

# Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde *Klebsiella pneumoniae* sepsisin risk faktörleri, laboratuvar bulguları, mortalite oranları ve zaman içindeki antibiyotik dirençlerinin araştırılması

The investigation of risk factors, laboratory findings, mortality rates and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* sepsis in neonatal intensive care unit

Hüseyin GÜMÜŞ<sup>1</sup> , Halil KAZANASMAZ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YYBÜ) gelişmeler yenidoğanların yaşam oranlarının artışı sağlamıştır. Bununla birlikte nazokomiyal enfeksiyonlarda da (NE) artış görülmektedir. Bu çalışmada, hastanemiz YYBÜ'deki *Klebsiella pneumoniae* bağlı neonatal sepsisteki predispozan faktörleri, bu olguların klinik ve laboratuvar özelliklerini, mortalite oranlarını ve antibiyotik dirençlerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: 2015-2017 yılları arasında, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak izlenmiş olan ve kanıtlanmış *K. pneumoniae* sepsisi tanısı alan olgular incelendi. Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri ile mikrobiyolojik sonuçları kaydedildi.

Bulgular: *K. pneumoniae* sepsisi tespit edilen 59 kan kültür örneğinin 55'i (%93,2) geç başlangıçlı neonatal sepsis (GNS) ve 4'ü (%6,8) erken başlangıçlı neonatal sepsis (ENS) idi. Çalışmaya alınan 59 olgunun 25'i (%42,4) kız, 34'ü (%57,6) erkekti. Olguların 47'si (%79,7) preterm doğmuştu. Hastaların primer en sık tanıları preterm ve respiratuar distres sendromu olup (n:47, %79,7), sık görülen ek patolojileri ise preterm + nekrotizan enterokolit (n:9, %15,3), intrakraniyal kanama+hidrosefali (n:5,%8,5), omfalosel veya gastrosizis (n:7,%11,9), intestinal atrezi (n:4,%6,8), ciddi konjenital kalp hastalığı (n:1, %1,7) idi. Olguların 23'ünde (%39) ek patoloji yoktu. Bakteriyemi gelişmeden önce, olguların 53'üne (%89,8) ikiden fazla invaziv girişim uygulanmıştı. *K. pneumoniae* enfeksiyonuna bağlı mortalite oranının %30,5 olduğu saptandı. *K. pneumoniae* karşı en etkili antibiyotikler: Kolistin (%87), Meropenem (%50,8) ve Siprofloksasin (%44,1) idi. Direnç oranları: Piperasiline karşı %86, Seftazidime karşı %85, Seftriaksona karşı %91, Sefaperozona karşı ise %95 olduğu tespit edildi. *K. pneumoniae* %67,8'i Gentamisine dirençli, yaklaşık %68'i ise Amikasin ve Trimetoprim-Sulfametoksazole dirençliydi.

Sonuç: Neonatal sepsis ile ilişkili *Klebsiella* enfeksiyonlarına, başlıca *K. pneumoniae* neden olmaktadır. Düşük doğum ağırlığı, erken gebelik haftalarında doğum, invaziv girişimler ve altta yatan ciddi hastalıklar yenidoğanda *Klebsiella* enfeksiyonlarına zemin oluşturmaktadır. Günümüzde çoklu ilaç direnci önemli bir sorun olmaktadır. Mortalite, sepsis ile beraber altta yatan primer hastalık ile ilişkilidir.

**Anahtar Kelimeler:** Neonatal sepsis, Kan kültürü, Mortalite, *Klebsiella*

**Abstract**

**Background:** The developments in neonatal intensive care units (NICUs) have led to an increase in the survival rate of newborns. However, there is also an increase in nosocomial infections (NE). In this study, we aimed to investigate the predisposing factors in the neonatal sepsis due to *Klebsiella* strains in the NICU, clinical and laboratory features, mortality rates and antibiotic resistance of these cases.

**Material and Methods:** The patients hospitalized in the neonatal intensive care unit were within 2015-2017 years. They were proven sepsis cases due to *Klebsiella pneumoniae* and retrospectively analyzed. Demographic, laboratory and clinical features and microbiological results of the patients were recorded.

**Results:** Of the 59 blood culture samples with *K. pneumoniae* sepsis, 55 (93.2%) had late-onset neonatal sepsis (LNS) and 4 (6.8%) had early-onset neonatal sepsis (ENS). 47 (79.7%) of the cases were preterm. The primary diagnoses of the patients were preterm and respiratory distress syndrome (n: 47, 79.7%), common pathologies include preterm + necrotizing enterocolitis (n: 9, 15.3%), intracranial hemorrhage + hydrocephalus (n: 5, 8.5%), omfalocel or gastroschisis (n: 7, 11.9%), intestinal atresia (n: 4, 6.8%), severe congenital heart disease (n: 1, 1.7%). More than two invasive procedures were performed in 53 (89.8%) cases before bacteremia developed. The most effective antibiotics against *K. pneumoniae* strains were colistin (87.3%), meropenem (51.7%) and ciprofloxacin (49.1%). The mortality rate of *K. pneumoniae* infection was found to be 30%. Resistance rates were 86% against piperacillin, 85% against ceftazidime, 91% against ceftriaxone and 95% against cefeprozone. The percentages of *Klebsiella* strains resistant to gentamycin, were 67.8% and 68% to both amikacin and trimethoprim-sulfamethoxazole.

**Conclusion:** *Klebsiella* infections associated with health care are mainly caused by *K. pneumoniae*. Low birth weight, birth at early gestational weeks, invasive procedures and underlying serious diseases predispose to *Klebsiella* infections in the newborn. Today, multidrug resistance is a major problem. Mortality is associated with sepsis and underlying primary disease.

**Keywords:** Neonatal sepsis, Blood culture, Mortality, *Klebsiella*

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Hüseyin GÜMÜŞ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim  
Dalı, Osmanbey Kampüsü, Haliliye,  
Şanlıurfa, Türkiye

Tel: +90 (530) 637 65 20

E-mail:  
huseyingumus2163@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 30.10.2018

Kabul tarihi / Accepted: 23.11.2018

Bu çalışma 2008 Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay numarası: 14.09.2017 / 34403).

## Giriş

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kandan bir patojenin izole edildiği klinik bir sendromdur. Gelişmekte olan ülkelerde, Neonatal sepsisin nedenleri içinde, gram negatif bakteriler baskındır. Özellikle Klebsiella pneumoniae en sık görülen patojendir (1-3).

Son yıllarda, yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YYBÜ) tıbbi ve teknolojik gelişmeler, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) ve konjenital anomalili bebeklerin yaşam şanslarının artışı sağlanmıştır. Buna bağlı nazokomiyal enfeksiyonlar (NE) ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. NE düşük doğum ağırlığı, parenteral beslenme, mekanik ventilasyon uygulamaları, uzun süren hastane yatışları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immün sistemleri henüz maturasyonunu tamamlamamış yenidoğanlar ve özellikle pretermilerin enfeksiyonlara duyarlı olmasıyla ilişkili bulunmaktadır (4-7). NE etkeni, mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları her üniteye farklı olabilmekte ve zaman içinde değişebilmektedir. Bu nedenle bakteriyel flora ile ilgili surveyans ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları, sepsis nedeni olabilen mikroorganizmaları ve ampirik antibiyotik tedavi rejimlerini belirleme açısından önemlidir (8).

Bu çalışmanın amacı, hastanemiz YYBÜ'deki, son yıllarda, Klebsiella suşlarının sebep olduğu sepsis sıklığının, neonatal sepsisteki predispozan faktörlerinin, bu olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin, mortalite oranlarının ve antibiyotik dirençlerinin tespit edilerek şüpheli olgularda başlanacak olası ve etkili antibiyotik tedavisinin belirlenmesidir.

## Materyal ve Metod

Bu prospektif gözlemsel çalışma, 2015-2017 yıllarında, III. basamak yenidoğan yoğun bakım servisinde gerçekleştirildi. Çalışmaya, sepsis şüphesi olan olgulardan venöz kan kültür örneği alındı. Kan kültüründe üreme olmayan olgular, ilk kan kültüründe üreme olmasına karşın klinik ve laboratuvar bulguları sepsis tanısıyla uyumsuz olan kontaminasyondan şüphelenilen olgular (sepsis atağı sırasında > 10 mg/L C-reaktif proteinde (CRP) artış olmadığı ve 72 saat içinde antibiyotik tedavisinin geri çekildiği şekilde tanımlanmış olup bu olguların 2. kan kültürleri negatif olarak doğrulanmıştır.), fetal / neonatal alloimmün trombositopeni (FNAITP) veya maternal immüntrombositopenik purpura (ITP), yenidoğan trombositopenisi gibi diğer neonatal trombositopeni nedenleri olan yenidoğanlar, prematürel ve kan değişimi uygulanan olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Gram pozitif ve gram negatif olguların klinik ve hematolojik parametrelerini karşılaştırabilmek için kan kültüründe her iki grup bakteri türüne ait üremesi olan hastalar da çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Kan kültürü için, Bactec 9240 otomatik kültür sistemi (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) kullanıldı. Klebsiella suşları Phoenix Becton Dickinson sistemi (API NE system, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France; BD Phoenix system, Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ) aracılığıyla tanımlanarak antibiyotik hassasiyet profilleri için geleneksel hassasiyet panelleri (Becton Dickinson) kullanıldı. Antibiyotiklere karşı bakteri izolatlarının hassasiyeti, "Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü" rehberi kullanılarak rutin Kirby-Bauer disk difüzyon metodu (Mueller-Hinton agarında 20 saat boyunca 36°C de inküasyon) ile belirlendi (11).

## Kan Örneklerinin Alınması ve Analizleri

Kan kültürü örnekleri periferik venlerden uygun koşullar altında alındı. Toplam 2 ml alınan kan örneği bir adet aerobik ve bir adet anaerobik kan kültürü şişesine steril şartlar dikkate alınarak koyuldu. Kan sayımı için örnekler K2 EDTA'lı (potasyum-2 etilen diamin tetraasetik asit) tüpe alındı. Parametreler hematolojik analizatör Cell-Dyn Ruby (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) ile elde edildi. Platelet değerleri kan sayımından, CRP değerleri ise spektrofotometrik biyokimyasal analiz cihazı Architect C16000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) aracılığıyla elde edildi.

Platelet değeri <150x10<sup>9</sup>/L olanlar trombositopeni, ≥150x10<sup>9</sup>/L olanlar ise normal trombosit sayısı olarak tanımlandı (9). CRP değerleri ≥10 mg/dl olanlar yüksek düzey, <10 mg/dl olanlar ise orta-düşük düzey olmak üzere iki gruba ayrılıp değerlendirildi (10).

## Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde özetlendi. Sürekli değişkenlerin analizi, verilerin dağılımı ve homojenliği göz önünde bulundurularak Student-t testi ve Mann-Whitney U testinden uygun olanı kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi, p<0.05 olarak kabul edildi.

## Bulgular

2015-2017 yıllarında, kültür kanıtı 219 sepsis olgusunda en sık izole edilen etken 59 (%26,9) ile K. pneumoniae olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde: K. pneumoniae sepsisi tespit edilenlerin 34'ü erkek (% 57,6), 25'i kız (% 42,4) bebek olduğu görüldü (Tablo 1). Olgular, doğum haftalarına göre sınıflandırıldığında: % 20,3'ü ≤28 hafta, % 22'si 29-33 hafta, % 37,3'ü 34-37 hafta, % 20,3'ü ise 37 hafta üzeri olduğu görüldü (Tablo 1). Olgular, doğum ağırlıklarına göre incelendiğinde: %16,9'u ≤999 gr, % 15,3'ü 1000-1499 gr, % 39'u 1.500-2499 gr, % 28,8'i ise ≥2.500gr idi (Tablo 1).

YYBÜ'den gelen K. pneumoniae sepsisi tespit edilen 59 kan kültür örneğinin 55'i (%93,2) geç başlangıçlı neonatal sepsis (GNS) ve 4'ü (%6,8) erken başlangıçlı neonatal sepsis (ENS) idi. K. pneumoniae sepsisi tespit edilen yenidoğanların 36'sı (%61) ek patolojiye sahipti (Tablo 2). K. pneumoniae sepsisi tespit edilen yenidoğanların 43'ü (%72,9) mekanik ventilatör desteği aldığı, 8'i (%13,6) nazal continuous positive airway pressure (CPAP)'de takip edildiği görüldü.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

|                 |              | Olgu Sayısı(n) | Yüzde(%) |
|-----------------|--------------|----------------|----------|
| Cinsiyet        | Erkek        | 34             | 57,6     |
|                 | Kız          | 25             | 42,4     |
|                 | Total        | 59             | 100      |
| Gebelik Haftası | <28          | 12             | 20,3     |
|                 | 29-33        | 13             | 22       |
|                 | 34-37        | 22             | 37,3     |
|                 | >37          | 12             | 20,3     |
|                 | Total        | 59             | 100      |
| Doğum Aralığı   | <999 gr      | 10             | 16,9     |
|                 | 1000-1499 gr | 9              | 15,3     |
|                 | 1500-2499 gr | 23             | 39       |
|                 | >2500gr      | 17             | 28,8     |
|                 | Total        | 59             | 100      |

Tablo 2. Olguların ek hastalık ve patolojik bulguları

| Ek patolojiler          | Olgu Sayısı(n) | Yüzde(%) |
|-------------------------|----------------|----------|
| OMFALOSEL               | 4              | 6,8      |
| İKK+HİDROSEFALİ         | 5              | 8,5      |
| YOK                     | 23             | 39       |
| PREMATÜR+NEK            | 9              | 15,3     |
| PDA+VSD                 | 1              | 1,7      |
| DAB                     | 1              | 1,7      |
| GASTROŞİZİS             | 3              | 5,1      |
| IUGR                    | 1              | 1,7      |
| SARILIK FOTO GEREKTİREN | 1              | 1,7      |
| PNÖMOTORAKS             | 3              | 5,1      |
| İNTESTİNAL ATREZİ       | 4              | 6,8      |
| YARIK DAMAK             | 1              | 1,7      |
| İKTİYOZİS               | 1              | 1,7      |
| ASFİKSİ                 | 2              | 3,4      |
| Total                   | 59             | 100      |

K. pneumoniae sepsisi tespit edilen yenidoğanların mortalite oranlarına bakıldığında, 18'inde (% 30,5) mortalite geliştiği görüldü. Bunlardan 2'si >37 hafta, 9'u 34-37 hafta, 2'si 29-33 hafta ve 5'i <28 hafta olduğu tespit edildi. Kaybedilen bebeklerin 4'ünde omfalosel, 3'ünde gastroşizis, 2'sinde preterm + nekrotizan enterokolit, 2'sinde pnömotoraks, 1'inde intrakranyal kanama + hidrosefali, 1'inde intestinal atrezi ve 1'inde de yarık damak ve dudak olmak üzere toplam 14'ünde (%77,8) ek patoloji olduğu tespit edildi. Kaybedilen 18 olgunun 5'i aşırı preterm iken, diğer 11'i orta derecede preterm ve 2'si miad idi. İleri

derecede preterm olan bebeklerin tümünde RDS tablosu mevcuttu. Kaybedilen olguların 10'unda meropenem, 9'unda ise siprofloksasine dirençli Klebsiella suşları izole edilmişti.

K. pneumoniae sepsisli yenidoğanların beyaz kan hücresi, nötrofil, lenfosit, platelet ve CRP değerleri araştırıldığına: K. pneumoniae sepsisi tespit edilenlerin 50'sinde (%84,7) yüksek CRP, 33'ünde (% 55,9) trombositopeni olduğu görüldü. Ortalama beyaz kan hücresi, nötrofil ve lenfosit değerleri anlamlı olarak yüksekti. K. pneumoniae sepsisli mortalite gelişen ve mortalite gelişmeyen vakalar arasında CRP (Mann-Whitney U testi p=0,086), ortalama beyaz kan hücresi (Student t test, p=0,121), nötrofil (Student t test, p=0,062) ve lenfosit (Student t test, p=0,469) değerleri açısından istatistiksel olarak bir farklılık yoktu.

2015, 2016, 2017 yıllarındaki kan kültürlerinde saptanan K. pneumoniae antibiyotik dirençlerine sırasıyla bakıldığında: Ampisilin direnci tüm yıllarda %100, Gentamisin direnci %60, %9,1 ve %83,7, Seftazidim direnci %83,3, %45,5 ve %87,8, Sefepim direnci %0, %16,7 ve, %89,7, İmipenem/Meropenem direnci %0, %9,1 ve %65,1, Siprofloksasin direnci %16,7, %9,1, %59,5 Kolistin direnci %0, %0, ve %17,1 bulundu.

## Tartışma

YYBÜ'lerdeki enfeksiyonlar önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olup aynı zamanda hastanede kalış süresinin uzamasından ve sağlık harcamalarının artışından da sorumludur (11,12).

Yenidoğan sepsisine sebep olan mikroorganizmalar, ülkeden ülkeye ve aynı ülkede zaman içinde farklı sıralamalar göstermektedir (7). Gelişmiş ülkelerdeki YYBÜ'lerde NE etkeni olarak sıklıkla görülen mikroorganizmalar grup B Streptokok, Listeria monositogenes, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis ve gram negatif enterik basiller ilk sıralarda yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerdeki YYBÜ'lerde ise NE etkeni olarak gram negatif enterik basiller, Koagülaz negatif stafilokoklar(KNS), ve S. aureus görülmektedir. K. pneumoniae, gelişmekte olan ülkelerde en sık bildirilen neonatal sepsisin nedenidir(13). Türkiye'de yapılan son çalışmalarda, NE etkeni olarak KNS, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp., E.Coli, Candida spp., S. aureus, Pseudomonas spp. ilk sıralarda yer aldığı dikkati çekmektedir (11,12). Kayange N ve ark.'nın (14) çalışmasında da, gelişmiş ülkelerdeki en sık etken gram negatif bakteriler olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen gram negatif bakteriler arasında ise en sık etken Klebsiella olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise; 2015-2017 yıllarında kültür kanıtı 219 sepsis olgusunda en sık izole edilen etken, 59 (%26,9) ile K. pneumoniae olarak bulunmuştur. Preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı, mekanik ventilasyon tedavisi, hastanede uzun yatış süresi, invaziv girişimler, TPN uygulamaları ve çoklu antibiyotik kullanımı

YYBÜ'lerde sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların ortaya çıkışında önemli risk faktörleridir(15). Çalışmamızda, K. pneumoniae bağlı sepsislerin %71,2'si  $\leq 2,5$  kg ve doğum haftalarına göre sınıflandırıldığında %79,7 olgunun  $\leq 37$  hafta olduğu tespit edildi. Ayrıca, olgularımızın %33,3'ünde RDS tanısıyla surfaktan aldığı, %15'inde  $\geq$ evre II NEK olduğu ve %61,7'sinde ek patoloji bulunduğu görüldü. Predispozan faktörler olarak, olguların %72,9'una mekanik ventilasyon tedavisi, %13,6'sına nazal cpap desteği verildiği görüldü. Olguların %90'ına TPN uygulaması ve ikiden fazla invaziv işlem yapılmıştır. Buna göre; altta yatan ciddi hastalıklar ve yapılan invaziv uygulamalar klebsiella sepsisinin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Neonatal sepsiste erken tanı, mortalite ve morbidite açısından son derece önemlidir. K. pneumoniae sepsisli yenidoğanların beyaz kan hücresi, nötrofil, lenfosit, platelet ve CRP değerleri araştırıldı. Lai ve ark. (16) tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada, serumda yüksek CRP düzeylerinin yenidoğan sepsisinde gram negatif olan olgularda daha sık görüldüğü, düşük CRP değerlerine sahip olgularda ise en sık gram pozitif KNS etkenlerinin kanda izole edildiği bildirildi. Çalışmamızda, K. pneumoniae sepsisi tespit edilen olguların 50'sinde (% 83,3) yüksek CRP (8,39) değerleri tespit edildi. Trombositopeniyle gram negatif sepsis arasında yakın ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (17). Çalışmamızda, K. pneumoniae sepsisi tespit edilen 33 (% 55,9) trombositopenik olgu olduğu görüldü. Ozdemir ve ark. (18) tarafından, Türkiye'de preterm olgular üzerinde yapılan bir çalışmada, nötrofil/lenfosit oranı(NLR)'nin GNS'de CRP'ye göre sepsis tanı sürecinde daha hızlı, ucuz ve kolay bir yol olduğu vurgulanmıştır. NLR yüksekliği sepsis ön tanısında yardımcı bir parametre olarak düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da K. pneumoniae sepsisi tespit edilen olgularda CRP ( $>8,39$  mg/dl) ve yüksek NLR ( $>1,73$ ) değerleriyle birlikte ciddi trombositopeninin ( $<50 \times 10^9$  /L) görüldüğü tespit edilmiştir. K. pneumoniae sepsisi tespit edilen, mortalite gelişen ve mortalite gelişmeyen vakalar arasında CRP, ortalama beyaz kan hücresi, nötrofil ve lenfosit değerleri açısından istatistiksel olarak bir farklılık yoktu.

Kayange N. ve ark.'nın (14) çalışmasında, gram negatif sepsisin gram pozitif sepsisten daha yüksek mortaliteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda da K. pneumoniae sepsisi tespit edilen yenidoğanların mortalite oranlarına bakıldığında; 18'inde (%30,5) mortalite geliştiği görüldü. K. pneumoniae sepsisli preterm ve ek patolojik bulgusu olan olgularda mortalite oranları daha yüksek olduğu tespit edildi.

Klebsiella suşlarına bağlı enfeksiyonlarda antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Klebsiella suşlarının çoğunun Sefalosporinlere dirençli olduğu bildirilmiştir; sefotaksime, seftazidime, seftriaksona ve aztreonama direnç ESBL üretimi ile ilişkili bulunmuştur (19). Hakan N ve ark. (20)

yaptıkları çalışmada, Klebsiella suşlarına bağlı sepsis olgularında, seftriaksona karşı %91 ve seftazidime karşı ise %85 düzeylerinde direnç oranları tespit edilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde bu ilaçlara karşı direnç oranları sırasıyla %84 ve %80 düzeylerinde idi. Bu çalışmalar arasındaki oranların farklı olması, antibiyotik kullanımlarındaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Karbapenem direnci, bütün dünyada klinik önemi gittikçe artan bir konu olmaya devam etmektedir. Karbapenem dirençli K. pneumoniae oranları ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir (21). Kinolon grubu antibiyotikler, gerek hastane gerekse toplum kökenli enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve buna paralel olarak kullanım sıklığı da giderek artan antimikrobiyal ajanlardır. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi tarafından 2016 tarihli yapılan çalışmada; K. pneumoniae daki direncin florokinolonlara, üçüncü kuşak sefalosporinlere, aminoglikozitlere ve karbapenemlere karşı kombine direnç 2012 ve 2015 arasında önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (21). Hakan N ve ark. (20) çalışmasında, Kinolon duyarlılığının Karbapenem duyarlılığına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (%91'e karşın %97). Kinolon ve Karbapenem'in yaygın kullanımı sonucunda bu grup antibiyotiklere karşı direnç oranlarının giderek arttığı gözlenmektedir. Çalışmamızda, K. pneumoniae'nin 2015, 2016, 2017 tarihlerindeki antibiyotik dirençlerine bakıldığında: Ampisilin direnci tüm yıllarda %100, Gentamisin direnci %60, %9,1 ve %83,7, İmipenem/Meropenem direnci %0, %9,1 ve %65,1, Siprofloksasin direnci %16,7, %9,1, %59,5, Kolistin direnci %0, %0, ve %17,1 olduğu görüldü. 2015 - 2017 yıllarında antibiyotik direnç oranlarında belirgin artış olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak YYBÜ'lerde hastane izlem programlarıyla düzenli olarak NE izlenmeli ve azaltılmaya çalışılmalıdır. Ünitelerin surveyans taramaları yapılarak NE etkenlerinin belirlenmesi, etkene göre önlemler ve politikalar geliştirilmesi gerekmektedir. Yüksek CRP, yüksek NLR ve ciddi trombositopeninin neonatal sepsiste kültür sonuçlanana kadar geçen sürede üreyebilecek etkene yönelik fikir verebileceği düşünülmüştür. YYBÜ'lerde, her merkezin kendi ünitesinde neonatal sepsis olgularını erkenden fark edip, sık görülen sepsis etkenlerini ve antibiyotik duyarlılıklarını göz önünde bulundurup, buna göre başlangıç tedavilerini düzenlemesi ile sepsiste mortalite ve morbiditenin azalacağını düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Waliullah MS, Islam MN, Siddika M, Hossain MK, Hossain MA. Risk factors, clinical manifestation and bacteriological profile of neonatal sepsis in a tertiary level pediatric hospital. Mymensingh Med J 2009; 18: S66-S72.
2. Iregbu KC, Elegba OY, Babaniyi IB. Bacteriological profile of neonatal septicaemia in a tertiary hospital in Nigeria. Afr Health Sci 2006; 6: 151-4.
3. Shitaye D, Asrat D, Woldeamanuel Y, Worku B. Risk factors and etiology of neonatal sepsis in Tikur Anbessa University Hospital,

- Ethiopia. *Ethiop Med J* 2010; 48: 11-21.
4. Mahieu L, Buitenweg N, Beutels P, De Dooy JJ. Cost of nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 1999;5:S170.
  5. Leroyer A, Bedu A, Lombrail P, Desplanques L, Diakite B, Bingen E, et al. Prolongation of hospital stay and extra cost due to hospital-acquired infection in a neonatal unit. *J Hosp Infect.* 1997;35:37-45.
  6. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9:819-25.
  7. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics.* 1996;98:357-61.
  8. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16:128-40.
  9. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community acquired pneumonia. *PLoS One* 2012;7:e46561.
  10. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, Choo L, Morris T, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics* 2009;124:826-34.
  11. Uslu S, Bolat F, Can E, Comert S, Nuhoglu A. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonlarını önleme çalışmaları. *Bakırköy Tıp Dergisi.* 2010;6(1):1-7.
  12. 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(1):50.
  13. Babazono A, Kitajima H, Nishimaki S, Nakamura T, Shiga S, Hayakawa M, et al. Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by the Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS). *Acta Med Okayama.* 2008;62:261-8.
  14. Kayange, N., Kamugisha, E., Mwizamholya, D. L., Jeremiah, S., & Mshana, S. E.. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania. *BMC pediatrics*, 2010, 10.1: 39.
  15. Shitaye D, Asrat D, Woldeamanuel Y, Worku B. Risk factors and etiology of neonatal sepsis in Tikur Anbessa University Hospital, Ethiopia. *Ethiop Med J* 2010; 48: 11-21.
  16. Lai M. Y., Tsai M. H., Lee C. W., Chiang M. C., Lien R., Fu, R. H., et al.. Characteristics of neonates with culture-proven bloodstream infection who have low levels of C-reactive protein ( $\leq 10$  mg/L). *BMC Infectious Diseases* 2015;15:320
  17. IMC Ree, SF Fustolo-Gunnink, V Bekker, Karin J. Fijnvandraat, Sylke J. Steggerda, Enrico Lopriore Published Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoS ONE* 2017;12(10):e0185581
  18. Ozdemir SA, Ozer EA, Ilhan O, Sutcuoglu S.. Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late-onset sepsis in preterm infants? *J Clin Lab Anal.* 2018;e22338.
  19. Livermore DM. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:557-84.
  20. Hakan N., Aydın M., Zenciroğlu A., Tanır, G., & Okumuş, N. Klebsiella Sepsisinin Klinik Özellikleri ve Antibiyotik Duyarlılık Paterni: Üçüncü Düzey Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki 8 Yıllık Deneyimlerimiz. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 2017, 14.3.
  21. European Centre for Disease Prevention and Control. "Summary of the Latest Data on Antibiotic Resistance in the European Union." (2016).