 976 (800 - 5700)
Doğum yeri	Hastane	111 (% 79)
	Ev	16 (% 12)
	Diğer	13 (% 9)

ortalama 2342 ± 976 gramdı. Olguların yaklaşık 2/3'ünün (% 64) doğum tartısı 2500 gramın altındaydı.

Ortalama gestasyon yaşları 35.7 ± 4.2 hafta olup, 25 hafta ile 42 hafta arasında değişiyordu. Olguların 79'unda gestasyon yaşı 38 haftanın altındaydı (% 56). Olgularla ilgili özellikler Tablo 1'de görülmektedir.

Membran rüptür zamanı bilinen 128 olgunun 14'ünde (% 11) membran rüptürü 24 saatten önceydi. Olguların 35'inde (% 25) hipotermi, 3'ünde (% 2) soğuk stres saptandı.

Sepsis, 79 olguda (% 56) ilk 4 gün içinde (erken başlangıçlı); 61 olguda (% 44) ise 4 günden sonra (geç başlangıçlı) saptandı.

Lökosit sayısı ortalama 10 304 ± 6128/mm³ idi; 2600 - 38 200/mm³ arasında değişiyordu. 21 olguda (% 15) lökopeni, 10 olguda (% 7) lökositoz saptandı. Trombosit sayısı bakılabilen 90 olgunun 34'ü (% 38) trombositopenikti.

Sepsis şüpheli 140 olgudan 121'inde (% 86) hemokültürde üreme saptandı; 19 olguda (% 14) ise sepsisin klinik ve laboratuvar bulguları vardı ve bu bulguları açıklayacak sepsis dışında başka bir patoloji yoktu. 140 olguda 209 kez hemokültür alındı. Üreyen mikroorganizmalar ve bunların sepsisin başlama zamanına göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

Pürülan menenjit 17 olguda (% 12) saptandı. Bunların 4'ünde (% 23.5) hem BOS hem de kan kültüründe üreme vardı. Sadece hemokültürde üreme, olguların yaklaşık yarısında (% 41.1; n= 7) görüldü. Hemokültürde üreme olmaksızın BOS kültür pozitifliği 3 olgudaydı (% 17.6). Yine 3 olguda pürülan menenjitin biyokimyasal bulgularına karşın, kan ve BOS kültüründe üreme olmadı (Tablo 3). Üreyen mikroorganizmalar Tablo 4'te verilmiştir.

Serimizde genel mortalite oranı % 30'du (n=42). Bu oran, erken başlangıçlı sepsiste % 35; geç başlangıçlı sepsiste % 22 olarak saptandı. Pürülan menenjitli olguların (n=17) ise % 30'u (n=5) kaybedildi.

İrdeleme

Yenidoğan döneminde görülen sistemik bakteriyel infeksiyonların tanı ve tedavisi halen klinisyenler için önemli bir sorundur. Sülfonamidlerden önce Gram-pozitif kokların çoğu neonatal sepsisin etkeniyken, antimikrobik ajanların geliştirilmesiyle Gram-negatif enterik basiller, özellikle, *Escherichia coli* ana etken olmuştur. *E.coli* ve B grubu streptokoklar, özellikle, erken başlangıçlı sepsislerin % 60-70'inde rol oynamaktadır. Nozokomiyal salgınlarda, geç başlangıçlı infeksiyonlarda, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Salmonella*, *Pseudomonas* suşları etken olarak görülmektedir. Aminoglikozidlere dirençli Gram-negatif basiller ile metisiline dirençli *S.aureus*'u düşük doğum tartılı bebeklerin bulunduğu birimlerden arındırmak güçleşmiştir. *Listeria monocytogenes* insidansı yiyeceklerle ilişkili maternal infeksiyona bağlı olarak değişkenlik gösterir (2,6,7).

Bakteriyel etyoloji hastaneden hastaneye, toplumdaki topluma değişir; toplumun sosyal, kültürel, ekonomik özelliklerine ve bölgesel sağlık standardına bağlıdır. Batı Avrupa ülkelerinin bakteriyolojisi ABD'ye benzerken, Suudi Arabistan, Nijerya gibi ülkelerde *E.coli*, *Klebsiella*, *Serratia* ve *Streptococcus pneumoniae* önde gelmektedir. *L.monocytogenes* İspanya'da; Gram-negatif enterik basiller Latin Amerika'da daha sık görülmektedir.

Bu çalışmamızda, klinik ve laboratuvar bulguları ile sepsis düşünülen 140 olgudan 121'inde (% 86) etken mikroorganizma izole edilebildi. Bu oran, sepsis için literatürde bildirilen üreme oranına göre yüksek olarak değerlendirildi (8).

İzole edilen mikroorganizmalar arasında ilk sırayı *Klebsiella* cinsi bakterilerin aldığı görüldü; % 27'si *K.pneumoniae* iken % 17'si *K.oxytoca* idi. Gram-negatif mikroorganizmalardan olan *Klebsiella* türünün bu derece baskın olması ve özellikle geç başlangıçlı sepsislerde daha fazla görülmesi bu dönemde ünitemizdeki nozokomiyal infeksiyona bağlıdır. Son yıllarda hasta yenidoğanların tıbbi bakımındaki ilerlemelere ve buna bağlı olarak sağ kalımın artmasına paralel olarak yoğun bakım ünitemizde nozokomiyal infeksiyon riski artmıştır. Literatürde bildirilen bu tür olgularda ilk sırayı *S.aureus* almakta, bu mikroorganizmayı *E.coli*, koagülaz-negatif stafilkok ve *Klebsiella* türleri ta-

Tablo 2 . Hemokültürlerde İzole Edilen Mikroorganizmalar

	Toplam (n=149)		Erken (n=70)		Geç (n=79)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>K.pneumoniae</i>	40	(27)	15	(21)	25	(32)
<i>K.oxytoca</i>	26	(17)	14	(20)	12	(15)
<i>S.epidermidis</i>	25	(16)	12	(17)	13	(16)
<i>S.aureus</i>	19	(13)	10	(14)	9	(11)
<i>Enterobacter</i>	10	(7)	6	(9)	4	(5)
Gram-negatif çomak	7	(5)	3	(4)	4	(5)
<i>P.aeruginosa</i>	5	(3)	2	(3)	3	(4)
α-hemolitik streptokok	4	(3)	2	(3)	2	(3)
<i>E.coli</i>	3	(2)	1	(1)	2	(3)
Gram-pozitif kok	4	(3)	3	(4)	1	(1)
<i>Citrobacter</i>	2	(1)	1	(1)	1	(1)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	2	(1)	1	(1)	1	(1)
<i>S.marcescens</i>	1	-	-	-	1	(1)
<i>S.pneumoniae</i>	1	-	-	-	1	(1)

Tablo 3 . Pürülan Menenjitli Olguların Kültürlerinde Üreme*

	n	(%)
BOS (+); HK (-)	3	(18)
BOS (+); HK (+)	4	(23)
BOS (-); HK (+)	7	(41)
BOS (-); HK (-)	3	(18)

* Tüm olgularda pürülan menenjitin sitolojik ve biyokimyasal bulguları mevcuttur. HK: Hemokültür; (+): üreme var; (-): üreme yok

kip etmektedir. Ünitimizdeki benzer *Klebsiella* nozokomiyal infeksiyonu 1972-74 yılında ABD'de Minneapolis'ten ve 1980'de Richmond'dan bildirilmiştir (9-11).

Kültürlerin yaklaşık 1/3'ünde (% 29) *Staphylococcus* cinsi bakteriler saptandı (*Staphylococcus epidermidis* % 16; *S.aureus* % 13). 1989 yılında ünitimizdeki sepsis olgularından izole edilen mikroorganizmalar arasında ilk sırayı alan *S.epidermidis*, immatür immün sistemi olan çok küçük prematüre bebeklerin monitörizasyonu ve yaşamlarını sürdürürebilmek için yapılan invazif girişimler sonucu tüm dünyada giderek artmaktadır. *S.epidermidis* deride bulunduğundan, kültürlerde izolasyonu kontaminasyona da bağlı olabilir ve bu nedenle diğer destekleyici klinik ve laboratuvar bulgular ve ikinci kez hemokültür gerekebilir (12,13). Tüm olgularımızda sepsisi destekleyen klinik ve laboratuvar bulgular bulunduğundan kontaminasyon olasılığı düşünülmüdü.

Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da, grup B streptokok (GBS) ve *E.coli*, özellikle, erken başlangıçlı sepsiste ilk sırayı alırken, olgu serimizde *E.coli*'nin oldukça düşük oranda (% 3) görülmesi, GBS'nin ise hiç görülmemesi dikkat çekicidir (14). Yine yenidoğan sepsisinde oldukça sık izole edilen mikroorganizmalardan *L.monocytogenes*'e hiç rastlanmamıştır. Bu durum, bakteriyel etyolojinin coğrafi değişiklik göstermesinin en güzel örneğidir. GBS'nin hiç görülmemesi toplumumuzda GBS ile maternal kolonizasyonun düşük olmasına bağlı olabilir.

Yenidoğan sepsis araştırmalarının tümünde erkek-kız

Tablo 4 . Pürülan Menenjitli Olguların Kültürlerinde İzole Edilen Mikroorganizmalar*

	n	(%)
<i>K.pneumoniae</i>	6	(43)
<i>S.epidermidis</i>	4	(29)
<i>E.coli</i>	2	(14)
Gram-negatif çomak	1	(7)
<i>Candida albicans</i>	1	(7)

* BOS ve hemokültür pozitifliği birlikte değerlendirildi.

oranının erkek lehine olduğu ve bu oranın 1.8-2.4 arasında değiştiği bildirilmektedir. Olgularımızda erkek-kız oranı 1.69'du. Sepsisin kızlarda daha az görülmesinin nedeni timus fonksiyonu ve immünoglobülin (Ig) sentezi ile ilgili bir genin X kromozomunda bulunması ve kızlardaki çift X kromozomu nedeniyle infeksiyonlara direncin daha fazla olmasıdır (1).

Olguların yaklaşık 2/3'ü (% 64) düşük doğum tartılıydı, (< 2500 gr); % 25 olgu (n=36) ise çok düşük doğum tartılı (< 1500 gr) bebekler sınıfına giriyordu. İsrail, Finlandiya ve ABD'den bildirilen yayınlarda, 1000-1500 gr ağırlığındaki bebeklerde sepsis oranı, 1501-2000 gr ağırlığında olanlara göre 2 kez; 2000 gramdan daha ağır olanlara göre 8 kez daha fazla bulunmuştur. Gestasyon yaşı ile sepsis ilişkisi araştırıldığında, olgularımızdan yarıısından çoğunun (% 56; n=79) prematüre olduğu (gestasyon haftası <38 hafta) görülmüştür (15). Prematürelerdeki düşük Ig ve fibronektin konsantrasyonlarının, kompleman aktivitesinde ve infeksiyonlara polimorf nüveli lökosit (PNL) cevabında yetersizliğin rolü büyüktür (16).

Erken membran rüptürü tüm doğumların % 4-7'sinde görülür, koryoamniyonit ve özellikle erken başlangıçlı sepsis için risk oluşturur (17). Erken membran rüptürü ile sepsis ilişkisi konusunda değişik oranlar (% 0-7) verilmektedir (18). Olgularımızda erken membran rüptürü % 11 oranında (14 olgu) saptanmış ve bunların % 64.2'sinde (n=9) erken sepsis görülmüştür.

Hipotermi (< 36°C) veya soğuk strete (< 32°C) infeksiyon ve pulmoner kanama iki önemli ölüm nedenidir. Hipotermi ve mortalite ilişkisi ile ilgili bir çalışmada hipotermik olgu grubunda mortalite oranı % 44 iken, normotermik yenidoğanlarda bu oran % 13 bulunmuştur. Soğuk strete mortalite oranı % 64'e ulaşmıştır (19). Hipotermi veya soğuk stres saptanan olgularımızda mortalite oranı % 37 idi ve vücut ısısı normal olup da yitirilen olguların mortalite oranından (27) istatistiksel açıdan farklı değildi.

Neonatal bakteriyel infeksiyonlarda trombositopeni, % 10 - 60 oranında bildirilmektedir ve trombositlerin bakteriyel toksinlerle yıkımı, trombositlerin zedelenmiş endotele adezyonu veya disemine intravasküler koagülasyona bağlı trombosit agregasyonu sonucu oluşur; Gram-negatif infeksiyonlarda daha siktir (20). Olgularımızda trombositopeni insidansı % 35.8 idi (34/90) ve bu 34 olgunun 22'sinde (% 64.7) *Klebsiella* septisemisi söz konusuydu.

Yenidoğanların infeksiyonu sınırlayamaması nedeniyle sepsiste % 25-30 sıklıkla pürülan menenjit görülür (1). Olgularımızın 17'sin (% 12) pürülan menenjitte birlikteydi. Bu düşük oranın belki de, erken başlanan tedaviye bağlı olabileceği düşünüldü. Pürülan menenjit daha çok geç başlangıçlı sepsisin karakteristik bulgusu olmakla birlikte, olgularımızda erken ve geç başlangıçlı sepsiste menenjit oranları arasında istatistiksel açıdan fark bulunmadı (% 13 - 11). Hemokültürde üreme olmadan BOS'ta üreme % 15 sıklıkla bildirilmektedir (21); çalışmamızda ise bu oran % 18 olarak bulundu. *Klebsiella* % 43 olguda, *S.epidermidis* % 69 olguda izole edildi. Bu nedenle sepsis düşünülen her olguda BOS incelenmesi uygundur.

Serimizdeki mortalite oranı % 30 (n=42) bulundu, tüm dünyadaki erken tanı, etkin antibiyoterapi ve destekleyici tedavi sonucu azalan mortalite oranına paralellik gösteriyordu (14). Literatürde mortalite oranı, erken sepsiste % 15-50; geç sepsiste % 10-20 arasındadır (1). Olgularımızda erken başlangıçlı sepsiste mortalite oranı (% 35) yüksek olmasına karşın, geç başlangıçlı sepsisteki mortalite oranından (% 22) istatistiksel açıdan farklı değildi. Geç başlangıçlı sepsis-

te gözlenen, literatüre göre daha yüksek olan mortalitenin hemokültürlerde izole edilen mikroorganizmalar arasında *Klebsiella* suşlarının ön sırayı almasına ve bunların multirezistans göstermesine bağlı olabileceği düşüldü.

Pürülan menenjitli olgulardaki % 30 olan mortalite oranı literatüre uygunluk gösteriyordu (1).

Sonuç olarak bu dönemde etken mikroorganizma olarak ön sırayı *Klebsiella* suşları alıyordu. Bu yüksek oran büyük olasılıkla o dönemdeki nozokomiyal infeksiyona bağlıydı. Preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sepsis oranı daha yüksekti. Pürülan menenjit, literatürdekine oranla daha az sıklıkla görüldü. Nozokomiyal infeksiyonun sıklığına ve bu infeksiyonlarda izole edilen mikroorganizmaların direncine karşın mortalitenin yine de çok yüksek olmaması dikkat çekiciydi.

Kaynaklar

1. Klein J, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein J, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 601-56.
2. Siegel JD. Sepsis neonatorum. In: Oski FA, De Angelis CD, eds. *Principles and Practice of Pediatrics*. Philadelphia: JB Lippincott, 1990: 471-9.
3. Rithie JWK. Obstetrics for the neonatologist. In: Robertson NRC, ed. *Textbook of Neonatology*. London: Churchill Livingstone, 1986: 69-106.
4. Rutter N. Temperature control and its disorders. In: Robertson NRC, ed. *Textbook of Neonatology*. London: Churchill Livingstone, 1986: 148-61.
5. Velicangil S. *İstatistik Metotları*. İstanbul: Filiz Kitabevi, 1979: 130-4.
6. Siegel JD, Mc Cracken GH. Sepsis neonatorum. *N Engl J Med* 1981; 304: 642-7.
7. Vesikari T, Janas M, Grönroos P, et al. Neonatal septicaemia. *Arch Dis Child* 1985; 60: 542-6.
8. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991; 18: 361-81.
9. Hemming VG, Overall JC, Britt MR. Nosocomial infections in a newborn intensive care unit. *N Engl J Med* 1976; 294: 1310-6.
10. Hill HR, Hunt CE, Matsen JM. Nosocomial colonization with *Klebsiella* type 26, in a neonatal intensive care unit associated with an outbreak of sepsis, meningitis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1974; 85: 415-9.
11. Markowitz SM, Veazey JM, Macrina F, et al. Sequential outbreaks of infections due to *K. pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: implication of a conjugative R plasmid. *J Infect Dis* 1980; 142: 106.
12. Munson DP, Thompson TR, Johnson DE. Coagulase-negative staphylococcal septicemia: Experience in a newborn intensive care unit. *J Pediatr* 1982; 101: 602-5.
13. St Geme JW, Bell LM, Baumgart S, et al. Distinguishing sepsis from blood culture contamination in young infants with blood cultures growing coagulase-negative staphylococci. *Pediatrics* 1990; 86: 157.
14. Freedman RM, Ingram DL, Gross I, et al. A half century of neonatal sepsis at Yale. *Am J Dis Child* 1981; 135: 140-4.
15. La Gamina EF, Drusin LM, Marckles AW, et al. Neonatal infections. *Am J Dis Child* 1983; 137: 838.
16. Gonzales LA, Hill HR. The current status of intravenous gamma globulin use in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 315-22.
17. Daikoku NH, Kaltreider F, Johnson TR, et al. Premature rupture of membranes and preterm labor. Neonatal infection and perinatal mortality risk. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 417.
18. St Geme JW, Murray DL, Carter J, et al. Perinatal infection after prolonged rupture of membranes: an analysis of risk and management. *J Pediatr* 1984; 104: 608.
19. Can G. Yenidoğanda termoregülasyon. *Literatür [suppl]* 1990; 12 (78): 12-4.
20. Corrigan JJ. Thrombocytopenia: a laboratory sign of septicemia in infants and children. *J Pediatr* 1974; 85: 219.
21. Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr* 1980; 96: 1063.