



Yenidoğan Sepsisli Olgularımızın Etken Mikroorganizma ve Antibiyotik Direnci Yönünden Değerlendirilmesi

Evaluation of Our Neonatal Sepsis Cases in Terms of Causing Microorganism and Antibiotic Resistance

Hayrunnisa Bekis Bozkurt¹

¹ Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Makale atfı: Bekis Bozkurt H. Yenidoğan sepsisli olgularımızın etken mikroorganizma ve antibiyotik direnci yönünden değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2018;12(3):99-104

Öz

Giriş: Çalışmanın amacı hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'ndeki sepsis olgularının etken mikroorganizma ve antibiyotik direnci yönünden değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız 1 Ocak 2013 ve 30 Eylül 2014 tarihleri arasında YYBÜ'de klinik sepsis ile kanıtlanmış sepsis tanısı almış 115 hasta ile geriye dönük olarak incelendi. Hastalar erken (0-3. gün), geç (3-30. gün) ve çok geç (> 30. gün) sepsis olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Belirtilen çalışma döneminde hastanemiz YYBÜ'ye toplam 721 hasta yatmıştır. Hastaların %11.1 (n= 80)'i kanıtlanmış sepsis, %7.6 (n= 55)'si klinik sepsis tanısı aldı. Sepsis tanısı alan olgularda erken sepsis (ES) %37, geç sepsis (GS) %54.8 ve çok geç sepsis (ÇGS) %8.15 oranında bulundu. Tüm sepsis gruplarında en sık etken olarak koagülaz-negatif stafilokok (KNS) saptandı. Mortalite oranı en yüksek etkenlerin *Klebsiella* türleri (*Klebsiella pneumoniae* %50, *Klebsiella oxytoca* %40) olduğu saptandı. 2014 yılında, 2013 yılına göre sepsis ilişkili mortalite oranının %21.5'ten %12.5'e düştüğü ve gram-negatif etkenlerde, özellikle mortalitesi en yüksek etken olan *K. pneumoniae*'de azalma (%25'ten %8.3'e) olduğu belirlendi. Genel olarak ampisilin ve gentamisin duyarlılığı çok düşük (sırasıyla %0-18; %23-50) bulundu. 2014 yılında 2013 yılına göre gram-pozitif etkenlerde vankomisin ve teikoplanin direncinde artış (sırasıyla %3-11; %3-5.5); gram-negatif etkenlerde ise amikasin direncinde artış (%59-83) saptandı.

Sonuç: Sepsis tedavi yönetiminde asepsi-antisepsi kurallarına uyulması, hastanın kliniğinin ve kültür sonuçlarının yakın takibi, etkene özgü mümkün olduğu kadar dar spektrumlu antibiyotik kullanımı direnç

Abstract

Objective: The purpose of the study is to evaluate sepsis cases in Neonatal Intensive Care Unit (NICU) in terms of the causative microorganisms and antibiotic resistance.

Material and Methods: We retrospectively reviewed 115 patients who had been diagnosed with clinical sepsis and proven sepsis at the NICU between 01.01.2013 and 30.09.2014. Patients were classified as early (0-3 days), late (3-30 days), and very late (> 30 days) sepsis.

Results: A total of 721 patients were admitted to our hospital during the study period. 11.1% (n= 80) were diagnosed with proven sepsis, and 7.6% (n= 55) were diagnosed with clinical sepsis. Early sepsis (ES), late sepsis (LS), and very late sepsis (VLS) were found to be 37%, 54.8% and 8.15%, respectively. Coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) was the most common etiologic factor in all sepsis groups. The mortality rate of *Klebsiella* spp. (*Klebsiella pneumoniae* 50%, *Klebsiella oxytoca* 40%) were found to be the highest. A decrease in sepsis-related mortality rate from 21.5% to 12.5% and a decrease in rate of *K. pneumoniae* (25% to 8.3%) was found in 2014 compared with 2013. In general, sensitivity of ampicillin and gentamicin was very low (0-18%, 23-50%, respectively). An increase in vancomycin and teicoplanin resistance (3-11%, 3-5.5%) among gram-positive microorganisms and an increase in amikacin resistance (59-83%) among gram-negative microorganisms in 2014 compared with 2013 were observed.

Conclusion: Close follow-up of the patient's clinic and culture results and use of microorganism specific narrow spectrum antibiotics and compliance with infection control practices will reduce resistance rates.

Geliş Tarihi: 14.01.2018

Kabul Tarihi: 08.10.2018

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Hayrunnisa Bekis Bozkurt

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Kars-Türkiye

E-mail: hayrunisabekis@hotmail.com

©Telif Hakkı 2018
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Pediatric
Infectious Diseases Society -Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

oranlarını azaltacaktır. Her ünite kendi kültür sonuçlarına göre tedavi yönetimlerini belirlemelidir.

Anahtar Terimler: Antibiyotik direnci, koagülaz-negatif stafilocok, sepsis, yenidoğan

Giriş

Yenidoğan sepsisi; yaşamın ilk 28 günü içinde enfeksiyon etkeninin organizmaya invazyonu sonucu ortaya çıkan, kan kültürlerinden özgül bir patojen izole edilmesi ile tanımlanan bir klinik sendromdur ve yenidoğan bebek ölümlerinin başında gelen nedenlerdendir (1). Bununla beraber etkenin gösterilemediği, ancak klinik ve laboratuvar bulgularıyla sepsisin tanı dışı bırakılmadığı durumlar klinik sepsis olarak adlandırılır (2). Tüm dünyada kanıtlanmış sepsisin ortalama sıklığı 1000 canlı doğumda 16 iken, klinik sepsis oranı 1000 canlı doğumda 20.7-50 arasında değişmektedir (3). Gelişmiş ülkelerde kültür pozitif yenidoğan sepsisi sıklığı 1000 canlı doğumda 1-10 iken gelişmekte olan ülkelerde ise yenidoğan sepsisi sıklığı 1000 canlı doğumda 49-170'tir (4).

Erken sepsis (ES), yaşamın ilk 3 günü içinde olan genellikle anne kaynaklı Grup B Streptokok (GBS) ve *Escherichia coli*'nin en sık etken olduğu sepsistir. Gelişmekte olan ülkelerde ise erken sepsise gram-pozitif bakterilerden çok gram-negatif bakteriler yol açmaktadır; *Klebsiella* türleri, *Staphylococcus aureus* ve *E. coli* en sık izole edilen patojenlerdir, bunları GBS izlemektedir (5,6). Geç sepsis (GS), yaşamın 3. gününden 28. gününe kadar olan genellikle düşük doğum ağırlığı, uzun süre santral venöz kateter kullanımı uzun süre hastanede yatış ile ilişkili olup koagülaz-negatif stafilocok (KNS), *S. aureus*, *Klebsiella*, *Enterococcus* türlerinin öne çıktığı sepsis grubudur. Çok geç sepsis (ÇGS) ise çok düşük doğum ağırlıklı ve prematür bebeklerin çok uzun süre hastanede yatmaları ve yaşama şansı bulmaları nedeni ile yakın tarihte tanımlanma ihtiyacı duyulmuş olan sepsis grubudur. ÇGS 28. günden sonra olup, invaziv girişimlere daha çok maruz kalınması, konak savunma mekanizmalarının yetersizliği ile ilişkilidir. GS'de etken mikroorganizmaların ÇGS'de de etken olduğu düşünülmektedir (7). Neonatal sepsis olgularına erken tanı ve uygun tedavinin önemi düşünüldüğünde ES, GS, ÇGS olgularının risk faktörleri, etken mikroorganizmaları, klinik bulgu ve yönetimleri farklıdır (8).

Çalışmadaki amacımız 1 Ocak 2013 ve 30 Eylül 2014 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)'ndeki sepsis olgularını geriye dönük inceleyerek etken mikroorganizmaları belirlemek ve antibiyotik direnç oranlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 1 Ocak 2013-30 Eylül 2014 tarihleri arasında hastanemiz YYBÜ'de kanıtlanmış sepsis tanısı ve klinik sepsis tanısı

Each unit should determine treatment management according to its own culture results.

Keywords: Antibiotic resistance, coagulase-negative *Staphylococcus*, newborn, sepsis

alıp tedavi gören olgular dahil edildi. Sepsis şüphesi olan olgular (klinik bulgusu olmayan ya da klinik bulgusu olup risk faktörü ve/veya laboratuvar ile desteklenemeyen) çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar sepsis başlangıç zamanına göre ilk 72 saat içinde erken sepsis, 72 saatten sonra gelişenler geç sepsis, prematür bebeklerde hastanede yatışının 28. gününden sonra tanı alanlar çok geç sepsis olarak kabul edildi. Hasta dosyalarından, hastaların cinsiyeti, doğum şekli, doğum haftası, doğum ağırlığı, sepsis başlangıç zamanı, şifa ve ölüm durumları kaydedildi.

Mikrobiyolojik Değerlendirme

Örneklerin uygun koşullarda periferik damar ve göbek kateterlerinden alınarak (BacT/ALERT 3D (biomerieux) vasatlarla ekilmesi ile elde edilmiştir. Üretilen mikroorganizmaların kanlı agar, çikolata agar, EMB besi yerlerine ekimleri yapılmıştır. Vasatlar BacT/ALERT (Becton Dickinson, USA) hemokültür cihazının etüvüne konulmuştur. Geleneksel yöntemlerle yapılan tanımlamalar, gerektiğinde API (bioMerieux) kitleriyle de doğrulanmıştır. Üretilen mikroorganizmaların türüne göre, antibiyotik duyarlılıkları ve dirençleri Disk Difüzyon yöntemi ile (Vitek 2 Compact, ABD) tespit edilmiştir. Kan kültürü testlerinin sonuçları hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarındaki kayıtlardan incelenmiştir. KNS suşlarının primer kan dolaşımı etkeni olarak kabul edilebilmesi için farklı alanlardan alınmış iki veya daha fazla kan kültüründe aynı morfolojik tip veya türde KNS üremesi ve kan kültüründe üremesi olan hastada, enfeksiyon varlığına ilişkin klinik (ateş, hipotermi, hipotoni, apne, bradikardi, artmış oksijen ihtiyacı vb.) ve/veya laboratuvar [lökositoz, lökopeni, trombositopeni, C-reaktif protein (CRP) artışı vb.] bulgularının varlığı şartları arandı (9). Klinik ve laboratuvar olarak sepsisle uyumlu olmayan hastaların periferik kan kültürü ya da santral venöz kateter/göbek kateteri kültüründe KNS üremesi kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada tanımlayıcı istatistiklerde ortalama ve standart sapma kullanıldı. Gruplandırılmış verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı (Tarih 30.09.2014, sayı: 71522473/050.01.04/92).

Bulgular

Çalışmaya 1 Ocak 2013 ila 30 Eylül 2014 tarihleri arasında hastanemiz YYBÜ'de sepsis tanısı ile izlenen 115 olgu dahil edildi. Bu tarihler arasında YYBÜ'de toplam 721 hasta yatmıştır. Bunların 115'i yenidoğan sepsis tanısı ile izlenmiştir. Olguların %73'ü preterm, %27'si term idi. Ünitemizdeki sepsis sıklığı

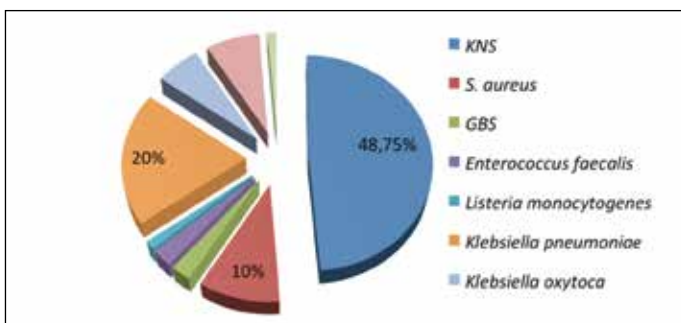
ğı %18.7 bulundu. Mortalite oranı %15.7 idi. 2013 yılında ölüm oranı %21.4 iken 2014'te bu oranın %12.5 olduğu tespit edildi. Kanıtlanmış GS %65, ES %21.3 ve ÇGS %13.7 oranında bulundu. GS'de ölüm oranı daha yüksek olmak ile beraber istatistiksel anlamlılık elde edilemedi ($p > 0.05$). Gram-pozitif mikroorganizmaların oranı her iki yılda da gram-negatif mikroorganizmalardan fazla olmakla birlikte 2013'de gram-pozitif etkenlerin oranı %60.7; 2014'te %75; totalde %65 idi. Tüm gruplarda en fazla KNS görüldü (Tablo 1). GBS ve *Listeria monocytogenes* sadece ES'te görülürken, *Enterobacter aerogenes* sadece GS'de saptandı. Gram-negatif mikroorganizmaların içinde *K. pneumoniae* en fazla görülen etkendi. 2014 yılında 2013'e göre gram-pozitif etkenlerde *S. aureus*, GBS, *L. monocytogenes*'de azalma,

KNS'de artış görülürken, gram-negatif etkenlerde *K. pneumoniae* ve *Enterobacter cloacea*'da azalma, diğerlerinde artış saptandı ($p = 0.037$) (Tablo 2). Şekil 1'de tüm sepsis etkenlerinin genel dağılımı görülmektedir. İzole edilen mikroorganizmaya göre *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* enfeksiyonlarında ölüm oranı en yüksek saptandı ($n = 8$ %50; $n = 2$ %40) (Tablo 3). Genel olarak gram-pozitif etkenlerde glikopeptidlere direnç (%3-8) az iken, penisilin ve ampisilin dirençleri (sırasıyla %82-88.8) çok yüksekti. Gram-negatif etkenlerde ise ampisiline direnç %100 iken, piperasilin direnci %2.8 bulundu. Şekil 2'de ve Şekil 3'te gram-negatif ve gram-pozitif etkenlerin antibiyotik dirençlerindeki oranların yıllara göre değişimi değerlendirildi. Gram-pozitif etkenlerde ampisilin ve gentamisin direncinde azalma (sırasıyla %88.8-%82.3; %61.5-%50); vankomisin direncinde (%3-%11) az miktarda artma tespit edildi. Gram-negatiflerde amikasin direncinde (%59-%83) artış olmakla beraber meropenem, piperasilin ve genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) direncinde (%36.4-%16.7; %4.5-%0; %35.7-%0) azalma görüldü.

Tablo 1. İzole edilen mikroorganizmaların erken, geç ve çok sepsis gruplarına göre dağılımı

| | Erken sepsis n (%) | Geç sepsis n (%) | Çok geç sepsis n (%) |
|-----------------------------|--------------------|------------------|----------------------|
| Gram-pozitif | | | |
| Koagülaz-pozitif stafilocok | | | |
| <i>S. aureus</i> | 0 | 6 | 2 |
| Koagülaz-negatif stafilocok | 10 (55.5) | 23 (45.1) | 6 (54.5) |
| <i>S. epidermidis</i> | 3 | 7 | 1 |
| <i>S. warnerii</i> | 0 | 3 | 0 |
| <i>S. hominis</i> | 0 | 6 | 3 |
| <i>S. haemolyticus</i> | 4 | 7 | 2 |
| Diğer KNS | 3 | 0 | 0 |
| Grup -B Streptokok | 2 (11.1) | 0 | 0 |
| <i>L. monocytogenes</i> | 1 (5.6) | 0 | 0 |
| <i>E. faecalis</i> | 0 | 1 (2) | 1 (9.1) |
| Gram-negatif | | | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 3 (16.6) | 12 (23.5) | 1 (9.1) |
| <i>K. oxytoca</i> | 1 (5.6) | 4 (7.9) | 0 |
| <i>E. aerogenes</i> | 0 | 1 (2) | 0 |
| <i>E. cloacea</i> | 1(5.6) | 4 (7.9) | 1 (9.1) |
| Toplam | 18 (36) | 51 (68.9) | 11 (100) |

KNS: Koagülaz-negatif stafilocok.



Şekil 1. Etken mikroorganizmaların dağılımı.

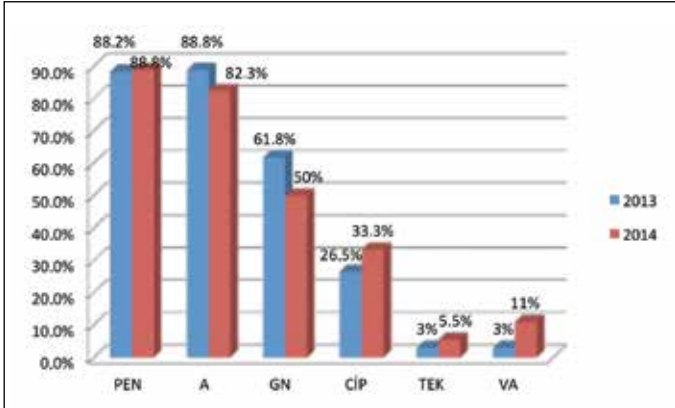
Tartışma

Neonatal sepsis ülkemizde ve tüm dünyada yenidoğan ölümlerinin önde gelen nedenlerinden olması ve önlenebilir olması nedeni ile önemini korumaktadır (8-10). Zamanında ve

Tablo 2. İzole edilen mikroorganizmaların yıllara göre değerlendirilmesi

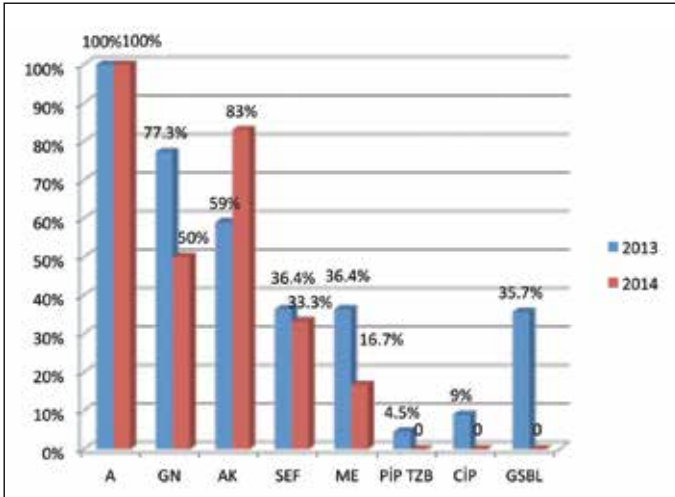
| | 2013 n (%) | 2014 n (%) | p |
|------------------------------|------------|------------|--------------|
| Gram-pozitif | | | |
| Koagülaz-pozitif stafilocok | 6 (10.7) | 2 (8.3) | |
| <i>S. aureus</i> | 0 | 6 | |
| Koagülaz-negatif stafilocok | 23 (41) | 16 (52.2) | |
| <i>S. epidermidis</i> | 5 | 6 | |
| <i>S. warnerii</i> | 1 | 2 | |
| <i>S. hominis</i> | 4 | 5 | |
| <i>S. haemolyticus</i> | 11 | 2 | |
| Diğer KNS | 2 | 1 | |
| Grup B streptokok | 2 (3.6) | 0 | 0.037 |
| <i>L. monocytogenes</i> | 1 (1.8) | 0 | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 2 (3.6) | 0 | |
| Gram-negatif | | | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 14 (25) | 2 (8.3) | |
| <i>K. oxytoca</i> | 2 (3.6) | 3 (12.5) | |
| <i>E. aerogenes</i> | 0 | 1 (4.1) | |
| <i>E. cloacea</i> | 6 (10.7) | 0 | |
| Toplam | 56 | 24 | |

KNS: Koagülaz-negatif stafilocok. Ki-kare testi kullanıldı.



Şekil 2. Gram-pozitif bakterilerde yıllara göre gelişen antibiyotik direnci.

PEN: Penisilin, A: Ampisilin, GN: Gentamisin, CİP: Siprofloksasin, TEK: Teikoplanin, VA: Vankomisin.



Şekil 3. Gram-negatif bakterilerde yıllar içinde gelişen antibiyotik direnci.

A: Ampisilin, GN: Gentamisin, AK: Amikasin, SEF: Sefotaksim, ME: Meropenem, PİP TZB: Piperasilin tazobaktam, CİP: Siprofloksasin, GSBL: Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz.

Tablo 3. İzole edilen mikroorganizmaya göre mortalite oranları

| | Eksitus n (%) |
|-------------------------|---------------|
| <i>S. aureus</i> | 1 (12.5) |
| KNS | 3 (7.7) |
| GBS | 0 |
| <i>E. faecalis</i> | 0 |
| <i>L. monocytogenes</i> | 0 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 8 (50) |
| <i>K. oxytoca</i> | 2 (40) |
| <i>E. aerogenes</i> | 0 |
| <i>E. cloacea</i> | 1 (16.6) |
| Toplam | 15 (18.7) |

KNS: Koagülaz-negatif stafilokok, GBS: Grup B streptokok.

uygun antibiyoterapinin başlanması mortaliteyi önemli oranda azaltmaktadır.

Ülkemizde yenidoğan sepsis sıklığı üniteler arası farklılık göstermekle beraber %1.8 ile %39.8 arasında değişmektedir (11). Çalışmamızda sepsis sıklığı ülkemizde yapılan diğer çalışmalara uygun olarak %18.7 bulundu. Ancak gelişmiş ülkelerdeki yenidoğan sepsis sıklığına baktığımızda bu oranın yüksek olmasının yoğun bakım ünitemizin kuruluş aşamasında olmasından, personel uyum süreci ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sepsis term erkek bebeklerde, term kız bebeklere göre iki kat fazla görülür ancak prematür ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu belirgin değildir (12). Çalışmamızda olguların 60 (%52.2)'i erkek, 55 (%47.8)'i kızdı. Olgularımızın %73'ü preterm, %27'si term bebeklerdi. Çalışmamızda GS oranını ülkemizde yapılan birçok çalışmaya benzer şekilde yüksek bulduk. Olgularımızın %54'8'i, kanıtlanmış sepsislerin %65'i GS idi.

Sepsise neden olan mikroorganizmalar ülkeler arasında, üniteler arasında farklılık göstermektedir. ES'te gelişmiş ülkelerde en sık GBS, ikinci sırada *E. coli* gelmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise gram-negatif etkenler (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli* vb.) ön planda görülmektedir. GS'de ise KNS, *S. aureus*, *E. coli* ve *Klebsiella* daha çok görülmektedir (13). Çalışmamızda KNS %48.75 oranı ile en sık etken olarak saptandı. İkinci sırada *K. pnömoniae* %20 aynı zamanda mortalitesi en yüksek etken olarak belirlendi. Tüm sepsis gruplarında KNS fazla tespit edildi.

KNS'nin neden olduğu enfeksiyonlar son yıllarda özellikle Avrupa ve Amerika için önemli bir sorundur. Yapılan çalışmalarda KNS'nin özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşama olanağı bulması ve bunlara uygulanan özellikle santral venöz kateterler başta olmak üzere invaziv girişimlerin kaynak olduğu düşünülmektedir (14-16). Olgularımızın %73'ünün preterm olması, daha fazla invaziv girişim riski altında olması nedeni ile KNS oranlarının ilişkili olabileceği düşünüldü. Ülkemizde yapılan çalışmalarda GS'nin en sık etkeni gelişmiş ülkelerdeki gibi KNS olarak bildirilirken ES'te *Klebsiella* türleri, *S. epidermidis* (KNS alt türü) bildirilmiştir; GBS ise nadir bir etkindir (17). Türk Neonatoloji Derneği'nin 2010 yılındaki hastane kökenli enfeksiyonları araştıran çalışmasında 16 merkezin yedisinde *Klebsiella* türleri, üçünde KNS, üçünde *Serratia*, bir merkezde *E. coli* en sık etken olarak ve KNS'nin genel oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. Özkan ve arkadaşlarının 2014 yılındaki 7 yıllık deneyimi içeren çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde tüm sepsis gruplarında KNS en sık etken olarak bulmuşlardır. Benzer şekilde Kara ve arkadaşlarının çalışmasında KNS oranını %46.1 bulmuşlardır. Ülkemizde de son yıllarda KNS'nin ciddi bir sorun olduğuna dair benzer çalışmalar vardır (18-20). Çalışmamızda KNS 2014 yılında 2013'e göre artış gösterirken, diğer gram-pozitif etkenler, *Klebsiella* türleri ve diğer gram-negatif etkenlerde azalma saptandı. KNS en fazla görülen etken olmasına rağmen KNS'ye bağlı ölüm 3 (%7.7) olguda

görüldü. *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca*'ya bağlı ölüm oranları sırası ile %50 ve %40 olarak yüksek saptandı. Literatüre uyumlu olarak gram-negatiflere bağlı ölüm oranları yüksek idi (21,22).

YYBÜ'lerde sepsise bağlı ölüm oranları ES'te %15-50 iken GS'de %10-20 arasındadır (23). Çalışmamızda yenidoğan sepsislerde mortalite oranı %15 bulundu. 2013 yılında %21.4; 2014 yılında %12.5 idi. 2014 yılında kanıtlanmış sepsislerde mortalitede belirgin azalma tespit edildi. Bu durum 2014 yılında enfeksiyon kontrol önlemlerinin olumlu sonucu olarak değerlendirildi. Bizim bulgularımız ülkemizdeki diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (24,25). Ancak literatürün aksine GS'de mortalite anlamlılık elde edilemese de yüksek bulundu. Olgularımızın büyük kısmının preterm, düşük doğum ağırlıklı olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Antibiyotik kullanımının yaygınlaşması ile yenidoğan sepsis mortalitesi %60-80'lerden %10'lara kadar düşmekle birlikte geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonucu gelişen antibiyotik dirençleri önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle gelişmekte olan ülkelerde çoğul dirençli bakterilerin neden olduğu sepsis olguları artmaktadır (26). Çalışmamızda KNS'ler 2013 yılında glikopeptidlere duyarlı iken, penisiline %100, ampisiline %91, gentamisine %73.9 oranında dirençli; 2014 yılında penisilin ve ampisiline %87.5, gentamisine %56.3, teikoplanine %6.3, vankomisin %12.5 oranında dirençli idi. Literatüre uygun şekilde penisilin, ampisilin duyarlılığı düşük, glikopeptid duyarlılığı yüksek idi (27,28).

Sepsis olgularında üreyen KNS'lerde saptanan yüksek ampisilin direnci özellikle GS'de vankomisin kullanımının artmasına sebep olmuştur. Literatürde 2010 yılına kadar vankomisin direnci saptanmamıştır. Ancak 2010 yılından sonra az da olsa düşük derecelerde vankomisin dirençleri bildirilmeye başlanmıştır. 2013 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada vankomisin direnci ES'te %7, GS'de %10 tespit edilmiştir (29). Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının 2011'deki çalışmasında KNS ve GBS'de vankomisine direnç yok iken, *S. aureus*'a karşı %1 direnç saptanmıştır (30). Aynı çalışmada *S. aureus*'da penisilin direnci %94, ampisilin direnci %72'dir. Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında ise *S. aureus* için bu oranlar %94.2 ve %82 olmakla birlikte teikoplanin direnci %3.3; vankomisin direnci ise %0'dır (31). Çalışmamızda KNS'lerde 2014 yılında penisilin ve ampisilin direncinde azalma olurken, glikopeptidlere karşı dirençte artış gözlemlendi. Kliniğimizde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının akılcı antibiyotik kullanımına yönlendirilmesi gerektiği düşünüldü. Çalışmamızda GBS ve *Enterococcus* suşları tüm antibiyotiklere duyarlı idi. *K. pneumoniae* için Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında ampisilin, gentamisin ve amikasin dirençleri sırası ile %92, %92, %0 bulunmuştur (31). Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oranlar %80, %20, %20 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda *K. pneumoniae* suşlarında 2013 ve 2014 yıllarında direnç oranları sırası ile ampisilin için %100, %100; gentamisin için %87.5, %50; amikasin için %57.5, %50

saptandı. Sağlam ve arkadaşlarının çalışması gibi ülkemizdeki birçok çalışmada gram-negatif etkenlerde karbapenem direnci görülmezken Mısır'da 2015 yılında yapılmış bir çalışmada bu oran %23.8 bulunmuştur (32,33). Çalışmamızda 2013 yılında meropenem direnci %35.7 iken, 2014 yılında bu ajanlara karşı direnç saptanmadı. Çalışmamızda tüm gram-negatiflerde 2014 yılında gentamisin, meropenem, piperasilin ve siprofloksasin direncinde azalma olurken, amikasin direncinde artış görülmüştür. Amikasin direncindeki artışın virülans değişikliği ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak sepsis tedavi yönetiminde asepsi-antisepsi kurallarına uyulması kadar hastanın kliniğinin ve kültür sonuçlarının yakın takibi, etkene özgü mümkün olduğu kadar dar spektrumlu antibiyotik kullanımı direnç oranlarını azaltacaktır. Her YYBÜ'nün belirli aralıklarla sepsiste sık görülen etkenleri ve antibiyotik direnç durumunu gözden geçirmesi ve elde edilecek sonuçlar ile uygun tedavi yöntemlerini geliştirmesi gerekmektedir.

Etik Komite Onayı: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı (Tarih 30.09.2014, sayı: 71522473/050.01.04/92).

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı yazılı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Edwards MS. Postnatal bacterial infectious. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant. 9th ed. St Louis, Missouri: Elsevier Mosby, 2011:793-829.
2. Satar M, Arisoy AE. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi İzlem Rehberi 2018 Güncellemesi. Türk Neonatoloji Derneği (TND) 2018:6-24.
3. Wattal C, Oberoi JK. Neonatal sepsis. Indian J Pediatr 2011;78:473-4.
4. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. Pediatr Infect Dis J 2009;28:3-9.
5. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. PLoS Med 2010;7:e1000213.
6. Ganatra HA, Stoll BJ, Zaidi AK. International perspective on early-onset neonatal sepsis. Clin Perinatol 2010;37:501-23.
7. Annagür A, Örs R. Yenidoğan sepsisi. Selçuk Pediatri 2013;1:1-11.
8. Cengiz AB. Yenidoğan sepsisinde değerlendirme ve yönetim. Güncel Pediatri 2007;5:126-31.
9. Kasis C, Rangaraj G, Jiang Y, Hachem RY, Raad I. Differentiating culture samples representing coagulase-negative staphylococcal bacteremia from those representing contamination by the use of time-to-positivity and quantitative blood culture methods. J Clin Microbiol 2009;47:3255-60.

10. *The State of the World's Children. Maternal and Newborn Health, UNICEF 2009.*
11. Yalaz M, Cetin H, Akisu M, Aydemir S, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Pediatr* 2006;48:13-8.
12. Ovalı F. Bakteriyel enfeksiyonlar. Dağoğlu T, Ovalı F. Neonatoloji. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:765-810.
13. Leonard EG, Dobbs K. Postnatal bacterial infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Maryin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 10th ed. St. Louis: Elsevier Mosby Inc, 2015:734-50.
14. Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM. Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:586076.
15. Björkqvist M, Liljedahl M, Zimmermann J, Schollin J, Soderquist B. Colonization pattern of coagulase-negative staphylococci in preterm neonates and the relation to bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1085-93.
16. Sidhu SK, Malhotra S, Devi P, Tuli AK. Significance of coagulase negative Staphylococcus from blood cultures: persisting problems and partial progress in resource constrained settings. *Iran J Microbiol* 2016;8:366-71.
17. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (19th ed). Philadelphia: Saunders, 2011:629-47.
18. Turkish Neonatal Society; Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr* 2010;52:50-7.
19. Özkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Celebi S, Hacimustafaoglu M. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: Coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen. *Pediatr Int* 2014;56:60-6.
20. Kara H, Ertuğrul S, Gündoğuş N, Akpolat N, Özmen Ö. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki kültür ile kanıtlanmış sepsisli hastaların değerlendirilmesi An evaluation of patients with culture-proven sepsis in a neonatal intensive care unit. *Dicle Med J* 2015;42:355-60.
21. Mutlu M, Aslan Y, Saygın B, Yılmaz G, Bayramoğlu G, Köksal I. Neonatal sepsis caused by gram-negative bacteria in a neonatal intensive care unit: a six years analysis. *HK J Paediatr (New Series)* 2011;16:253-7.
22. Polin RA, Hoovena TA. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. *Early Hum Dev* 2014;(90 Suppl 1):S4-6.
23. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby, 2004:545-61.
24. Kaynak Türkmen M, Telli M, Erişen S, Güzünler M, Eyigör M. Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;11:15-20.
25. Fakhratova D. Yenidoğan sepsisinde antibiyotik direnci altı (2002-2007). Yıllık Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deneyimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2010.
26. Sharma P, Kaur P, Aggarwal A. Staphylococcus aureus- the predominant pathogen in the neonatal ICU of a tertiary care hospital in Amritsar, India. *J Clin Diagn Res* 2013;7:66-9.
27. Parlak E, Kahveci H, Köksal Alay H. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki hastane enfeksiyonları. *Güncel Pediatri* 2014;1:1-8.
28. Jyothi P, Basavaraj MC, Basavaraj PV. Bacteriological profile of neonatal septicemia and antibiotic susceptibility pattern of the isolates. *J Nat Sci Biol Med* 2013;4:306-9.
29. Li Z, Xiao Z, Li Z, Zhong Q, Zhang Y, Xu F. 116 cases of neonatal early-onset or late-onset sepsis: a single center retrospective analysis on pathogenic bacteria species distribution and antimicrobial susceptibility. *Int J Clin Med* 2013;6:693-9.
30. Kavuncuoğlu S, Kazancı S, Yıldız H, Aldemir E, Türel Ö, Ramoğlu M. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan kültür pozitif sepsisli olguların sıklık, etyolojik faktörler, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik direnci yönünden incelenmesi. *JOPP Derg* 2011;3:129-38.
31. Özdemir AA, Elgörmüş Y. Retrospective evaluation of the cases with neonatal sepsis and antibiotic resistance of the causing microorganisms. *SETB* 2016;50:319-24.
32. Sağlam D, Erçal BD, Yağmur G, Öz HT, Akın MA, Berk E. Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı. *Abant Med J* 2015;4:255-60.
33. Shehab El-Din EM, El-Sokkary MM, Bassiouny MR, Hassan R. Epidemiology of neonatal sepsis and implicated pathogens: a study from Egypt. *Biomed Res Int* 2015;2015:509484.