



Yenidoğan Sepsis Epidemiyolojisi: Etken Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Epidemiology of Sepsis in Neonates: Microbiological Profile and Antibiotic Susceptibility

Esin Aldemir¹(ID), Sultan Kavuncuoğlu¹(ID), Özden Türel²(ID)

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Aldemir E, Kavuncuoğlu S, Türel Ö. Yenidoğan sepsis epidemiyolojisi: etken dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. J Pediatr Inf 2019;13(4):199-205.

Öz

Giriş: Sepsiste, lokal epidemiyolojinin bilinmesi ve ampirik tedavide etken olabilecek mikroorganizmaların kapsanması amacıyla devamlı sürveyans önemlidir. Bu çalışmada bir merkezde, sepsisli yenidoğanların özelliklerinin ve etken mikroorganizmaların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışma Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YDYBÜ) Düzey I-III'te bir yılda (1 Ocak 2010-31 Aralık 2010) yatırılan yenidoğanları kapsamaktadır. Risk faktörlerinin belirlenebilmesi için sepsis tanısı alan yenidoğanların özellikleri sepsis olmayanlar ile karşılaştırıldı. 2010 yılında sepsise neden olan etkenlerin dağılımı ve antibiyotik dirençleri önceki yıllar ile karşılaştırıldı.

Bulgular: YDYBÜ'de tedavi edilen 4703 hastanın 292 (%6.2)'si kültürle ispatlanmış sepsis [96 erken sepsis (EOS), 196 geç sepsis (LOS)] tanısı aldı. Ortalama doğum ağırlığı 2304 ± 1066.9 g (640-5250 g) ve ortalama gebelik haftası 36 ± 4.2 hafta (24-40 hafta) idi. Enfeksiyon gelişimi preterm bebeklerde, term bebeklere kıyasla 4 kat daha fazla bulundu [OR, 3.96 (%95 GA, 3.10-5.06; p= 0.001)]. Santral venöz kateter varlığı, mekanik ventilasyon desteği, total parenteral beslenme ve hastanede uzun süreli yatış diğer risk faktörleri idi. EOS'da mortalite LOS'a göre daha yüksek bulundu (%19.8 ve %4.1, p= 0.001). Term bebeklerin kan kültürlerinde en sık üreyen patojen koagülaz-negatif stafyokok (KNS)'tu. Pretermelerde gram-negatif bakteriler (GNB) [*Klebsiella pneumoniae* %18.4 ve diğer gram-negatifler %27] term bebeklere göre daha sık olarak etken olmuştur. Gram-pozitif bakterilerde penisilin ve ampisilin direnci yüksekti. GNB'lerde ampisilin, gentamisin, sefotaksim ve karbapenem direnci sırasıyla %63, %36, %33 ve %7.5 bulundu.

Abstract

Objective: Continuous surveillance is important to be informed on local epidemiology and cover organisms likely to cause sepsis in empirical therapy. We aimed to determine the characteristics of neonates with sepsis and etiological organisms in a single center.

Material and Methods: This retrospective study included neonates admitted at level I-III units (NICU) in Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital during a one-year period (January 1st, 2010 to December 31st, 2010). The characteristics of neonates diagnosed as sepsis were compared to those without sepsis in order to determine risk factors. The distribution and resistance pattern of pathogens causing sepsis during 2010 were identified and compared with those of the previous years.

Results: Among the 4703 patients treated in our NICU, 292 (6.2%) were diagnosed as culture proven sepsis [96 early-onset sepsis (EOS), 196 late-onset sepsis (LOS)]. Mean birth weight was 2304 ± 1066.9 g (640-5250 g) and mean gestational age was 36 ± 4.2 weeks (24-40 weeks). Preterm babies were infected four times more frequently than babies born at term [(OR, 3.96 (95% CI, 3.10-5.06, p= 0.001)]. Presence of central venous catheter, ventilation support, total parenteral nutrition, and prolonged hospitalization were other risk factors for sepsis development. Mortality from EOS was higher than that from LOS (19.8% vs. 4.1%, p= 0.001). Coagulase negative staphylococci (CoNS) were the most commonly isolated pathogens in blood cultures of term neonates. Gram-negative bacilli [*Klebsiella pneumoniae* (18.4%), other GNB (27%)] were more common in preterm babies than term neonates. Resistance to penicillin and ampicillin were high in gram-positive bacteria. Ampicillin, gentamicin, cefotaxime, and carbapenem resistances in GNB were 63%, 36%, 33%, and 7.5%, respectively.

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Özden Türel

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
İstanbul-Türkiye

E-mail: barisbulent98@yahoo.com

Geliş Tarihi: 12.12.2018

Kabul Tarihi: 19.08.2019

Sonuç: Prematürite sepsis gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. 1997, 2005, 2007 ve 2010 yıllarının tümünde KoNS en sık etken olarak görülmektedir. GNB'lerin kısmi oranı preterm bebeklerde önemli yer tutmaktadır. Gram-negatif bakterilerde karbapenem direnci dikkate değerdir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, prematürite, erken sepsis, geç sepsis, antibiyotik direnci

Giriş

Sepsis, dünya çapında yenidoğan ölümlerinin üçüncü en yaygın sebebinin oluşturmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), her yıl 4 milyon yenidoğanın öldüğünü ve ölümlerin önde gelen sebebinin enfeksiyonlar olduğunu belirtmiştir (2). Yenidoğan enfeksiyonlarının insidansı hakkında bilgi sahibi olmak, önleyici ve müdahale edici stratejiler geliştirmek ve ülkeler içinde ve ülkeler arası karşılaştırma yapmak açısından önemlidir. Gelişmiş ülkelerde, yenidoğan sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1-10 arasındadır (3,4). Gelişmekte olan ülkelerde klinik sepsis olguları da eklendiğinde bu insidans 1000 doğumda 170'e kadar çıkabilmektedir (5,6).

Neonatal sepsise sebep olan organizmalar coğrafyaya göre değişkenlik gösterebilmektedir. Batı ülkelerinde, grup B streptokok (GBS), erken başlangıçlı sepsis (EOS)'in en yaygın sebebi olmakla birlikte koagülaz-negatif stafilkok (KNS) geç başlangıçlı sepsisler (LOS)'in %50'sini kapsamaktadır (3,4). Orta ve düşük gelirli ülkelerden toplum kökenli enfeksiyonlar hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. EOS'lerin çoğu *Klebsiella* spp., diğer gram-negatif enterik basiller ve *Staphylococcus aureus'* a bağlıdır. *S. aureus*, GBS, *Streptococcus pneumoniae*, tifoidal olmayan *Salmonella* spp. yedi günlükten daha büyük bebeklerdeki en sık saptanan patojenlerdir (5). Türkiye'den çok merkezli bir çalışma, kan kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmaların *Klebsiella* spp. (yedi merkez), *Serratia* spp. (üç merkez), ve KNS (üç merkez) olduğunu ortaya çıkarmıştır (6).

Bu çalışmanın amacı, İstanbul'da öncül bir yenidoğan ünitesinde mikrobiyolojik olarak doğrulanmış sepsisin insidansı ve risk faktörlerini değerlendirmektir. Ampirik tedavi seçiminde yardımcı olması için önceki yıllardaki yenidoğan sepsis etkenleri ve direnç dağılımı ile bu çalışmada elde edilenler karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Hastalar

Hastanemiz bir sevk merkezi olup yılda 17-19 bin bebek doğmakta ve 4500-5000 yenidoğan neonatoloji I-III seviyesi ünitelerinde tedavi olmaktadır. Hem merkezimizde doğan hem de başka bir hastanede doğup merkezimize sevk edilen klinik sepsis tanısı alan ve en az bir kan kültüründe anlamlı üreme olan yenidoğanlar bu çalışmaya dahil edildi. Veriler 1 Ocak 2010'dan 31 Aralık 2010 tarihine kadar toplandı. Cinsiyet, doğum ağırlığı, erken membran rüptürü (PROM) varlığı,

Conclusion: Prematurity is a major risk factor for sepsis. During the years of 1997, 2005, 2007, and 2010, CoNS remained the most frequent pathogen. The relative proportion of gram-negative bacilli is substantial in preterm babies. Carbapenem resistance in GNB is worth consideration.

Keywords: Neonate, prematurity, early-onset sepsis, late-onset sepsis, antibiotic resistance

kateter yerleştirilip yerleştirilmediği, ventilatör desteği alıp almadığı, kan değişimi yapıp yapılmadığı, evde doğum öyküsü ve hastanede yatış süresi not edildi. Sepsis gelişimi için risk faktörleri analiz edildi.

Tanımlar

Klinik sepsis tanımında Töllner sepsis skoru kullanıldı (7). Toksik görünüm varlığı veya sepsis şüphesi için yüksek klinik indeks, $> 38.5^{\circ}\text{C}$ veya $< 36.0^{\circ}\text{C}$ 'lik tek bir koltukaltı ateş ölçümü veya ardışık 38.1°C veya daha yüksek koltukaltı ateş ölçümü, elle hissedilmeyen ya da zayıf nabız, net bir nörolojik sebebi olmayan nöbetler veya dolgun fontanel, deride ve mukozada sklerem, peteşi veya siyanoz, hipotoni, bradikardi, apne, hepatomegali, solunum sıkıntısı, lökosit sayısının $< 5000/\text{mm}^3$ veya $> 25.000/\text{mm}^3$ olması, trombositopeni ($< 100.000/\text{mm}^3$) ve metabolik asidoz sepsis özellikleri olarak kabul edildi (8). Yenidoğan sepsisi, doğumdan sonraki ilk hafta içinde geliştiyse EOS, ilk haftadan sonraki yenidoğan döneminde ortaya çıktıysa LOS olarak adlandırıldı. Prematür doğum, gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşen doğum olarak tanımlandı (9). Erken membran rüptürü (PROM) uterus kontraksiyonlarının başlamasından önce meydana gelen membran rüptürlerine işaret etti (10). Preterm PROM (PPROM), 37+0 haftadan önceki PROM olarak tanımlandı. Pnömoni, görüntüleme, klinik ve laboratuvar kriterlerin birlikteliği ile tanımlandı (11).

Mikrobiyolojik Yöntemler

Kan örnekleri yedi güne kadar Bactec 9240 sistemine (Becton Dickinson, ABD) inkübe edildi. İzole edilen mikroorganizmalar API 20 NE sistemi ile (bioMerieux, Fransa) tanımlandı. Organizmaların antimikrobiyal ajanlara duyarlılığı Mueller-Hinton agarda Kirby-Bauer disk-difüzyon yöntemi ile Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) rehberine göre yapıldı.

İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar aritmetik ortalama ve standart sapma ile analiz edildi. SPSS 16 programı (IBM, Chicago, ABD) istatistiksel analiz için kullanıldı.

Çalışma, yerel Etik Kurul tarafından onaylandı.

Bulgular

Demografik Özellikler

Ocak 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında, 4703 yenidoğan çeşitli sebepler ile hastaneye yatırıldı. Bu yenidoğanların içe-

risinde 292 hasta (%61.6'sı erkek) sepsis tanısı aldı. Ortalama (SS) doğum kilosu 2304 (1066.9) g (aralık 640-5250 g) ve ortalama (SS) gebelik dönemi 36 (4.2) hafta (aralık: 24-40 hafta) idi. Bebeklerin %42.1'i normal spontan doğum ile dünyaya geldi.

Sepsis Gelişimiyle Bağlantılı Faktörler

Düşük gebelik haftası, santral venöz kateter varlığı ve mekanik ventilasyon uygulanması sepsis gelişimi için en önemli risk faktörleriydi. Annesinde genitoüriner kültür üremesi olan yenidoğanların %9.5'inde sepsis gelişti (Tablo 1). Sepsisli yenidoğanların %8.9'unda PPRM saptandı.

EOS ve LOS Karşılaştırması

Doksan altı EOS epizodu ve 196 LOS epizodu vardı. EOS'lu 68 (%70.8) hasta ve LOS'lu 112 (%57.1) hasta prematüreydi

($p < 0.05$). Pnömoni, LOS'lu hastalara kıyasla EOS'lu hastalarda daha sık görüldü (%10'a karşı %47.9, $p < 0.05$). Menenjit ise LOS'lu hastalarda EOS'lu hastalara oranla daha sıklıkla (%14'e karşı %2, $p < 0.05$) (Tablo 2).

Etyolojik Organizmalar

KNS (%49.8) en sık izole edilen patojendi. KNS'yi müteakip *K. pneumoniae* (%12.3), diğer gram-negatif bakteriler (GNB) (%19) (örn. *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Achromobacter xylosoxidans*, *S. aureus* (%9.5), GBS (%2.7) ve *Candida* spp. [*C. albicans* (%2), *C. parapsilosis* (%1.3)] tespit edildi. Maternal kültürlerde en sık tespit edilen organizmalar GBS ve *E. coli* idi. Preterm bebeklerde *K. pneumoniae* ve diğer GNB ilişkili sepsis (%18.4 ve %27) term bebeklere kıyasla (%3.8 ve %1.8) daha sıklıkla (Şekil 1,2).

Tablo 1. Sepsis gelişimi için risk faktörleri

| Özellik | Sepsis pozitif | Sepsis negatif | p | OR (%95 GA) |
|---|----------------|----------------|-----------------------------|---------------------|
| Hastaneye yatırılan yenidoğan sayısı | n= 292 | n= 4411 | | |
| Prematürite; n (%) | 180 (61.6) | 1273 (28.9) | ^a 0.001** | 3.962 (3.102-5.060) |
| GH > 32 hafta | 92 (31.5) | 921 (20.8) | ^a 0.001** | 2.503 (1.823-3.436) |
| GH < 32 hafta | 88 (30.1) | 352 (7.9) | | |
| Santral venöz kateter | 73 (25.0) | 308 (7.0) | ^a 0.001** | 4.440 (3.326-5.929) |
| Kan değişimi; n (%) | 8 (2.7) | 35 (0.8) | ^b 0.004** | 3.522 (1.619-7.663) |
| Mekanik ventilasyon; n (%) | 78 (26.7) | 368 (8.3) | ^a 0.001** | 4.004 (3.025-5.300) |
| Uzamış hastanede kalış (> 14 gün); n (%) | 144 (49.3) | 684 (15.5) | ^a 0.001** | 5.302 (4.156-6.763) |
| PROM; n (%) | 30 (10.2) | 352 (7.9) | ^a 0.165 | 1.320 (0.891-1.956) |
| TPB; n (%) | 165 (56.5) | 1303 (29.5) | ^a 0.001** | 3.099 (2.437-3.940) |
| Evde doğum; n (%) | 5 (1.7) | 44 (1.0) | ^b 0.228 | 1.729 (0.680-4.394) |
| Maternal kolonizasyon (PROM dışında); n (%) | 6 (2.1) | 58 (1.3) | ^b 0.289 | 1.575 (0.674-3.680) |

GH: Gebelik haftası, PROM: Prematüre membran rüptürü, TPB: Total parenteral beslenme, OR: Odds oranı.
^aPearson ki-kare testi, ^bFisher's Exact testi, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Tablo 2. Erken başlangıçlı sepsis (EOS) ve geç başlangıçlı sepsis (LOS) hastalarının karşılaştırmalı özellikleri

| Özellik | EOS (n= 96) n (%) | LOS (n= 196) n (%) | p |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------|
| Prematürite | 68 (70.8) | 112 (57.1) | ^a 0.024* |
| Erken membran rüptürü | 18 (18.8) | 12 (6.1) | ^a 0.001** |
| Uzamış hastanede kalış (> 14 gün) | 48 (50.0) | 96 (49.0) | ^a 0.870 |
| Mekanik ventilasyon | 21 (21.9) | 57 (29.1) | ^a 0.191 |
| Santral venöz kateter | 16 (16.7) | 35 (17.9) | ^a 0.801 |
| Total parenteral beslenme | 57 (59.4) | 108 (55.1) | ^a 0.489 |
| Evde septik doğum | 4 (4.2) | 1 (0.5) | ^b 0.042* |
| Kan değişimi | 6 (6.3) | 2 (1.0) | ^b 0.017* |
| Menenjit | 2 (2.1) | 28 (14.3) | ^a 0.001** |
| Pnömoni | 46 (47.9) | 20 (10.2) | ^a 0.001** |
| Mortalite | 19 (19.8) | 8 (4.1) | ^a 0.001** |

^aPearson ki-kare testi, ^bFisher's Exact test, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Antibiyotiklere Duyarlılık Dağılımı

Gram-pozitif bakteriler (GPB): Gram-pozitif bakterilerde penisilin ve ampisilin direnci yüksekti (sırasıyla %96 ve %76.5). GPB'lerde vankomisin direnci %6 bulundu (dirençli izolatların tümü *Enterococcus* spp. idi) (Şekil 3).

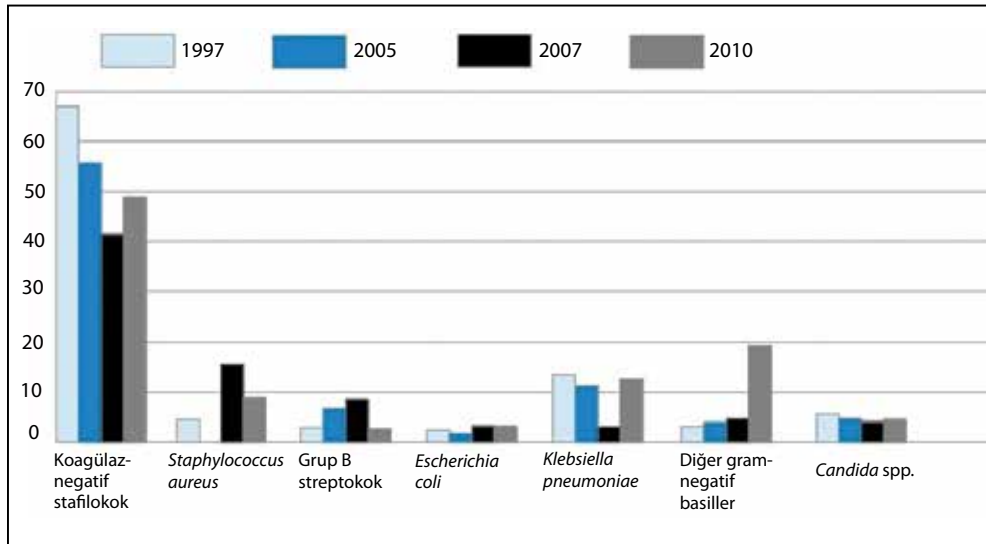
Gram-negatif bakteriler (GNB): GNB'de ampisilin, gentamisin, sefotaksim ve karbapenem dirençleri sırasıyla %63, %36, %33 ve %7.5 idi (Şekil 4).

Mortalite

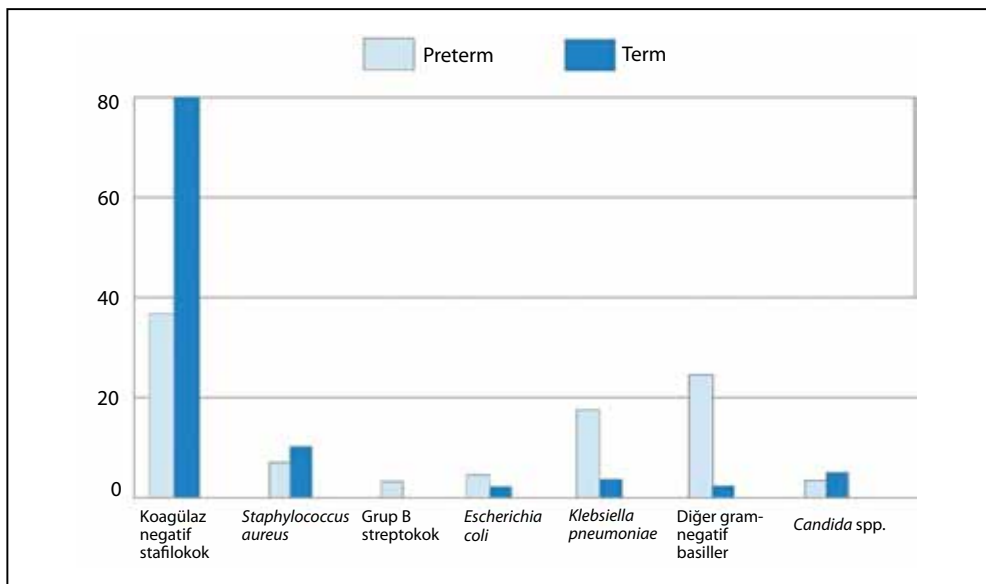
Mortalite (doğrudan ya da dolaylı olarak sepsise bağlı) oranı EOS'da %19.8 ve LOS'da %4.1 bulundu. Prematüre bebeklerde mortalite term bebeklere göre daha yüksekti (%12.8'e karşı %3.4, $p < 0.05$).

Tartışma

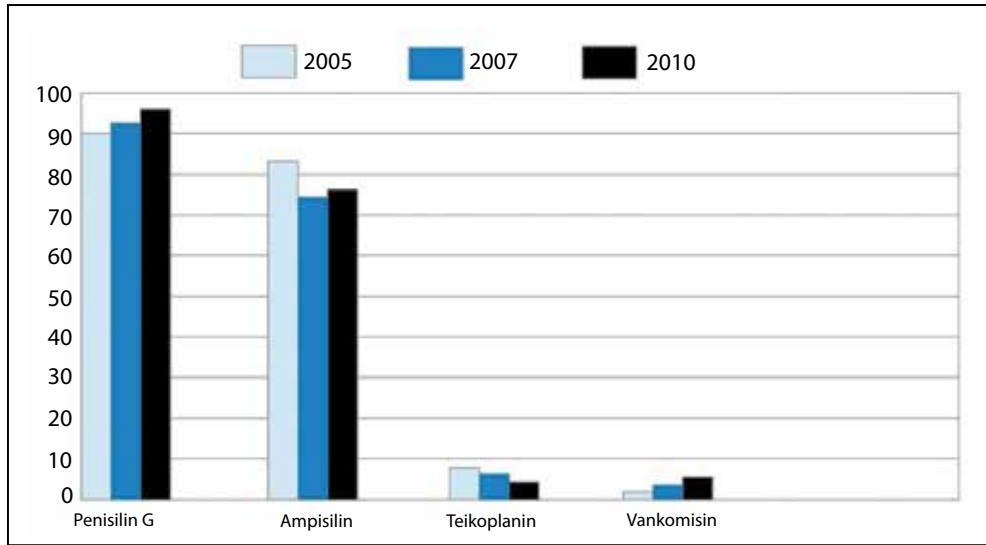
Neonatolojideki gelişmeler sayesinde riskli yenidoğanların sağkalım oranları yükselmiştir. Buna rağmen doğumdan itibaren uygulanan destekleyici tedaviler ve invaziv müdahaleler yenidoğanda sepsis riski oluşturmaktadır (12-14). Gelişmiş ülkelerin çoğunda bireysel kurumlarda, bölgesel ve ulusal seviyede enfeksiyon oranlarını takip etmek amacıyla standardize, bilgisayarlı raporlama sistemleri kullanılmaktadır. Tam tersine gelişmekte olan ülkelerde ise enfeksiyon oranlarının güvenilirliği tanımlara, olgu tespitine, evren seçimine, kültür pratiğine ve mikrobiyoloji laboratuvarlarının imkanlarına dayanmaktadır (15). Yenidoğanlarda nozokomiyal enfeksiyon oranları yüksek gelirli ülkelerde 6-9 enfeksiyon/1000 hasta günü aralığında bildirilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran daha



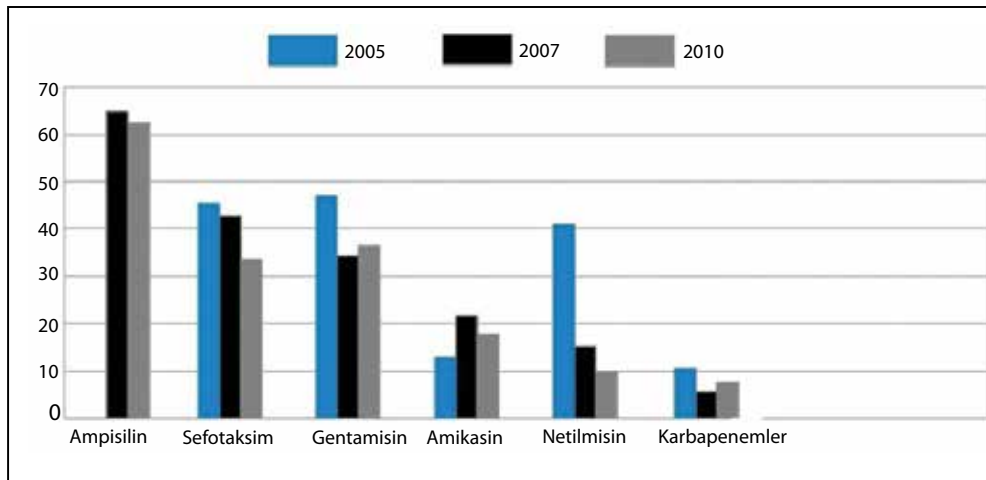
Şekil 1. Yıllara göre sepsisli yenidoğanların pozitif kan kültürlerinin mikrobiyolojik profilleri.



Şekil 2. Zamanında ve erken doğumlu sepsisli yenidoğanlarda sepsise sebep olan patojenlerin karşılaştırması.



Şekil 3. Gram-pozitif izolatlar arasında test edilmiş antimikrobiyal ajanlara karşılaştırmalı direnç yüzdesi.



Şekil 4. Gram-negatif izolatlar arasında test edilmiş antimikrobiyal ajanlara karşılaştırmalı direnç yüzdesi.

yüksektir (15-62 enfeksiyon/1000 hasta günü) (16,17). 2010 yılında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Ünitesinde kültür ile doğrulanmış sepsis sıklığı %6.2 idi. Önceki raporlar nozokomiyal sepsis insidansının Türkiye'de %2.1 ile %17 arasında olduğunu göstermiştir (6).

Düşük gebelik haftası, santral venöz kateter varlığı, mekanik ventilasyon ve uzamış hastanede kalış süresi bu çalışmada sepsis ile en sık bağlantılı bulunan faktörlerdi. Gestasyonel haftası 32 haftadan küçük olan 379 bebeğin 88 (%23)'ünde sepsis gelişti. Bangladeş'te, sepsisli yenidoğanlarda evde doğum sık bildirilen nedenlerdendir (%60). EOS ve prematüre doğum da siktir ve hastaların %7'sinde maternal enfeksiyon saptanmıştır (18). EOS'lu bir bebeğin aynı mikroorganizma ile kolonize olduğunun bilinmesi bakteremi öncesinde fetüsün mukozal membranlarının kolonize olduğunu göstermektedir. Eğer annenin doğum kanalı potansiyel olarak virülan organizmalar (örn. metisiline dirençli *S. aureus*, *Salmonella*, *Pseudomonas*) ile

kolonize ise doğum öncesinde kolonize olmuş bir bebek sepsis geliştirebilir. Çok yakın bir zamanda Esposito ve arkadaşları tarafından genetik farklılığın, prematüre bebeklerde, sepsise yatkınlık, hastalığın şiddeti ve bazı patojenlerle gelişebilecek enfeksiyon riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (19).

LOS'a sebep olan organizmalar EOS'a sebep olanlardan farklıdır. Ancak, Hindistan'dan yeni bir araştırma bu farklılığın giderek bulanıklaştığını göstermiştir (20). Bizim çalışmamızda yenidoğan sepsisinde en sık saptanan etken KNS (%49.8)'dir. 1997-2010 yılları arasında kan kültürlerinde en sık tanımlanan patojen KNS olmuştur. GBS, Türkiye'de önceden bildirilen çalışmalarda olduğu gibi, nadir bir etken olarak (%3) tespit edilmiştir (21). KNS, LOS ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları için bilinen bir patojen olmasının yanı sıra sıklıkla kontaminasyon olarak da kabul edilmektedir. Amerikan Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC), kan kültüründe üreyen deri kontaminantlarının (örn. KNS), farklı zamanlarda alınan iki veya daha

fazla kan kültüründe üreme olması ve hastada ateş, titreme, hipotansiyon gibi belirti ve bulgulardan en az birinin bulunması yanında bu bulguları ve pozitif laboratuvar sonuçlarını açıklayacak başka bir enfeksiyon odağının olmaması durumunda etken olarak kabul edilebileceğini belirtmektedir (22). Freeman ve arkadaşları, hekimlerin, çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) bir bebekte saptanan pozitif kan kültürünü, organizmaya bakmaksızın, gerçek enfeksiyon olarak değerlendirmeye yatkın olduklarını bildirmişlerdir (23). Maalesef, yenidoğanlarda alınan örneklerde kontaminasyon sıklığı ve *Staphylococcus epidermidis* üremesi durumunda etken olarak yorumlanması halen klinik yargıya dayanmaktadır (24).

Gelişmekte olan ülkelerde, *Klebsiella* spp., *E. coli* ve *S. aureus* doğumdan sonraki ilk bir hafta içerisinde en sık saptanan etkenler olarak bildirilmektedir (5). Yakın zamanda toplum kökenli sepsisli yenidoğanların incelendiği bir çalışmada, olası ya da kesin patojenler, 0-6 günlük yenidoğanların %10.6'sında (44/424) ve 7-59 günlük bebeklerin ise %10.9'unda (39/358) tespit edilmiştir. *S. aureus* en sık izole edilen etkindir (36/83, %43.4) ve bunu çeşitli GNB türleri (39/83, %46.9; *Acinetobacter* spp., *E. coli* ve *Klebsiella* spp.) takip etmiştir (25). Biz, 2010 yılında *Klebsiella* spp. ve *E. coli* dışı GNB sıklığında bir artış gözlemledik. Bu artış, daha önce başka bir raporda detaylıca bildirdiğimiz, *A. xylosoxidans* salgını ile kısmen açıklanabilir (26).

Gelişmekte olan ülkelerde çok ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu yenidoğan sepsis raporları artmaktadır (5,18,27). Küresel olarak gram-negatif enfeksiyonlarda ve ilaç direncinde artış görülmektedir. On çalışmanın derlendiği bir çalışmada *E. coli*'lerin %72'sinin ampisiline, %78'inin kotrimoksazole ve %19'unun üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olduğu gösterilmiştir (28). *Klebsiella* türleri neredeyse %100 oranında ampisiline, %45 oranında kotrimoksazole ve %66 oranında üçüncü kuşak sefalosporine dirençli bulunmuştur. Daha sonra Hindistan'dan bildirilen bir raporda EOS'a sebep olan GNB'lerde %80 oranında ampisilin, üçüncü kuşak sefalosporinler ve gentamisine karşı çoklu ilaç direnci olduğu ve bu çoklu ilaç dirençli organizmaların toplumda yaygın olarak dolaştığı bildirilmiştir (20). Hamer ve arkadaşları yenidoğanda bakteremi yapan izolatların yarısından fazlasının ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere; gram-negatif izolatların %44'ünün gentamisine dirençli olduğunu bildirmişlerdir (25). Dikkat edilmesi gereken bir nokta Afrika'da genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae*'lerin prevalansındaki artıştır. Yedi yüz on yedi kan dolaşımı enfeksiyonu içerisinde gram-negatif patojenler %65'lik bir oranla başta gelen etkenler olup bunları gram-pozitifler (%31) ve mantarlar (%4) izlemiştir (29). Giderek artan direnç profilleri ve oluşan antibiyotik direnç mekanizmaları göz önünde bulundurulduğunda çalışmamız Türkiye için bilgi sağlamak adına önemlidir. GNB'lerde ampisilin, gentamisin, sefotaksim ve karbapenem dirençleri sırasıyla

la %63, %36, %33 ve %7.5 bulunmuştur. 2010'da, 2005 yılına kıyasla, GNB'lerin gentamisin, sefotaksim ve karbapenemlere direnci azalmıştır. Bunda antibiyotiklerin akılcı kullanımı rol oynamış olabilir.

Sonuç

Özellikle term yenidoğanlarda ve LOS'ta KNS bakteremisi en sık saptanan sepsis nedenidir. Gram-negatif bakterilerin izafi oranı preterm bebeklerde önemli ölçüdedir. 2010 yılında *Klebsiella* spp. ve *E. coli* dışı gram-negatif basillerin yüzdesinde gözlenen artış göz önünde bulundurulması ve takip edilmesi gereken bir durumdur.

Etik Komite Onayı: Çalışma, yerel Etik Kurul tarafından onaylandı.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - EA, SK; Tasarım - OT; Denetleme - SK; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - EA, OT; Analiz - OT; Kaynak Taraması - OT; Makale Yazımı - OT, SK; Eleştirel İnceleme - Tüm yazarlar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Kaynaklar

1. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010;375:1969-87. [CrossRef]
2. World Health Statistics 2012. Available: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/. Accessed on December 06, 2018. [CrossRef]
3. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIn surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2011;96:F9-14. [CrossRef]
4. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics* 2011;127:817-26. [CrossRef]
5. Zaidi AKM, Thaver D, Ali AS, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:S10-8. [CrossRef]
6. Turkish Neonatal Society, Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of health care workers. *Turk J Pediatr* 2010;2:50-7. [CrossRef]
7. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Clinical studies and sepsis score. Eur J Pediatr* 1982;138:331-7. [CrossRef]
8. Rosenberg RE, Ahmed AS, Saha SK, Chowdhury MA, Ahmed S, Law PA, et al. Nosocomial sepsis risk score for preterm infants in low-resource settings. *J Trop Pediatr* 2010;56:82-9. [CrossRef]
9. Ballard JL, Khoury JC, Weding K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:541-54. [CrossRef]

10. Herbst A, Källén K. Time between membrane rupture and septicemia, in term neonates. *Obstet Gynecol* 2007;110:612-8. [\[CrossRef\]](#)
11. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. Available: http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInf-Def_current.pdf. Accessed on 27th July 2015. [\[CrossRef\]](#)
12. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis, a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000;105:21-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Ohlin A. What is neonatal sepsis? *Acta Paediatr* 2011;100:7-8. [\[CrossRef\]](#)
14. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Reichman B, Lerner-Geva L; Israel Neonatal Network. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:38.e1-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:S3-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Posfay-Barbe KM, Pittet D. Health care-associated infections in neonates. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:228-34. [\[CrossRef\]](#)
17. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;377:228-41. [\[CrossRef\]](#)
18. Ahmed AS, Chowdhury MA, Hoque M, Darmstadt GL. Clinical and bacteriological profile of neonatal septicemia in a tertiary level pediatric hospital in Bangladesh. *Indian Paediatr* 2002;39:1034-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Esposito S, Zampiero A, Pugni L, Tabano S, Pelucchi C, Ghirardi B, et al. Genetic polymorphisms and sepsis in premature neonates. *PLoS One* 2014;9:e101248. [\[CrossRef\]](#)
20. Viswanathan R, Singh AK, Basu S, Chatterjee S, Sardar S, Isaacs D. Multi-drug resistant gram negative bacilli causing early neonatal sepsis in India. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F182-7. [\[CrossRef\]](#)
21. Gökalp A, Oğuz A, Bakici Z, Gültekin A, Toksoy H, Gürel M, et al. Neonatal group B streptococcal colonization and maternal urogenital or anorectal carriage. *Turk J Paediatr* 1988;30:17-23. [\[CrossRef\]](#)
22. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32. [\[CrossRef\]](#)
23. Freeman J, Platt R, Sidebottom DG, Leclair JM, Epstein MF, Goldmann DA. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in the changing neonatal intensive care unit population. Is there an epidemic? *JAMA* 1987;258:2548-52. [\[CrossRef\]](#)
24. Molyneux E, Gest A. Neonatal sepsis: an old issue needing new answers. *Lancet Infect Dis* 2015;15:503-5. [\[CrossRef\]](#)
25. Hamer DH, Darmstadt GL, Carlin JB, Zaidi AK, Yeboah-Antwi K, Saha SK, et al; Young Infants Clinical Signs Study Group. Etiology of bacteremia in young infants in six countries. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:e1-8. [\[CrossRef\]](#)
26. Türel O, Kavuncuoğlu S, Hosaf E, Özbek S, Aldemir E, Uygur T, et al. Bacteremia due to *Achromobacter xylosoxidans* in neonates: clinical features and outcome. *Braz J Infect Dis* 2013;7:450-4. [\[CrossRef\]](#)
27. Jyothi P, Basavaraj MC, Basavaraj PV. Bacteriological profile of neonatal septicemia and antibiotic susceptibility pattern of the isolates. *J Nat Sci Biol Med* 2014;4:306-9. [\[CrossRef\]](#)
28. Lubell Y, Ashley EA, Turner C, Turner P, White NJ. Susceptibility of community-acquired pathogens to antibiotics in Africa and Asia in neonates--an alarmingly short review. *Trop Med Int Health* 2011;16:145-51. [\[CrossRef\]](#)
29. Dramowski A, Madide A, Bekker A. Neonatal nosocomial bloodstream infections at a referral hospital in a middle-income country: burden, pathogens, antimicrobial resistance and mortality. *Paediatr Int Child Health* 2015;35:265-72. [\[CrossRef\]](#)