

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Kültür Pozitif Sepsisli Olguların Sıklık, Etiyolojik Faktörler, Etken Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnci Yönünden İncelenmesi

Sultan KAVUNCUOĞLU, Selcen KAZANCI, Hayrettin YILDIZ, Esin ALDEMİR, Özden TÜREL, Mehmet RAMOĞLU

T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Neonatoloji ünitemizde yatan tüm yenidoğanların kültür sonuçlarını değerlendirmek, kültür pozitif sepsis sıklığını, risk faktörlerini, etken mikroorganizmaları, antibiyotik direncini ve prognozu irdelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak-Aralık 2007 tarihleri arasında hastanemiz I-II-III. düzey yoğun bakım ünitesine yatan ve sepsis düşünülen yenidoğanların kan, idrar, beyin omurilik sıvısı kültürleri değerlendirildi. Sepsise neden olan risk faktörlerinden; doğum yeri, doğum ağırlığı, gebelik haftası, erken membran rüptürü, ventilatörde solunum desteği, kan değişimi, evde septik doğum ve hastanede yatış süresi sorgulandı. Erken ve geç sepsis oranları, üreyen mikroorganizmaların dağılımı, antibiyotik direnci ve mortalite belirlendi.

Bulgular: Bir yılda 3865 hastadan 4250 kan, beyin omurilik sıvısı, idrar kültürü alındı. Kan kültüründe % 8.8, beyin omurilik sıvısında % 7.3, idrar kültüründe % 0.14 üreme saptandı. Kanda üreyen mikroorganizmalar sırasıyla; Koagülaz Negatif Staphylococcus (%41), Staphylococcus aureus (% 18), Grup B streptococcus (%11), Escherichia coli (% 3.3), Klebsiella Pneumoniae (%2), diğer gram (-) bakteriler (%7.9), Candida albicans (%1.6) idi. Olguların %60'ı erken, %40'ı geç sepsisti.

Hastanede uzun yatış, prematürelilik, ventilatör tedavisi, evde doğum, kan değişimi önemli risk faktörleriydi.

Sonuç: Üreyen mikroorganizmalar gelişmiş ülkelerdeki sıralamaya benzer bulundu. Grup B streptokok oranında yıllar içinde artma saptandı. Ünitemizde gram (+) ve gram (-) enfeksiyonlarda kullanılan antibiyotiklere direnç literatürden yüksek değildi. Sepsis mortalitesi düşük bulundu.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, kültür pozitif sepsis, gram pozitif bakteri, gram negatif bakteri, antibiyotik direnci

SUMMARY

Evaluation of Culture Positive Sepsis Cases in Our Neonatal Intensive Care Unit According to Rate, Etiologic Factors, Responsible Microorganisms and Antibiotic Resistance

Objective: Our aim was to evaluate the culture results of all hospitalized newborns to assess the rate of culture positive sepsis, risk factors, responsible microorganisms, antibiotic resistance and prognosis.

Methods: Blood, urine, cerebrospinal fluid culture results of all newborns who were prediagnosed with sepsis, in level I-II-III neonatal intensive care units between the dates of January-December 2007 were evaluated. Risk factors such as sepsis, birth place, birth weight, gestational age, premature rupture of membranes, ventilatory support, exchange transfusion, hospitalization duration and septic birth were questioned. Early and late sepsis ratio, distribution of microorganisms, antibiotic resistance and mortality ratios were determined.

Results: Totally 4250 blood, urine and cerebrospinal fluid cultures were obtained from 3865 infants in a year. Bacterial growth was detected in 8.8% of blood, 7.3% of cerebrospinal fluid, 0.14% of urinary cultures. The isolates yielded from blood cultures comprised coagulase negative Staphylococcus (41%), Staphylococcus aureus (18%), Grup B streptococcus (11%), Escherichia coli (3.3%), Klebsiella pneumoniae (2%), other gram (-) bacterias (7.9%), Candida albicans (1.6%). Sixty % of cases were early and the rest were late sepsis.

Prolonged hospital stay, prematurity, ventilatory support, birth at home and exchange transfusion were defined as important risk factors.

Conclusion: The etiologic agents in our center were similar to developed countries. A substantial increase in prevalence of group B streptococci was detected. Resistance against antibiotics used for gram (-) and gram (+) bacterias in our unit wasnt higher than the literature. Sepsis mortality was low.

Key words: Newborn, culture positive sepsis, gram positive bacteria, gram negative bacteria, antibiotic resistance

Alındığı tarih: 17.06.2011

Kabul tarihi: 07.09.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Sultan Kavuncuoğlu, Ataköy 5. Kısım E2/2 D Giriş D:74, Bakırköy-İstanbul

e-posta: altan317@yahoo.com

GİRİŞ

Yenidoğan sepsisi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli hastalık ve ölüm nedenidir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) raporlarına göre her yıl 3.9 milyon yenidoğan ölmekte, bu bebeklerin % 98'i gelişmekte olan ülkelerde doğanlar olup, ölüm nedenlerinin başında enfeksiyonlar (sepsis, pnömoni, menenjit, tetanoz, diyare) gelmektedir ^(1,2). Çalışmalarda ölüm oranları % 4-56 ve % 8-89 olarak bildirilmektedir ⁽³⁾.

Gelişmekte olan ülkeler grubuna giren ülkemizde konu ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar çok kısıtlıdır. Neonatoloji Derneği'nin 16 merkezi içeren çalışmasında (nozokomiyal sepsis ağırlıklı); ünitelerin sepsis sıklığı, risk faktörleri, etken mikroorganizmalar, mortalite, önlem ve alt yapı ile ilgili konular araştırılmıştır ⁽⁴⁾.

Bu çalışmamızda yıllık doğum sayısı 17-19000 olan, III. Düzey yenidoğan yoğun bakım ve perinatoloji hizmeti veren hastanemizde 2007 yılında yaptığımız sürveyans sonuçlarını sunmak istedik. Amacımız; bir yıl boyunca I-II-III. Düzey yenidoğan yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) hastane içi ve dışından yatırılan yenidoğanlardaki kanıtlanmış sepsis sıklığını araştırarak, sepsis seyrinde gelişen menenjit ve üriner enfeksiyon varlığını irdelemek, etken mikroorganizmaların dağılımını belirleyerek önceki yıllara göre sıklığındaki değişiklikleri sorgulamak, etken mikroorganizma antibiyotik direnç oranlarını saptamak ve sepsise bağlı mortaliteyi ortaya koymaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi I-II-III.

Düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesine 1 Ocak-31 Aralık 2007 tarihleri arasında değişik sorunlar nedeniyle yatan 30 günden küçük tüm yenidoğanlar çalışmaya alındı.

Olguların doğum yeri, gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti yanında sepsis etiyojisindeki risk faktörlerinden; erken membran rüptürü varlığı, evde doğum öyküsü, kan değişimi, ventilatörde solunum desteği gereksinimi, prematürlük, hastanede uzun süreli yatış (≥ 15 gün) değerlendirildi.

Ballard Skoruna göre ⁽⁵⁾ 37 6/7 haftadan küçük bebekler prematüre, 38 hafta ve üzerindeki term olarak tanımlandı. Erken membran rüptürü (EMR) tanımında membranların yırtılmasının 18 saat üzeri olması kabul edildi ⁽⁶⁾. Sepsis tanısında kan kültürü pozitifliği yanında tanıyı destekleyen Töllner Skorlaması kullanıldı ⁽⁷⁾. Töllner Skorlamasında, ciltte renk değişikliği, hipotoni, bradikardi, apne, hepatomegali, solunum sıkıntısı, gastrointestinal bulguların varlığı, lökosit sayısı ($< 5000/\text{mm}^3$ veya $> 25000/\text{mm}^3$), lökositozda sola kayma (I/T $> 0,2$), trombositopeni ($< 100000/\text{mm}^3$), metabolik asidoz ve dolaşım bozukluğu (12 parametre) puanlandı. 0,1,2,3 puan verilen her parametre için toplamı 10 puan üzerindeki olgular sepsis olarak kabul edildi.

Sepsis tanı yaşı 7 günden küçük olgular erken, 8-30 gün arasındaki olgular geç sepsis olarak değerlendirildi ⁽⁸⁾. Çok geç sepsisli olgular çalışmaya alınmadı.

Kan kültürü alınma gerekçesi; enfeksiyon şüphesi ile hastane içi ve dışından (sepsis, menenjit, pnömoni, lokal enfeksiyonlar) yatırılan tüm yenidoğanlar, 32 hafta ve/veya 1500 g'dan küçük prematüre bebekler, ventilatörde solunum desteği verilenler, kan değişimi yapılan ve septik doğum nedeniyle evden getirilen bebekler idi.

Sepsis şüpheli tüm hastalara lomber ponksiyon yapıldı, beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü alındı. Geç sepsisli olgulardan steril koşullarda (sonda veya suprapubik aspirasyonla) idrar kültürü alındı. Kan kültürü Bactec Peds Plus / F (Bactec Q 240, Bactec Dickinson marka) vasatına ekildi. Üreyen olgularda sırasıyla kanlı agar, EMB ve çikolatağı agara, BOS kültürü çikolatağı agara, idrar kültürü kanlı, EMB agara pasaj yapıldı. Üreyen bakterilerde antibiyotik duyarlılıkları, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) kriterlerine uygun olarak Müler-Hinton agar'a yapılarak değerlendirildi (9). Kültürde üreme saptanan tüm örneklerin antibiyotik direnci ve duyarlılığı irdelendi.

Çalışmada kan kültüründe patojen üreme ile kontaminasyon ayırımında diğer sepsis belirteçleri (klinik ve laboratuvar bulguları) yanında tek tip mikroorganizmanın üremesi, erken üreme (ilk 48 saat içinde), üremeyi takiben alınan kontrol kan kültüründe de aynı mikroorganizmanın üremesi kriterleri kullanıldı (10).

Beyin omurilik sıvısının incelenmesinde; kültürde üreme yanında lökosit sayısının 30/mm³ üzerinde ve % 60'ından fazlasının polimorfonükleer lökosit olması, proteinin term bebekte 150-200 mg/dL, preterm grupta 370 mg/dL üzerinde saptanması, BOS glukoz/kan glukoz oranının % 30-50'nin altında olması menenjit tanısında kriter olarak alındı (11). İdrar kültürü; sonda ile alındığında 50000 CFU/mL üzeri olan üremeler, suprapubik aspirasyon ile alındığında her sayıda

üreme üriner enfeksiyon olarak kabul edildi (12).

Veriler Windows SPSS-10 programına yüklendi. Tanımlayıcı istatistiklerde frekans ve ortalama ölçütleri kullanıldı, hipotez testi kullanılmadı.

BULGULAR

2007 yılı boyunca neonatoloji I-II-III. Düzey yoğun bakım ünitesine % 87'si hastanemizde, % 11'i başka merkezde, % 2'si evde doğum olmak üzere 3865 bebek yatırıldı. Daha önce bildirilen endikasyonlarla toplam 4250 kan, BOS, idrar kültür örneği alındı. Kan, idrar, BOS dışındaki üremeler çalışmaya alınmadı. Kan kül-

Tablo 1. Kan kültüründe üreme olan 228 hastanın özellikleri.

	N (228)	%
Risk faktörleri	107	47
Hastanede uzun yatış (>15 gün) (preterm 78, term 29)		
Prematurite	101	44,3
Ventilatörde solunum desteği	58	25,4
EMR	12	5,2
Evde doğum (n: 77)	9	4
Kan değişimi	7	4
Sepsis tanı zamanı		
<7 gün (erken)	136	60
>7 gün (geç)	82	40
Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre dağılım (term)		
≥38 Gh, >2500 g	127	55,7
Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre dağılım (preterm)		
≤28 Gh, < 1000 g	25	10,9
29-32 GH, 1001-1499 g	42	18,4
33-37 GH, 1500-2500 g	34	15
Menenjit varlığına göre dağılım		
Menenjit	82	36
Mortalite oranları		
Preterm	5	2
Term	10	4
Toplam	15	7

Tablo 2. Kan, BOS, idrar kültürü örnek sayısı ve üreme oranları

Örnek	Term			Preterm			Toplam		
	Örnek (n)	Üreme (n)	Oran (%)	Örnek (n)	Üreme (n)	Oran (%)	Örnek (n)	Üreme (n)	Oran (%)
Kan	1406	159	11,3	1160	69	5,9	2566	228	8,8
BOS	729	68	9,3	400	15	3,7	1129	83	7,3
İdrar	430	72	16,7	125	6	4,8	555	78	0,14

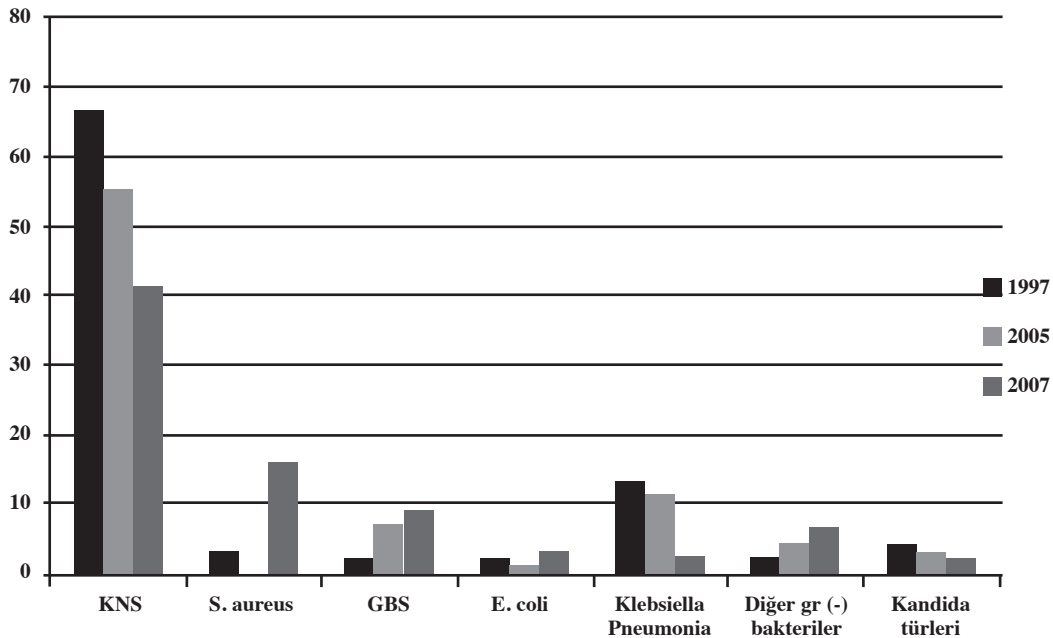
türünde 2566 örnekten 228 (% 8.8)'inde, BOS kültüründe 1129'undan 83 (% 7.3)'ünde, idrar kültüründe ise 555 örnekten 78 (% 0.14)'inde üreme saptandı. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı, hastanede uzun süre yatış, prematürelilik ve yoğun bakım ünitesinde ventilatör tedavisi almış olmak enfeksiyon gelişmesinde en önemli risk faktörleriydi. Term bebekte kan değişimi, evde doğum; pretermde EMR ilave olarak dikkat çekiciydi (Tablo 2). Kan kültüründe üreme olanların % 36'sında menenjit saptandı.

Kan kültüründe en sık üreyen mikroorganizmalar sırasıyla; Koagülaz negatif *staphylococcus* (KNS) (% 41), *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) (% 18) ve Grup B streptococcus (GBS) (% 11) idi. Gram negatif bakteriler arasında *Klebsiella pneumoniae* % 2.9, *E. coli* % 3.3, diğer gram negatif bakteriler ise % 7.6 sıklıkta tespit edildi. *Candida albicans* % 1.6 oranında üretildi. Beyin omurilik sıvısında üreyen mikroorganizmaların sıklığı kan kültüründekilere paraleldi: İlk sırada

KNS, ikinci sırada *S. aureus* ve üçüncü sırada gram negatif bakteriler yer almaktaydı. İdrar kültüründe en sık *Escherichia coli* (*E. coli*) saptandı.

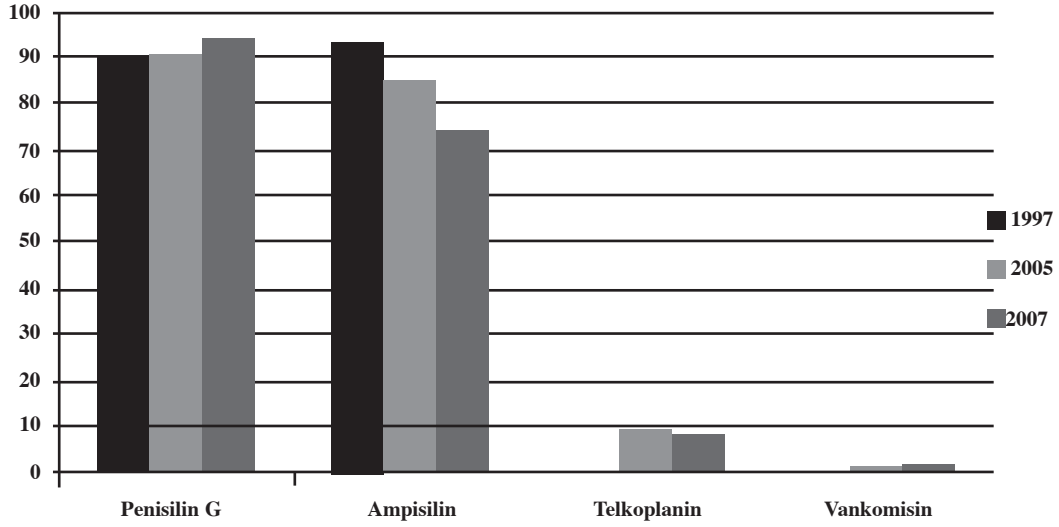
Hastanemizde kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların sıklığı 1997, 2005 ve 2007 yıllarındaki sonuçlarla karşılaştırıldı (Grafik 1). Her üç sürveyansta ilk sırada KNS dikkati çekerken, 2. sırada 1997 ve 2005 yıllarında *Klebsiella pneumoniae*, 2007'de ise *S. aureus* yer almaktaydı.

Antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde; gram pozitif bakterilerden KNS'lerde penisilin, metisilin ve ampisilin direnci sırasıyla % 94, % 83, % 72 bulundu. *S. aureus* ise aynı antibiyotiklere sırasıyla % 95, % 79, % 74 dirençli idi. Grup B streptokok'lar penisilin, teikoplanin ve vankomisine % 100 duyarlı, ampisiline % 26 dirençliydi. *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinde sırasıyla ampisilin direnci % 90, % 82, amikasin direnci % 28, % 12 bulundu. Üçüncü kuşak sefa-



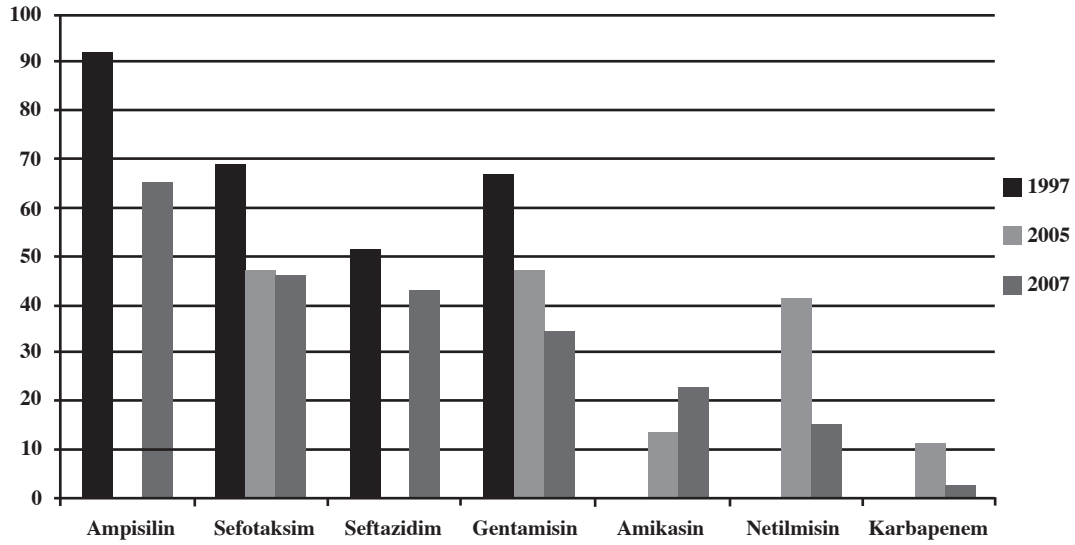
KNS: Koagülaz negatif *staphylococcus*
GBS: Grup B streptococcus

Grafik I. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların yıllar içinde dağılımı.



KNS: Koagülaz negatif staphylococcus
GBS: Grup B streptococcus

Grafik 2. Gram pozitif bakterilerde yıllar içinde gelişen antibiyotik direncinin özellikleri.



Grafik 3. Gram negatif bakterilerde yıllar içinde gelişen antibiyotik direncinin özellikleri.

İsopterinlerde *E.coli* ve *Klebsiella* türlerine karşı seftotaksim direnci sırasıyla % 11 ve % 46 iken, seftazidim direnci % 9 ve % 43 olarak saptandı. Her iki antibiyotiğe karşı gelişen direnç oranı benzerdi.

Karbapenem grubundaki antibiyotiklerden imi-

penem BOS'a geçişinin kısıtlı olması, konvülsiyon gibi yan etkileri nedeniyle daha az kullanılmakta olup, direnç oranı *E. coli*'de % 0, *Klebsiella* türlerinde % 1 oranındadır. Buna karşılık meropeneme *E. coli* duyarlılığı % 100 olup, *Klebsiella* türlerinde direnç % 2'dir.

Tablo 3. 2007 yılı sürveyans çalışmasında üretilen gram pozitif ve gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları.

Gram (+) bakterilerde antibiyotik dirençleri					
	Penisilin	Metisilin	Ampisilin	Teikoplanin	Vankomisin
KNS	% 94	% 83	% 72	0	0
<i>S. aureus</i>	% 95	% 79	% 74	% 9	1
GBS	% 0	% 0	% 26	% 0	% 0

KNS = Koagülaz negatif staphylococcus

GBS = Grup B streptococcus

Gram (-) bakterilerde antibiyotik dirençleri

	Ampisilin	Gentamisin	Amikasin	Sefotaksim	Seftazidim	İmipenem	Sefotaksim	Meropenem	Piperasilin-tazobaktam
<i>E. coli</i>	%90	%30	%28	%11	%9	%0	%11	%0	-
<i>Klebsiella pnömonia</i>	%82	%34	%12	%46	%43	%1	%46	%2	%9

KNS = Koagülaz negatif staphylococcus

GBS = Grup B streptococcus

Yıllar içinde ünitemizin antibiyotik direnci sorgulandığında gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalardaki sonuçlar Grafik 2 ve Grafik 3'te gösterildi. 1997 yılı sonuçları ile karşılaştırıldığında her iki grupta antibiyotik dirençlerinin artmadığı, çoğunda gerileme olduğu (örneğin ampisilin, aminoglikozidler, 3. kuşak sefalosporinler), glikopeptidlerden vankomisin direncinin % 1 olduğu, 2005'te % 11 olan karbapenem direncinin 2007'de % 2'ye düştüğü görüldü.

TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde neonatoloji bilim dalındaki gelişmeler riskli yenidoğanların yaşamda kalma beklentilerini arttırmıştır. Bu durum hastaların uzun süre hastanede kalmasına, doğum salonundan itibaren destek tedavilerine, invazif işlemlere maruz kalmasına neden olurken, immün yanıtı zayıf yenidoğanı sepsis riski ve sorunları ile karşı karşıya bırakmıştır.

Değişik sorunlar nedeniyle neonatoloji ünitemize (I.-II.-III. düzey) 3865 yenidoğan yatırıldı. Sepsis şüphesi ile alınan 2566 kan kültüründen 228'inde üreme saptandı ve sıklık % 8.8 olarak bulundu. Bu oran Neonatoloji Derneği'nin çok merkezli çalışmasında ⁽⁴⁾ % 6.7, Yalaz ve ark. ⁽¹³⁾ çalışmasında % 9.1, A.H Movahedian ve ark. ⁽¹⁴⁾

çalışmasında % 6.6 olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda olguların % 60'ı erken, % 40'ı geç sepsis olarak tanımlandı. Önceki yıllarda yaptığımız çalışmalarda erken sepsis sıklığı 1997'de % 22.6, 2005'te % 36 olarak bulunmuştu ^(15,16). Anita K ve ark. ⁽¹⁷⁾ geliştirmekte olan ülkelerde yapılan çalışmaların meta analizinde; Afrika, Orta-Güney Asya, Latin Amerika, Doğu Asya Pasifik ülkelerinde ilk 7 günde gelişen sepsisin kötü hijyene sahip anneden vertikal geçişle olması yanında, hastane kökenli olabileceğine de dikkat çekmiştir. Yazar enfeksiyon etkenlerinin nozokomiyal grupta; *Klebsiella* türleri, *S. aureus* olarak bildirirken, anne kökenli enfeksiyonda *Klebsiella* türleri, *Pseudomonas* türleri, *Acinetobacter* ve *S. aureus* olarak sıralamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1970-1990 yıllarında erken sepsisin en önemli etkeninin GBS olduğu rapor edilmiştir ⁽¹⁸⁾. İran'da yapılan 1680 olguluk çalışmada erken sepsis % 77.5, geç sepsis % 22.5 ⁽¹⁴⁾, Kenya'da yapılan başka bir çalışmada sırasıyla % 30 ve % 60 sıklık bildirilmiştir ⁽¹⁹⁾.

Erken membran rüptürü erken sepsiste önemli bir risk faktörü olup, sepsis sıklığını 3 kat arttırmaktadır ⁽¹⁸⁾. Hastanemizden Aldemir E ve ark. ⁽²⁰⁾ EMR'nin pretermelerde sepsis sıklığını % 6.8 oranında arttırdığını rapor etmiştir.

Çalışmamızda, eski yıllara göre artmış erken sepsis sıklığının nedeni şöyle yorumlanmıştır: Ünitimizde yılda ortalama 750-1000 preterm izlenmekte ve bu olguların 350-400'üne III. düzey bakım gerekmektedir, 228 sepsisli olgunun 101'i (% 45) preterm olup, düşük sosyoekonomik ve kültür düzeyindeki annelerden vertikal geçiş, GBS sıklığında artış, EMR, maternal üriner enfeksiyon, histolojik koryoamniyonit, bebeğe doğum salonunda ve YBÜ'de erken invazif girişimler en önemli risk faktörleri olarak sıralanabilir. Çalışmanın başında bu değişkenler planlanmadığından retrospektif olarak analizler detaylandırılmadı. Çalışmamızda sepsise neden olan diğer risk faktörleri irdelendiğinde, olguların 1/4'inin ventilatörde solunum desteği aldığı, yaklaşık yarısının hastanede 15 günden uzun süreli yattığı ve bu hastaların çoğunun preterm olduğu görüldü.

Sepsisli olguların % 55.7'si term bebeklerdi. Bu grupta sepsise hazırlayıcı faktörler olarak evde septik doğum, kan değişimi, hastanede uzun süreli yatış, ventilatörde solunum desteği olarak dikkat çekiyordu. Ayrıca toplum kökenli enfeksiyonla (sepsis, menenjit) evden getirilen term yenidoğanlar bu grubu oluşturuyordu.

Bangladeş'te yapılan bir çalışmada hemokültür pozitif olguların % 60'ının evde doğduğu, % 7'sinin annesinde enfeksiyon saptandığı, erken sepsis ve prematüre doğum oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (21). Filipinlerde DSÖ tarafından yaptırılan bir çalışmada, evde doğumların % 76'sında gram negatif sepsis bildirilmiştir (22).

Sepsisli hastalarımızın % 36'sında menenjit tanımlanmıştır. Menenjitli olgular geç nozokomial sepsisli prematürelerle, evden getirilen (geç dönem) toplum kökenli enfeksiyonu olan term yenidoğanlardı. Yalaz ve ark. (13) menenjit

sıklığını % 13.6 (prematüre grupta % 15.6), Siegel J (23) çalışmasında menenjit sıklığını % 25-30 olarak bildirmiştir.

Yıllar içinde ünitemizde saptanan etken mikroorganizmalar değerlendirildiğinde KNS'lerin ilk sırada olduğu, ikinci sıradaki etkenin 1997-2005 verilerinde GSBL (+) (genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreten) *Klebsiella pneumoniae* iken, 2007'de *S.aureus* olduğu görüldü.

Yale Üniversitesi'nde yapılan çalışmada; (1989-2003) etkenler sıklık sırasına göre KNS, *E. coli*, GBS, *S. aureus* olarak rapor edilmiştir (10). James Gray ve ark. (24)'nin çalışmasında KNS sıklığı % 17.5, 1000 g altındaki pretermelerde % 25 olarak rapor edilirken, hastanede uzun süreli yatış en önemli risk olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada; Afrika, Asya, Latin Amerika, Pasifik ülkelerinde etken mikroorganizmalar sırasıyla *Klebsiella* türleri, *E. coli*, *S. aureus* olarak rapor edilmiştir (17).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda etken mikroorganizmalar; Yalaz ve ark. (13) KNS, *Candida*, *S. aureus*; Bulut ve ark. (25) *Klebsiella oxytoca*, KNS, *Klebsiella pneumoniae* olarak rapor etmiştir. Neonatoloji Derneği'nin çalışmasında 16 merkezin 7'sinde *Klebsiella* türleri, 3 merkezde KNS, 3 merkezde *Serratia*, 1 merkezde *E. coli*'nin en sık üretilen etken olduğu rapor edilmiştir (4). Son yıllarda gelişmekte olan ülkelere gram negatif etkenlerin yerini KNS'lerin aldığı, bunu *E. coli*, *S.aureus*'un izlediği bildirilmiştir (26-30).

Grup B streptokoklar ABD başta olmak üzere gelişmiş ülkelere erken sepsisin en önemli etkenidir. Gebelere uygulanan profilaksi sonucu GBS sıklığının azaldığı, buna karşılık profilaksi yapılan gebelerin preterm bebeklerinde *E. coli* sepsinin öne çıktığı rapor edilmiştir (18). Asya'da

GBS sıklığı % 1'in altında, Afrika'da % 8 olarak bildirilmektedir⁽³¹⁾. Ülkemizden GBS sıklığı ile ilgili çalışmalar çok kısıtlıdır. Gökalp A ve ark.⁽³²⁾ çalışmasında, 110 annenin anorektal ürogenital taşıyıcılığı araştırılmış, GBS kolonizasyonu % 8.18 saptanmıştır. Bu gebelerin % 66,66'sının bebeğinde GBS'e bağlı erken sepsis tanımlanmış ve sıklık % 5.45 olarak bulunmuştur. Yıllar içinde GBS sıklığımız 1997'de % 2.5, 2005'te % 8, 2007'de % 11 olarak bulunmuştur, ancak çalışma retrospektif olduğundan annelere ait kolonizasyon verilerine sağlıklı ulaşamamıştır.

Candida sepsisi; özellikle 1500 g altında, hastanede uzun süre yatan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, kateterizasyon yapılan hastalarda önemli bir nozokomiyal enfeksiyondur. Yıllar içinde ünitemizde de sıklık 1997'de % 3, 2005'te % 2, 2007'de % 1.6 olarak bulunmuştur. Bu oranlar Yalaz ve ark.⁽¹²⁾ bildirdiği % 19.2 sıklığından çok düşüktür.

Yenidoğan sepsisinde en sık kullanılan antibiyotikler ampisilin ve aminoglikozit kombinasyonudur çünkü gerek ampirik tedavide, olası gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı sinerjistik etkinliği gerekse GBS ve KNS gibi kanıtlanmış mikroorganizmalara karşı hâlâ duyarlılığının devam etmesi nedeniyledir.

Ünitemizde 1995 yılından beri yüksek ampisilin direncinin saptanması, sulbaktamın doku penetrasyonunun daha iyi, bakterisidal ve immüno-modülatör etkisinin yüksek olması nedeniyle⁽³³⁾ ampirik tedavide ampisilin-sulbaktam kullanılmaktadır. Altun ve ark.⁽³⁴⁾ çalışmasında, metisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA) ve metisilin duyarlı koagülaz negatif *staphylococcus* (MSKNS) suşlarında ampisilin-sulbaktam duyarlılığını sırasıyla % 98 ve % 100 olarak rapor etmiştir. Güler ve ark.⁽³⁵⁾ araştırmasında, çalışmamızda olduğu gibi bu suşlarda penisiline karşı yüksek

direnç olduğunu vurgulamıştır. Önümüzdeki yıllarda ampisilin - sulbaktam duyarlılığı ile ilgili yenidoğan çalışmalarına gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda KNS ve GBS vankomisine % 100 duyarlı bulunmuştur, *S.aureus*'a karşı % 1 vankomisin direnci saptanmıştır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda *S.aureus*'ta vankomisin direnci rapor edilmemiştir⁽³⁶⁻³⁸⁾. Ancak, ilk kez 1998 yılında Aktaş, Gülay ve ark.⁽³⁸⁻³⁹⁾'ın araştırmalarında, vankomisine heterojen orta duyarlı *S. aureus* (hVISA) bildirmiştir. Çalışmamızdaki bir olguda görülen vankomisin direnci referans laboratuvarı olarak İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderildi, doğrulandı.

Gram negatif bakterilerden *Klebsiella* ve *E. coli*'ye karşı amikasin duyarlılığı % 88 ve % 72'dir. Ampisiline karşı duyarlılık % 10 ve % 18'dir. Gram negatif enfeksiyonlarda bu durum göz önüne alınarak III kuşak sefalosporinler amikasin ile birlikte verilmektedir. Dirençli suşların varlığında antibiyograma göre, karbapenem veya piperasilin tazobaktam tedavisine geçilmektedir.

Etken mikroorganizmalardaki direnç ve duyarlılık oranları Yalaz ve ark.⁽¹³⁾ sonuçlarına benzer bulunmuştur. Movehedian ve ark.⁽¹⁴⁾ çalışmasında ampisilin, aminoglikozid ve 3 kuşak sefalosporinlerdeki direnç çok yüksek oranda bildirilmiştir.

Sepsise bağlı mortalite oranı çalışmamızda % 7 olarak saptanmıştır. Mortalite çeşitli çalışmalarda sırasıyla Yalaz ve ark.⁽¹³⁾ % 16, Movehedian ve ark.⁽¹⁴⁾ % 19.8, Matthews ve ark.⁽¹⁰⁾ % 3, Bulut ve ark.⁽²⁵⁾ tarafından % 9.4 olarak rapor edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda etken mikroorganiz-

malar gelişmiş ülkelerdeki sıralamaya benzer bulunmuştur Grup B streptokoklar yıllar içinde artış göstermiştir. Sepsis mortalitesi düşük olup % 7'dir. Gram pozitif enfeksiyonlardan KNS ve *S. aureus*'ta penisilin G, metisilin ve ampisilin direnci yüksek olup, GBS'de penisilin duyarlılığı % 100 bulunmuştur. Gram negatif bakterilerden *Klebsiella* ve *E. coli*'de amikasin duyarlılık sırasıyla % 88 ve % 72 iken, 3. kuşak sefalosporinlerde bu oran % 57 ve % 91 idi. Ayrıca karbapenem, glikopeptid, piperasilin tazobaktam grubundaki antibiyotiklerdeki direncin düşük olması; akılcı antibiyotik kullanımına, antibiyotik seçimindeki endikasyonların sınırlı tutulmasına, sürveyans çalışmaları ile ünite florasının takibine bağlı olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **World Health Organization.** Perinatal mortality: a listing of available information. Geneva: World Health Organisation, FRH/MSM/96.7; 1996.
2. **Saving Newborn Lives.** State of the world's newborns. Washington, DC: Save the Children; 2001.
3. **Stoll B.** The global impact of neonatal infection. *Clinical Perinatology* 1997;24:1-21.
4. **Turkish Neonatal Society, Nosocomial Infections Study Group.** Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *The Turkish journal of Pediatrics* 2010;52:50-57.
5. **Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers Walsman BL et al.** New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *Journal of Pediatrics* 1991;119:417-423.
6. **Marsal K, Herbst A.** Time between membrane rupture and delivery and septicemia in Term Neonates *Obstetrics & Gynecology*: September 2007;110(3):612-618.
7. **Tollner U.** Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Clinical studies and sepsis score.* *European Journal of Pediatrics* 1982;138:331-337.
8. **Morven S.** Edwards Postnatal Bacterial Infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-Perinatal Medicine.* 7th ed. Volume 2 Philadelphia: Mosby, 2002; 706-745.
9. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI document Table 2A Enterobacteriaceae M2-Performance standards for antimicrobial disk susceptibility. Wayne Pa. Ocak 2008;28(1):p.34-45.
10. **Bizzarro M, Raskind C, Baltimore R, Gallagher P.** Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003 *Journal of Pediatrics* 2005;116:595-602.
11. **Rodriguez AF, Kaplan SL, Masen FO.** Cerebrospinal fluid values in very low birthweight infant. *Journal of Pediatrics* 1990;116:971-974.
12. **Wald E.** Cystitis and pyelonephritis. In: Feigin R, Cherry J, Demmler G, Kaplan S. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases (fifth edition)* Philadelphia: Saunders, 2004; 541-554.
13. **Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir Ş.** Neonatal nosocomial sepsis in a level- III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2006;48:13-18.
14. **AH Movahedian, R Moniri, Z Mosayebi.** Bacterial culture of neonatal sepsis. *Iranian Journal of Public Health* 2006;35(4):84-89.
15. **Kavuncuoğlu S, Sarıkaya S, Kıyak A, Palabıyık M, Güzeltaş A ve ark.** Prematürelerde sepsis: 3 yıllık deneyim. *Jinekolojik Obstetrik Pediatri Dergisi* 2003;9(1):39-44.
16. **Yavuz A, Kavuncuoğlu S, Atasoy E, Özbek S, Aldemir EY ve ark.** Hemokültür pozitif neonatal sepsisli olguların kültür antibiyogram sonuçlarının değerlendirilmesi. *Jinekolojik Obstetrik Pediatri Dergisi* 1999;7:61-64.
17. **Anita K, Durrane T, Asad A.S, Ahmed K.T.** Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Journal of Pediatric Infectious Disease* 2009;28:10-18.
18. **Schrag S, D Phil, Schuchat A.** Prevention of Neonatal Sepsis. *Clinical Perinatology* 2005;32:601-615.
19. **English M, Ngama M, Musumba C, Wamola B, Bwika J et al.** Causes and outcome of young infant admissions to a Kenyan district hospital. *Arch Dis Child* 2003;88:438-443.

20. **Aldemir EY, Altuncu E, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Öztürk E ve ark.** Erken membran rüptürünün term ve preterm yenidoğanlarda sepsis morbidite ve mortalitesine etkisi. JOPP Dergisi 2010;2(2): 65-70.
21. **Nawshad A, Chowdhury A, Hoque M, Darmstadt G.** Clinical and bacteriological profile of neonatal septicemia in a tertiary care hospital in Bangladesh. Indian Pediatrics 2002;39:1034-1039.
22. **Gatchalian SR, Quiambao BP, Morelos MR, Abraham L, Gepanayao CP et al.** Bacterial and viral etiology of serious infections in very young Filipino infants. Pediatric Infectious Disease Journal 1999;18:50-55.
23. **Siegel J, McCracken G.** Sepsis neonatorum. New England Journal of Medicine 1981;304:642-647.
24. **Gray J, Richardson D, McCormick M, Goldmann D.** Coagulase-negative staphylococcal bacteremia among very low birth weight infants: Relation to admission, illness severity, resource use, and outcome in Pediatrics 1995;95:225-230.
25. **Bulut MO, Bulut İK, Büyükayhan D, İcağasioğlu D, Gültekin A ve ark.** Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;27(2):63-68.
26. **Kilani RA, Basamad M.** Pattern of proven bacterial sepsis in a neonatal intensive care unit in Riyadh-Saudi Arabia: a 2 year analysis. J Med Liban 2000;48:77-83.
27. **Klein JO, Marcy SM.** Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant (3rd edition) Philadelphia: WB Saunders, 1990: 601-656.
28. **Malik A, Hasani SE, Khan HM, Ahmad J.** Nasocomal infections in newborns. Indian Pediatr 2001;38:68-71.
29. **Karthikeyan G, Premkumar K.** Neonatal sepsis: Staphylococcus aureus as the predominant pathogen. Indian J Pediatr 2001;68:715-717.
30. **Answer SK, Mustafa S, Pariyani S, Ashraf S, Taufiq KM.** Neonatal sepsis: an etiological study. J Park Med Assoc 2000;50:91-94.
31. **Osrin D, Vergnano S, Costello A.** Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries Curr Opin Infect Dis 2004;17(3):217-224.
32. **Gökalp A, Oğuz A, Bakıcı Z, Gültekin A, Toksoy H ve ark.** Neonatal group B streptococcal colonization and maternal urogenital or ano-rectal carriage. The Turkish Journal of Pediatrics 1998;30:17-23.
33. **Işık N, Eraksoy H, Badur S.** Sulbaktam-Ampisilin kullanımının immün sistemin çeşitli işlevleri üzerine etkileri. Klinik Dergisi 1999;12:36-38.
34. **Altun B, Kocagöz S, Haşçelik G, Uzun Ö, Akova M ve ark.** Çeşitli hastanelerde izole edilen stafilokokcus suşlarının fusidik asit ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyoloji Cem Dergisi 2003;33(1):8-11.
35. **Güler Ö, Aktaş O, Uslu H.** Klinik örneklerden izole edilen bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve çeşitli antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının araştırılması ANKEM Dergisi 2008;22(2): 72-80.
36. **Ögünç D, Çolak D, Saygan M, Gökay S, Öngüt G ve ark.** Kandan izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında vankomisin ve teikoplaninin etkinliği. ANKEM Dergisi 1999;13(4):479-484.
37. **Nakipoğlu Y, Katrancı H, Çağatay A, Derbentli Ş.** İstanbul Tıp Fakültesi'nde çeşitli örneklerden izole edilen Stafilokokcus suşlarında glikopeptit direncinin araştırılması. ANKEM Dergisi 2004;18(4):209-212.
38. **Aktaş E, Mengeloğlu F, Külah C, Cömert F.** Klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarında vankomisine karşı azalmış duyarlılığın araştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni 2010;44:339-341.
39. **Gülay Z, Atay T, Küçükguven M, Yuluğ N.** *Staphylococcus aureus* strains heterogeneously resistant to vancomycin at a hospital in Turkey. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 24-27, 1998, San Diego, CA, USA. Programme and Abstracts, C-136.