

## BİR YENİDOĞAN ÜNİTESİNDE HASTANE KAYNAKLI SEPSİSLERDE ETKEN MİKROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Çiğdem KUZUCU\*, Hande GÜLCAN\*\*, İsa ÜZÜM\*\*, Bengül DURMAZ\*

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

\*\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA

### ÖZET

*Hastane kaynaklı sepsis hastanede izlenen yenidoğanlar için en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Bu çalışmada hastane kaynaklı neonatal sepsislerde pozitif kan kültürleri ve antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Ocak 2002-Mart 2003 arasında 52 neonatal sepsis saptanmıştır. Koagülaz negatif stafilokoklar en yaygın mikroorganizma olarak bulunmuştur (% 40). Stafilokoklarda metisilin direnci % 54 olarak bulunmuştur.*

**Anahtar sözcükler:** antimikrobiyal duyarlılık, sepsis, yenidoğan

### SUMMARY

#### Positive Blood Cultures in Nosocomial Sepsis in a Newborn Unit and Antimicrobial Susceptibilities of Isolated Bacteria

*Nosocomial sepsis is a major cause of morbidity and mortality in hospitalized newborns. In this study, positive blood cultures and susceptibilities of isolated strains to antibiotics were evaluated in cases of nosocomial neonatal sepsis. Between January 2002 and March 2003, 52 neonatal sepsis cases were diagnosed. Coagulase negative staphylococci were the most common microorganism (40 %). Methicillin resistance was found to be 54% in staphylococci.*

**Key words:** antimicrobial susceptibility, newborn, sepsis

### GİRİŞ

Kan dolaşımı enfeksiyonları yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki kan dolaşımı enfeksiyonları hastanede kalış süresinin uzamasına bağlı olarak maliyette artışa neden oldukları gibi, mortaliteyi de anlamlı olarak artırırlar (2,6). Sepsis epizodlarının çoğu artmış antimikrobiyal dirençli mikroorganizmalara bağlı oluşur. Bu nedenle kan kültürleri klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında sıklıkla yapılan ve kritik olarak önemli testlerdir(1,12).

Bu çalışmada yenidoğan ünitemizdeki kültür pozitif hastane kaynaklı sepsis olgularında, empirik tedaviye yol göstermesi açısından etken mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik

duyarlılık profillerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak düzenlenen bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan ünitesinde Ocak 2002-Mart 2003 arasında doğan, ya da doğumu takiben aynı gün içinde hastanemize sevk edilen, taburcu olana kadar yenidoğan ünitesinde izlenen 616 yenidoğanda, klinik ve laboratuvar bulgularla kanıtlanmış 52 hastane kaynaklı sepsis epizoduna ait kan kültürleri ve izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Hastane kaynaklı sepsis Centers for Disease Control (CDC)'un hastane kaynaklı enfeksiyon tanı

**Yazışma adresi:** Çiğdem Kuzucu, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

Tel.: (0422) 341 06 60/4808

e-posta: ckuzucu@inonu.edu.tr

Alındığı tarih: 06.10.2003, revizyon kabulü: 19.12.2003

kriterlerine göre değerlendirilmiş<sup>(5)</sup>, en az iki kan kültüründe üreme olan olgular çalışmaya alınmıştır.

Mikroorganizmaların identifikasyonu klasik yöntemlerle ve *Enterobacteriaceae* için Sceptor (Becton Dickinson) otomatize identifikasyon sistemiyle yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kriterlerine göre Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle çalışılmıştır<sup>(9)</sup>.

## BULGULAR

Çalışma süresince yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen toplam 616 yenidoğanda 52 kültür pozitif hastane kaynaklı sepsis atağı tesbit edilmiştir. Bu olguların % 40'ı kız, % 60'ı erkekti. Hastane kaynaklı sepsis atağı saptanan olguların doğum ağırlıkları 850 gram ile 5000 gram arasında olup, ortalama 2351 gram; gestasyonel yaşları ise 26 ile 40 hafta arasında ve ortalama 36 hafta idi. Olguların % 63'ü başka bir merkezden hastanemize sevk edilmişti. Normal vajinal yolla doğum oranı % 54 olup, olguların beslenme şeklinin % 62'sini oral, % 21'ini nazogastrik beslenme oluşturmuştur. Hastanede kalış süreleri 1 ile 88 gün arasında, ortalama 23 gün olmuştur.

Olguların ikisinde iki ayrı sepsis epizodu tesbit edilmiştir. Bu olguların birinden izole edilen etkenler *Staphylococcus aureus* ile alfa hemolitik streptokok iken, diğerinden metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ile *Candida* izole edilmiştir. Sepsis gelişen bebeklerin % 9.6'sı kaybedilmiştir. En sık izole edilen etken koagülaz negatif stafilokok (KNS ) olmuştur (% 40). Etkenlerin dağılımı tablo1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Sepsis olgularından izole edilen mikroorganizmaların dağılımı.

Mikroorganizma	Sayı	%
Koagülaz negatif stafilokok	21	40
Enterobacteriaceae	10	19
S.aureus	7	
Streptococcus spp.	6	
Nonfermentatif Gram negatif çomak	5	
Candida spp.	3	
Toplam	52	

İzole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin 5'i *Klebsiella pneumoniae*, 1'i *Klebsiella oxytoca*, 3'ü *Escherichia coli* ve 1'i *Enterobacter cloacae* olarak isimlendirilmiştir. Nonfermentatif Gram negatif çomakların 3'ü *Stenotrophomonas maltophilia*, 1'i *Pseudomonas aeruginosa* ve diğeri ise *Pseudomonas* spp. olarak idantifiye edilmiştir. İzole edilen stafilokoklarda ve Gram negatif çomaklarda

antibiyotik direnci tablo 2 ve tablo 3'de gösterilmiştir. Stafilokoklarda metisilin direnci % 54 olarak saptanmıştır.

**Tablo 2:** Neonatal sepsis olgularından izole edilen stafilokok suşlarında antibiyotik direnci.

Bakteri (n)	ME n (%)	GN n (%)	CIP n (%)	DA n (%)	E n (%)	TEC n (%)	VA n
KNS (21)	13(62)	3(14)	2(10)	6(29)	10(48)	1(15)	0
S. aureus (7)	2	1	1	0	0	0	0

ME: Metisilin, GN: Gentamisin, CIP: Siprofloksasin, DA: Klindamisin, E: Eritromisin, TEC: Teikoplanin, VA: Vankomisin

**Tablo 3:** Neonatal sepsis olgularından izole edilen Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci (n).

Bakteri	GN	AK	CIP	ATM	CTX	CRO	IMP	CAZ
Enterobacteriaceae (10)	6	0	2	7	7	7	0	7
Nonfer. Gram neg. çomak (5)	3	3	0	4	4	3	3	3

GN: Gentamisin, AK: Amikasin, CIP: Siprofloksasin, ATM: Aztreonam, CTX: Sefotaksim, CRO: Seftriakson, IMP: İmipenem, CAZ: Seftazidim

*Enterobacteriaceae* türlerinin hepsi imipenem ve amikasine duyarlı bulunmuştur. Sefotaksim, seftazidim, aztreonam ve amoksisilin-klavulanik aside direnç % 70 olarak bulunmuş, nonfermentatif Gram negatif çomaklardan *Stenotrophomonas maltophilia* olan üç suş sadece siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol ve tikarsilin- klavulanik aside duyarlı olarak saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde invaziv girişimlerin sıklığına bağlı olarak hastane kaynaklı sepsis oranı artmaktadır<sup>(2)</sup>. Hastane kaynaklı infeksiyonlar hastanede kalış süresini ortalama 24 gün uzatmaktadır. Hastane kaynaklı infeksiyonların görülme sıklığındaki artış; mortalite oranlarında yükselme, hastanede kalış süresinde uzama ve sağlık harcamalarında artışla birlikte. Yenidoğan yoğun bakım üniteleri hastanede kalış maliyeti yönünden en pahalı olanlar arasındadır<sup>(6)</sup>. Çalışmamızda yenidoğan ünitesinde kalış süresi ortalama 23 gün olarak bulunmuştur.

Hastane infeksiyonlarının % 30'u sepsis (kanıtlanmış ve şüpheli) olarak tanımlanmıştır<sup>(2)</sup>. Neonatal sepsis hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde mortalitenin en büyük nedenidir. Neonatal sepsise neden olan mikroorganizmalar zaman içinde ve bölgeden bölgeye değişir, bu sonuç antibiyotik kullanımındaki değişikliklere bağlıdır<sup>(10)</sup>. 1960'lı yıllarda

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde neonatal sepsisin en büyük nedeni Gram negatif mikroorganizmalar iken, 1980 ve 1990'larda koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) en büyük grubu oluşturmuştur<sup>(10)</sup>. KNS'lar cilt ve mukozaların normal florasında bulunur ve preterm yenidoğanlarda hastane kaynaklı sepsisin en büyük nedenidirler<sup>(11)</sup>. Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların yaklaşık olarak 1/6'sında KNS bakteriyemisi gelişmekte, dirençli klonlar bebekler arasında yayılabilmekte, bu da hastanede kalış süresini, tedavi maliyetini ve mortaliteyi artırmaktadır<sup>(3,13,14)</sup>. Hastanede kalış süresinin uzaması KNS bakteriyemisi için major risk faktörü olarak bulunmuştur<sup>(14)</sup>. Çalışmamızda da sepsis ataklarından izole edilen mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu KNS'lar (% 40) oluşturmuştur. İkinci sıklıkla da *Enterobacteriaceae* ailesine ait Gram negatif bakteriler etken olmuştur.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon riski yüksektir ve aynı zamanda çok sayıda invaziv prosedür uygulanmaktadır. Pek çok konak faktörü ve yapılan işlemler sepsis riskini artırmaktadır. Düşük doğum ağırlığı, başka bir hastaneden nakil, entübasyon, doğum odasında kateterizasyon, trakeal, nazal veya nazofarengeal kanül, göbek ve periferik kateterler, nazogastrik tüp ve total parenteral beslenme sepsis için artmış risk faktörleri olarak bulunmuştur<sup>(4,7,8)</sup>. Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) bebeklerin oranı % 23, nazogastrik beslenme oranı % 21 olarak bulunmuştur. Olguların yarısından fazlası (% 63) başka bir merkezden hastanemize sevk edilmiştir. Olguların büyük çoğunluğunu term bebeklerin oluşturması nedeniyle bu oranlar beklenenden düşük bulunmuştur.

Sepsise neden olan mikroorganizmalarda çoğul antibiyotik direnci önemli bir problemdir. Uygun antibiyotik seçiminin yapılmayışı, antibiyotiklerin uygun endikasyonlarda kullanılmaması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın olarak seçilmesine bağlı olarak son 20 yıldır bu mikroorganizmalara karşı artmış çoğul antibiyotik direnci görülmektedir<sup>(10)</sup>. Metisilin direncinin doğru olarak saptanması durumu kritik olan yenidoğanlarda uygun antibiyotik seçiminde önemli rol oynar. İsrail'de yapılan bir çalışmada yenidoğan ünitesinde geç başlangıçlı sepsisin en sık koagülaz negatif stafilokoklara bağlı olduğu ve metisilin direncinin % 73 olduğu saptanmıştır<sup>(3)</sup>. Ege Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada sepsis etkeni olarak saptanan % 27 oranındaki KNS suşunun tamamında, *S.aureus* suşlarının ise % 72'sinde metisilin direnci bulunmuştur<sup>(15)</sup>. Çalışmamızda stafilokoklarda metisilin direnci % 54 gibi yüksek oranda saptanmıştır. Cordero ve ark.<sup>(4)</sup>, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde 12 yıllık süreçte kan dolaşımı infeksiyonlarını değerlendirmişler ve Gram negatif bakterilere bağlı geç başlangıçlı kan dolaşımı infeksiyonlarının üç kat arttığını ve yüksek oranda mortaliteyle sonuçlandığını, en sık *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *E.cloacae*'nin etken olduğunu

bildirmişlerdir. Çalışmamızda Gram negatif bakteri kaynaklı kan dolaşımı infeksiyonu oranı düşük bulunmakla birlikte, etkenlerin genellikle *E.coli* ve *Klebsiella* türleri olduğu ve üçüncü kuşak sefalosporinlere büyük oranda dirençli oldukları görülmüştür.

Sonuç olarak sepsis olgularında rasyonel tedavi stratejilerinin saptanabilmesi için kan kültürleri dikkatlice takip edilmeli, bakteriyel değişiklikler ve antimikrobiyal direnç profilleri periyodik olarak çıkarılmalı, buna göre ünitenin lokal tedavi protokolleri belirlenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Alfa M, Sanche S, Roman S, Fiola Y, Lenton P, Harding G: Continuous quality improvement for introduction of automated blood culture instrument, J Clin Microbiol 1995; 33:1185.
2. Auriti C, Maccallini A, Di Liso G, Di Ciommo V, Ronchetti MP, Orzalesi M: Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive care unit, J Hosp Infect 2002;53:25.
3. Bromiker R, Arad I, Peleg O, Preminger A, Engelhard D: Neonatal bacteremia: Patterns of antibiotic resistance, Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:767.
4. Cordero L, Sananes M, Ayers LW: Bloodstream infections in a neonatal intensive care unit: 12 years' experience with an antibiotic control program, Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:242.
5. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections, "Olmsted RN (ed): APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice" kitabında A 7-8, Mosby Co., St.Louis (1996).
6. Mahieu LM, Buitenweg N, Beuteis PH, De Dooy JJ: Additional hospital stay and charges due to hospital acquired infections in a neonatal intensive care unit, J Hosp Infect 2001;47:223.
7. Mahieu LM, De Muynck AO, Levent MM, De Dooy JJ, Goossens HJ, Van Reempts PJ: Risk factors for central vascular catheter associated bloodstream infections among patients in a neonatal intensive care unit, J Hosp Infect 2001;48:108.
8. Moro ML, De Toni A, Stolfi I, Carrieri MP, Braga M, Zunin C: Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units, Eur J Pediatr 1996;155:315.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 12th Informational Supplement M100-S12, NCCLS, Wayne (2002).
10. Rahman S, Hameed A, Roghani MT, Ullah Z: Multidrug resistant neonatal sepsis in Peshawar-Pakistan, Arch Dis Child Fetal Neonatal 2002;87:52.
11. Raimundo O, Heussler H, Bruhn JB et al: Molecular epidemiology of coagulase negative staphylococcal bacteremia in a newborn intensive care unit, J Hosp Infect 2002;51:33.
12. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP: Update on detection of bacteremia and fungemia, Clin Microbiol Rev 1997;10:444.

Ç Kuzucu ve ark

13. Silva GDI, Kantzanou M, Justice A et al: The ica operon and biofilm production in coagulase negative staphylococci associated with carriage and disease in a neonatal intensive care unit, J Clin Microbiol 2002; 40:382.
14. Vermont CL, Hartwig NG, Fleer A et al: Persistence of clones of coagulase negative staphylococci among premature neonates in neonatal intensive care units: Two center study of bacterial genotyping and patient risk factors, J Clin Microbiol 1998;36:2485.
15. Yalaz M, Arslanođlu S, Çetin H ve ark: Bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal sepsislerde pozitif kan kültürleri ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, Hastane İnfeksiyonları Kongresi, Poster 032, Ankara (2002).