

Bir Üniversite Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Kan Kültürlerinden İzole Edilen Etkenler ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının İncelenmesi

Investigation of the Agents Isolated From the Blood Cultures of a University Hospital Neonatal Intensive Care Unit and Their Antimicrobial Susceptibility

Kübra Fırtına Topcu* (0000-0002-3260-5309), Mürşit Hasbek** (0000-0002-5217-8607), Aslı Çabuk** (0000-0003-3203-6537)

*Sivas Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sivas, Türkiye

**Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye



Öz

Giriş: Neonatal sepsis, çeşitli patojenlerin neden olduğu spesifik olmayan belirti ve semptomlarla karakterize klinik bir sendromdur. Tanısı klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konur. Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler etiyolojide ön planda görülmektedir. Çalışmamızda yenidoğan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizma türlerini ve Gram-negatif etkenlerin antimikrobiyal duyarlılıklarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Geriye dönük 2566 kan kültürü sonucu incelendi. Üremesi olan kan kültür şişelerinden numuneler kanlı agar pasajlandı. Üreyen koloniler MALDI-TOF MS ile tanımlandı. Tam otomatize cihazda antibiyotik duyarlılık testleri çalışıldı. EUCAST standartlarına göre değerlendirildi.

Bulgular: Örneklerin %12,1'inde üreme saptandı. Üreme olan hastaların %59,5'i erkekti. Olguların %66'sı term, %53,7'si erken başlangıçlı sepsisti. Olguların %74,6'sı sezaryen ve %59,5'i 2500 gram üstündeydi. Erken ve geç başlangıçlı sepsiste en sık koagülaz negatif stafilokok (KNS) üremesi saptandı. Üreyen etkenler %73,9 KNS, %9 Gram-negatif enterik ve nonfermenter basil, %2,9 Gram-pozitif basil ve %0,1 mantardı. *S.aureus*'ların %40'ı metisilin dirençliydi. En fazla antimikrobiyale dirençli saptanan Gram-negatif etken *Klebsiella spp.* idi. *Klebsiella spp.* izolatları için amikasin %9, ampisilin %100, sefepim %72,7, seftazidim %81,8, gentamisin %81,8, meropenem %9,1 dirençli saptandı. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz %90,9 pozitif. *Acinetobacter spp.* izolatları için amikasin %42,8, ampisilin %42,8, gentamisin %42,8, meropenem %42,8 dirençli saptandı.

Sonuç: Yoğun bakım ünitelerindeki mikroorganizma türleri ve antibiyotik duyarlılıkları zamanla ve klinikler arasında değişkenlik göstermektedir. Sepsis şüphesi ile, henüz kültürle kanıtlanmadan erken dönemde başlanan geniş spektrumlu antimikrobiyaller, kültürde üreme saptandığında etkene özgü dar spektrumlu antimikrobiyaller ile değiştirilebilir, monoterapiye geçilebilir veya tedavi erken sonlandırılabilir. Bu sayede direnç gelişiminin önlenmesine katkı sağlanabilir.

Anahtar kelimeler

Yenidoğan, kan kültürü, antimikrobiyal direnç, *Klebsiella*

Keywords

Newborn, blood culture, antimicrobial resistance, *Klebsiella*

Geliş Tarihi/Received : 11.01.2023

Kabul Tarihi/Accepted : 09.04.2023

DOI:10.4274/jcp.2023.01069

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Kübra Fırtına Topcu, Sivas Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sivas, Türkiye

Tel.: +90 505 554 41 12

E-posta: drkubrafirtina@gmail.com

Abstract

Introduction: Neonatal sepsis is a clinical syndrome characterized by non-specific signs and symptoms caused by various pathogens. The diagnosis is based on a combination of clinical and laboratory findings. Gram-positive and Gram-negative bacteria are the predominant etiologic agents. In our study, we aimed to evaluate the types of microorganisms grown in neonatal blood cultures and antimicrobial susceptibilities of Gram-negative agents.

Materials and Methods: We retrospectively analyzed 2566 blood culture results. Samples from blood culture bottles with growth were passaged on blood agar. The growing colonies were identified by MALDI-TOF MS. Antibiotic susceptibility tests were performed on a fully automated device. The results were evaluated according to EUCAST standards.

Results: Growth was detected in 12.1% of the samples. 59.5% of the patients with growth were male. 66% of the patients were at term and 53.7% had early-onset sepsis. 74.6% of the cases were cesarean section and 59.5% were above 2500 grams. Coagulase-negative staphylococci (CNS) were the most common organisms grown in early and late-onset sepsis. 73.9% CNS, 9% Gram-negative enteric and nonfermentary bacilli, 2.9% Gram-positive bacilli and 0.1% fungi were grown. 40% of *S.aureus* were methicillin resistant. The most antimicrobial-resistant Gram-negative agent was *Klebsiella spp.* *Klebsiella spp.* isolates were resistant to amikacin 9%, ampicillin 100%, cefepime 72.7%, ceftazidime 81.8%, gentamicin 81.8%, meropenem 9.1%. Extended spectrum beta lactamase was positive in 90.9%. *Acinetobacter spp.* isolates were resistant to amikacin 42.8%, ampicillin 42.8%, gentamicin 42.8%, meropenem 42.8%.

Conclusion: Microorganism species and antibiotic susceptibilities in intensive care units vary over time and between clinics. Broad-spectrum antimicrobials started early with suspicion of sepsis without culture confirmation can be replaced with agent-specific narrow-spectrum antimicrobials when growth is detected in culture, monotherapy can be switched or treatment can be terminated early. This may contribute to the prevention of resistance development.

Giriş

Neonatal sepsis, çeşitli patojenlerin neden olduğu spesifik olmayan belirti ve semptomlarla karakterize klinik bir sendromdur. Perinatal risk faktörlerine bağlı yaşamın ilk 72 saati içinde teşhis edilirse erken başlangıçlı, 72 saat sonra teşhis edilirse geç başlangıçlı olarak kabul edilir (1). Gelişmiş ülkelerde daha düşük olmak üzere yenidoğan sepsisi sıklığı 1.000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmektedir. Erken başlangıçlı sepsis %0,57 ile %10,96 olarak bildirilirken, geç başlangıçlı sepsis sıklığı ise doğum ağırlığına bağlı olarak değişmek üzere %1,6 ile %51,2 arasında değişmektedir (2).

Sepsis tanısı klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konur. Tanı koyduracak mükemmel bir belirteç bulunmamaktadır (2). Kan kültürleri veya diğer vücut sıvılarındaki bakteriyel üreme doğrulandığı takdirde sepsis tanısının bileşenlerinden olan bakteriyolojik kanıt elde edilmiş olur. Neonatal sepsis tanısını doğrulamak için geleneksel kültür teknikleri altın standart olarak kabul edilmektedir (1). Erken başlangıçlı sepsiste tüm mikroorganizmalar etken olabilir ancak *Streptococcus agalactiae* ve *Escherichia coli* (*E.coli*) en yaygın olarak bulunan etkenlerdir. Geç başlangıçlı sepsisin yaklaşık %70'i Gram pozitif bakterilerden kaynaklanır. Geç başlangıçlı sepsiste gelişmiş ülkelerde başta *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) olmak

üzere koagülaz negatif stafilkoklar (KNS) %53,2-77,9 oranında en sık görülen etken iken *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* türleri gibi Gram negatif basillerin ön planda olduğu ülke ve klinikler de vardır (3). *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve kandida türleri diğer etkenler arasındadır (2).

Uzun yıllar stafilkok cinsi içinde *S. aureus* enfeksiyon etkeni olarak tanınmış, KNS türleri ise deri ve mukozanın normal florası içinde yer aldıklarından kontaminant bakteriler olarak değerlendirilmişlerdir. Ancak günümüzde başta *S. epidermidis* olmak üzere tüm KNS türlerinin önemli nozokomial enfeksiyonlara neden oldukları bilinmektedir (4).

Bazı merkezler KNS'leri en yaygın patojen olarak kabul ederken bazı merkezler KNS'leri kontaminasyon olarak değerlendirmektedir (3). Çalışmaların bir kısmında tek bir kültürde KNS üremesi saptanmış olgular çalışma dışında bırakılmış (5), diğer bazı çalışmalarda (6) ise KNS üremesi klinik olarak anlamlı olarak kabul edilip araştırmalara dahil edilmiştir (3). Gelişmiş ülkelerde Gram pozitif etkenler daha ön sıralarda görülürken, gelişmekte olan ülkelerde Gram negatif bakteriler (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *E.coli*) yenidoğan sepsis etiyojisinde ön planda görülmektedir (7). Başlangıç zamanı ne olursa olsun erken tanı, uygun antibiyotik tedavisi neonatal sepsiste morbidite ve mortaliteyi azaltmanın en etkili yoludur (8).

Çalışmamızda 1 Ocak 2016-31 Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım servisinden gönderilen kan kültürlerinde üreyen mikroorganizma türlerini ve Gram negatif etkenlerin antimikrobiyal duyarlılıklarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 27.07.2022 tarih ve 2022-07/10 karar numarası ile onay alınmıştır.

Çalışmamızda 1 Ocak 2016-31 Aralık 2020 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 2566 kan kültürü sonucu geriye dönük olarak hastane sisteminden incelendi. Üremesi olan 311 örnek çalışmaya dahil edildi. Tekrar eden örnekler çalışma dışı bırakıldı. Kan kültür şişelerine (BD BACTEC Peds Plus/F ; Becton Dickinson, Sparks, ABD) ekimleri yapılan numuneler kan kültür cihazında BD BACTEC 9120 (Becton Dickinson, Sparks, ABD) 5 gün inkübe edilmiştir. Üreme sinyali alınan şişeler %5 koyun kanlı agar besiyerine pasajlanmış, besiyerleri 35±2 °C ısı aralığında 18-24 saat etüvde inkübe edilmiştir. Besiyerinde üreyen mikroorganizma kolonileri, matriks aracılı lazer desorpsiyon/iyonizasyon-uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) temelli Bruker IVD MALDI Biotyper 2.3 (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Almanya) cihazında tanımlanmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri tam otomatize BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, Sparks, ABD) cihazında çalışılmıştır. Kolistin duyarlılığı sıvı mikrodilüsyon yöntemi çalışılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları güncel "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) standartlarına uygun olarak minimal inhibitör konsantrasyonlarına göre yorumlanmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL), kombinasyon disk testi ile araştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen sonuçlar istatistiksel değerlendirme için SPSS 22.0 programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama ± SD, min-maks, sayı, yüzde) ile 2*2 ve çok gözlü düzenlerde ki-kare testi kullanıldı ve p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İncelenen toplam 2566 kan kültürünün 311'inde (%12,1) üreme saptandı. Üreme saptanan hastaların %40,5'i (n=126) kız, %59,5'i (n=185) erkekti. Gebelik haftası ortalama 35±4,6 hafta (min: 24, maks: 41) idi. Olguların %34'ü (n=106) preterm, %66'sı (n=205) term idi. Kan kültürlerinde üreme saptanan hastaların %53,7'si (n=167) erken, %46,3'ü (n=144) geç başlangıçlı sepsis olarak değerlendirildi. Erken başlangıçlı sepsis tanısı alan olguların %37,1'i (n=62) preterm iken geç başlangıçlı sepsis tanısı alan olguların %59'u (n=85) preterm idi. Erken başlangıçlı sepsiste %73,6 (n=123), geç başlangıçlı sepsiste ise %74,2 (n=107) KNS üremesi en sık olarak saptandı. Bebeklerin %25,4'ü (n=79) normal vaginal yolla (NVYD), %74,6'sı (n=232) sezaryen (C/S) ile doğmuştu. Olgular doğum ağırlıklarına göre incelendiğinde ortalama 2516 gram (min: 600, maks: 5030), %8'i (n=25) 1000 gram altında, %13,2'si (n=41) 1000-1500 gram, %19,3'ü (n=60) 1500-2500 gram ve %59,5'i (n=185) 2500 gram ve üzerindedi. İlgili veriler ve üreyen etkenlere göre mortalite durumları Tablo 1'de gösterildi.

Kan kültürlerinde üreyen etkenlerin %87,1'i (n=271) Gram pozitif kok, %73,9'u (n=230) KNS, %9'u (n=28) Gram negatif enterik ve nonfermenter basil/kokobasil, %2,9'u (n=9) Gram pozitif basil ve %0,1'i (n=3) mantardı. İzole edilen etkenlerin türleri ve dağılımı, üreme zamanı, üreyen etkenlere göre doğum şekli ve doğum haftası Tablo 2'de gösterildi. Doğum haftası ile üreyen etkenler arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,22). Erken veya geç sepsis ile üreyen etkenler arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,2). Doğum şekli ile üreyen etkenler arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,03). Sezeryan doğumda üremeler anlamlı olarak daha fazlaydı. Üreyen etkenlerin yıllara göre dağılımı Tablo 3'te gösterildi. Cins isimleri belirtilen bakterilerin türleri KNS'ler için *Staphylococcus capitis*, *caprae*, *epidermidis*, *haemolyticus*, *hominis*, *pasteuri*, *simulans*, *warneri*, *S.aureus*, enterekok için *faecium* ve *faecalis*, streptokoklar için *Streptococcus mitis*, *oralis*, *parasanguinis*, *salivarius*, *vestibularis* idi. Gram negatif etkenlerde *Acinetobacter baumannii* ve *lwoffii*, *Enterobacter asburiae*, *Klebsiella pneumoniae* ve *oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Serratiamarcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Haemophilus influenzae* idi. Gram pozitif basillerde

Tablo 1. Kültür pozitif hastaların demografik ve klinik özellikleri		
Özellik	n	%
Cinsiyet		
Kadın	126	40,5
Erkek	185	59,5
Doğum haftası		
<37 hafta	106	34
≥37 hafta	205	66
Doğum şekli		
C/S	232	74,6
NVYD	79	25,4
Doğum ağırlığı		
<1000 gram	25	8
1000-1500 gram	41	13,2
1500-2500 gram	60	19,3
≥2500 gram	185	59,5
Kültür üreme zamanı		
≤72 saat	167	53,7
>72 saat	144	46,3
Anne yaşı		
<18	3	1
18-35	247	79,4
>35	61	19,6
Mortalite (ölüm)	Toplam üreme /ölüm	%
KNS	230/23	65,7
<i>S.aureus</i> MRSA	2/0	0
<i>Acinetobacter</i> spp.	7/2	5,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1/1	2,9
<i>Enterobacter</i> spp.	3/0	0
<i>Klebsiella</i> spp.	11/2	5,7
<i>Pseudomonas</i> spp.	2/0	0
<i>E.coli</i>	2/1	2,9
<i>Serratia</i> spp.	1/0	0
<i>H. influenza</i>	1/0	0
Gram pozitif basil	9/0	0
<i>Candida</i> spp.	3/1	2,9
Gram pozitif kok	36/4	11,4
<i>S. aureus</i> MSSA	3/1	2,9

Corynebacterium amycolatum, *afermentans* ve *striatum* idi. Mantarlar *Candida albicans* ve *parapsilosis* olarak tür düzeyinde tanımlandı. Gram negatif basillerin %66,7'si *Enterobacterales* takımında %33,3'ü ise nonfermenter (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.) gruptaydı. Saptanan 271 Gram pozitif kokun 5'i (%1,8) *S.aureus*'tu ve %40'ı (n=2) metisilin dirençli (MRSA), 3'ü metisilin duyarlıydı (MSSA). Entereobacterales takımında en fazla antimikrobiyale dirençli saptanan etken *Klebsiella* spp. idi. *Klebsiella* spp. ampisilin, sefepim, seftazidim ve seftriaksona anlamlı olarak daha dirençli bulundu (p=0,013, p=0,04, p=0,014, p=0,015), diğer etkenlerde antimikrobiyaller yönünden anlamlı bir fark saptanmadı. Yıllara göre antibiyotik dirençlerine bakıldığında yıllar içinde piperasilin tazobaktam direncinin anlamlı olarak arttığı saptandı (p=0,03). Erken veya geç başlangıçlı sepsis olma durumuna göre antibiyotik dirençlerine bakıldığında imipenem geç başlangıçlı sepsiste anlamlı olarak daha dirençli saptandı (p=0,04), diğer antimikrobiyaller için anlamlı bir fark yoktu. Gram negatif etkenlerin antibiyotik dirençleri ve GSBL sonuçları Tablo 4'te gösterildi.

Tartışma

Sepsis, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde yenidoğan mortalitesi ve morbiditesinin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Spesifik olmayan belirti ve semptomlarla kendini gösterir. Yenidoğan sepsis tanısını doğrulamak için çeşitli testler gerekir. Enfeksiyonun erken ve doğru teşhisi klinik sonuçları iyileştirecek ve aşırı antibiyotik kullanımını ve dolayısıyla direnç gelişimini azaltacaktır (1). Çalışmamızda üreyen mikroorganizmalara mortalite yönünden baktığımızda en çok KNS'ler saptanmış olup, Gram negatif mikroorganizmalardan mortalitesi en yüksek olan *Acinetobacter* spp.'dir. Gram negatif mikroorganizma üreyip ölenlerde en sık üreyen etken *Klebsiella* spp.'dir. Sezeryan ile doğumda daha fazla kan kültür üremesi saptanmıştır. Son 2 yılda sayıca daha fazla kan kültür üremesi olmuştur. *Klebsiella* izolatları beta laktam grubu bazı antimikrobiyallere anlamlı olarak daha dirençli bulunmuştur.

Neonatal sepsisli olguların değerlendirildiği çeşitli çalışmaların bazı verileri Tablo 5, 6 ve 7'de sunulmuştur. İlgili çalışmalarda (9,21,23-25) olgular sırasıyla %57,1, %52,2, %82, %30,2 ve %19,2 oranlarında preterm olarak saptanmıştır. Erken

başlangıçlı neonatal sepsis yönünden bakıldığında çalışmalarda sırasıyla (9,16,23-25) %28,5, %54,5, %60, %60, %70,3 oranları saptanmıştır. Neonatal sepsisli olguların doğum şeklinin %54,5 C/S (23), %51 NVYD (21), doğum ağırlığının %59,1'inde 2500 gram altı (23), %57,8'inde 1000-1500 gram

aralığı (21) , %55,7'sinde 2500 gram üstü (25) saptandığı bildirilmiştir. Olgular cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde sırasıyla (9,21,23) %52,3, %53, %73,5 erkek olarak bildirilmiştir.

Yenidoğan döneminde sepsis erkeklerde

Tablo 2. Erken ve geç sepsiste üreyen etkenler, doğum şekli, doğum haftası

Etken	Erken-geç sepsis					Doğum haftası					Doğum şekli				
	Erken		Geç		p	Preterm		Term		p	C/S		NVYD		p
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
KNS	117	50,9	113	49,1	0,2	101	43,9	129	56,1	0,22	170	73,9	60	26,1	0,03
<i>S.aureus</i> MRSA	0	0	2	100		2	100	0	0,0		2	100	0	0	
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	42,9	4	57,1		5	71,4	2	28,6		7	100	0	0	
<i>S. maltophilia</i>	0	0	1	100		1	100	0	0		0	0	1	100	
<i>Enterobacter</i> spp.	1	33,3	2	66,7		0	0	3	100		3	100	0	0	
<i>Klebsiella</i> spp.	5	45,5	6	54,5		6	54,5	5	45,5		8	72,7	3	27,3	
<i>Pseudomonas</i> spp.	0	0,0	2	100		1	50	1	50		2	100	0	0	
<i>E.coli</i>	1	50,0	1	50		0	0	2	100		0	0	2	100	
<i>Serratia</i> spp.	0	0,0	1	100		0	0	1	100		0	0	1	100	
<i>H.influenza</i>	1	100	0	0		1	100	0	0		0	0	1	100	
Gram pozitif basil	7	77,8	2	22,2		5	55,6	4	44,4		7	77,8	2	22,2	
<i>Candida</i> spp.	0	0	3	100		2	66,7	1	33,3		1	33,3	2	66,7	
Gram pozitif kok	20	55,6	16	44,4		22	61,1	14	38,9		29	80,6	7	19,4	
<i>S.aureus</i> MSSA	3	100	0	0		1	33,3	2	66,7		3	100	0	0	

Tablo 3. Üreyen etkenlerin yıllara göre dağılımı

Etkenler	Yıl									
	2016		2017		2018		2019		2020	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
KNS	21	75	21	70	48	78,7	68	70,1	72	75,8
<i>S.aureus</i> MRSA	1	3,6	0	0	0	0	0	0	1	1,1
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	0	1	3,3	1	1,6	4	4,1	1	1,1
<i>S. maltophilia</i>	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
<i>Enterobacter</i> spp.	0	0	1	3,3	0	0	1	1	1	1,1
<i>Klebsiella</i> spp.	0	0	0	0	4	6,6	4	4,1	3	3,2
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	3,6	0	0	0	0	0	0	1	1,1
<i>E.coli</i>	1	3,6	1	3,3	0	0	0	0	0	0
<i>Serratia</i> spp.	1	3,6	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>H.influenza</i>	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Gram pozitif basil	0	0	0	0	3	4,9	2	2,1	4	4,2
<i>Candida</i> spp.	1	3,6	1	3,3	0	0	1	1	0	0
Gram pozitif kok	2	7,1	4	13,3	5	8,2	14	14,4	11	11,6
<i>S.aureus</i> MSSA	0	0	1	3,3	0	0	1	1	1	1,1

Tablo 4. Gram negatif etkenlerin antibiyotik direnç oranları

Gram negatif basıl (n)	Antimikrobiyal duyarlılık (%direnç)*														
	AK	AM	FEP	CAZ	CRO	CN	CIP	ETP	IPM	MEM	TPZ	CT	SXT	MI	GSBL
<i>Acinetobacter</i> spp. (7)	42.8	42.8	-	-	-	42.8	28.6	-	42.8	42.8	-	0	-	-	-
<i>Stenotrophomonas</i> spp. (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-
<i>Enterobacter</i> spp. (3)	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	-	-
<i>Klebsiella</i> spp. (11)	9	100	72.7	81.8	81.8	81.8	36.3	18.2	9.1	9.1	54.5	-	63.6	-	%90,9 pozitif
<i>Pseudomonas</i> spp. (2)	0	-	0	0	-	0	50	-	0	0	0	-	-	-	-
<i>E. coli</i> (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	%100 Negatif
<i>Serratia</i> spp. (1)	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	-	-	-

*Çalışılmayan antimikrobiyaller - ile gösterildi.
 AK: Amikasin, AM: Ampisilin, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, CRO: Seftriakson, CN: Gentamisin, CIP: Siprofloksasin, ETP: Ertapenem, IPM: İmipenem, MEM: Meropenem, TPZ: Piperasilin/tazobaktam, CT: Kolistin, SXT: Trimetoprim/sülfometaksazol, MI: Minosiklin

Tablo 5. Çeşitli klinik çalışmalarda üremeler

İlgili çalışma	Örnek sayısı	Klinik anlamlı üreme (%)	Mikroorganizmalar (%)
Avar Özdemir ve ark. (9)	121	-	%16,2 KNS %30,2 <i>S. aureus</i> %30,1 Gram negatif enterik basıl %6,9 <i>Candida</i> spp.
Kara ve ark. (10)	1641	3,2	%46,1 KNS %3,8 <i>S. aureus</i> %40,3 Gram negatif enterik ve nonfermenter bakteriler %1,9 <i>Candida</i> spp.
Aldemir ve ark. (11)	4703	6,2	%49,8 KNS %31,3 Gram negatif enterik ve nonfermenter bakteriler %9,5 <i>S. aureus</i> %3,3 <i>Candida</i> spp.
Sağlam ve ark. (12)	6116	5,2	%70,8 KNS %4,4 <i>S. aureus</i> , %18,4 Gram negatif enterik ve nonfermenter bakteriler %2,5 <i>Candida</i> spp.
Iqbal ve ark. (13)	60	100	%71,7 Gram negatif enterik ve nonfermenter bakteriler %25 <i>S. aureus</i> %3,3 <i>Candida</i> spp.
Çalışmamız	2566	12,1	%73,9 KNS %9 Gram negatif enterik ve nonfermenter bakteriler %1,6 <i>S. aureus</i> %0,1 <i>Candida</i> spp.

Tablo 6. Çeşitli çalışmalarda üreyen mikroorganizma türleri			
İlgili çalışma	Mikroorganizmalar (%)	İlgili çalışma	Mikroorganizmalar (%)
Yalaz ve ark. (14)	%31,3 KNS %19,2 Mantarlar %13 <i>S. aureus</i> %10,5 <i>K.pneumoniae</i> %8,2 <i>Enterobacter spp.</i>	Avar Özdemir ve ark. (9)	%30,2 <i>S. aureus</i> %25,5 <i>K. pneumonia</i> %16,2 KNS %6,9 <i>Candida spp.</i>
Iqbal ve ark. (13)	%65,1 <i>Citrobacter spp.</i> %25 <i>S. aureus</i> %14 <i>Acinetobacter spp.</i> %11,6 <i>Pseudomonas spp.</i> %4,7 <i>Klebsiella spp.</i> %3,3 <i>Candida spp.</i>	Ozkan ve ark. (15)	%51 KNS %6 <i>Pseudomonas spp.</i> %5,3 <i>S.aureus</i> %3,3 <i>Klebsiella spp.</i> ve <i>Acinetobacter spp.</i> %1,3 <i>E.coli</i> %1,6 <i>Candida spp</i>
Hameed ve ark. (16)	%44,7 KNS %16,4 <i>Klebsiella spp.</i> %9,4 <i>Enterobacter/Citrobacter spp.</i> %8,2 <i>S. aureus</i> %5,9 <i>E.coli</i> ve <i>Pseudomonas spp.</i>	Mutlu ve ark. (17)	%15,4 <i>S. marcescens</i> %14,7 <i>K. pneumonia</i> %12 <i>P. aeruginosa</i>
Pokhrel ve ark. (18)	%33,3 <i>Klebsiella spp.</i> %20,3 KNS %18,8 <i>Enterobacter spp.</i> %11,6 <i>Acinetobacter spp.</i> %4,3 <i>E.coli</i> %2,9 <i>Pseudomonas spp.</i> %1,4 <i>S.aureus</i>	Çalışmamız	%73,9 KNS %3,5 <i>K. pneumonia</i> ve <i>oxytoca</i> %2,3 <i>A.baumani</i> ve <i>Iwoffii</i> %0,9 <i>E.asburiae</i> %0,7 <i>E.coli</i> ve <i>Paeruginosa</i> , %0,3 <i>S. Maltophilia</i> ve <i>S. marcescens</i> %0,9 <i>Candida albicans</i> ve <i>parapsilosis</i> %1,7 <i>S. aureus</i>
Aldemir ve ark. (11)	%49,8 KNS %12,3 <i>K.pneumonia</i> %9,5 <i>S.aureus</i> %3,3 <i>Candida spp.</i>		

kızlardan 2 kat daha fazla görülmektedir (21,26,27). Çalışmamızdaki olguların %59,5'i erkek, %40,5'i kızdı. Literatürle benzer olarak erkek cinsiyette kültür pozitiflik oranı daha fazla saptandı. Olgularımızın %53,7'si erken başlangıçlı sepsis, %66'sı term, %74,6'sı C/S doğum, %59,5'i 2500 gram ve üzeriydi. Literatürde çalışmamızda benzer olarak erken başlangıçlı sepsis sıklıkla saptanmıştır. Geç neonatal sepsis, geniş bölgelere hizmet vererek farklı kliniklerden hasta kabulü yapan ünitelerde daha sık görülüyor olabilir. Preterm ve düşük ağırlıklı bebeklerin yaşam oranlarının artması nedeniyle geç başlangıçlı sepsis oranlarının farklı kliniklerde daha yüksek saptanmış olabilir. Prematür bebekler invaziv girişimlere daha sık maruz kalma ve immün yetersizlik nedeniyle enfeksiyona daha yatkın olmaktadır (28,29). Bu bilginin aksine olgularımızın büyük kısmı term bebeklerden oluşmaktaydı. Hastanede uygulanan

invaziv işlemler geç başlangıçlı neonatal sepsis riskini artıran ana etmenlerdendir (30). Erken başlangıçlı sepsis oranı çalışmamızda term bebeklerde (%62,9) daha yüksekti. Geç başlangıçlı sepsiste ise pretermilerin oranı (%59) term bebeklerden daha fazlaydı. Uygun olmayan koşullarda yapılan doğum term bebeklerde daha sık saptadığımız erken başlangıçlı neonatal sepsis yönünden, toplum kökenli enfeksiyonlar nedeniyle yatış yapılması, uzun hastane yatış süreleri ve nozokomiyal enfeksiyonlar gibi nedenler de pretermelerde daha sık saptadığımız geç neonatal sepsis yönünden etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda C/S doğum oranı daha yüksek iken literatürde C/S veya NVYD ile doğum oranları farklı çalışmalarda daha sık olarak saptanmıştır. Çalışmamızda olguların büyük kısmı 2500 gram ve üzerinde bulunmuşken yapılan çalışmalarda 2500 gram altındaki bebeklerde sepsis daha sık saptanmıştır

Tablo 7. Çeşitli çalışmalarda antibiyotik direnç durumları					
İlgili çalışma	<i>S. aureus</i> (antimikrobiyal/ direnç)	<i>K. pneumonia</i> (antimikrobiyal/direnç)	<i>E. coli</i> (antimikrobiyal/ direnç)	<i>Acinetobacter</i> <i>spp.</i> (antimikrobiyal/ direnç)	<i>Pseudomonas</i> <i>spp.</i> (antimikrobiyal/ direnç)
Gümüş ve ark. (19)		AM %100 CN %66,7 AK %78,3 MEM %44,1 CT %15			
Karacanoğlu ve ark. (20)		CAZ %54 IPM %18,2 TPZ %21,4 MEM %9 CN %7	CN %33 CAZ %50 TPZ%50		
Türkmen ve ark. (21)	MSSA	AK %75 1 suşta GSBL pozitif	Ampisilin, Aminoglikozid, Karbapenem, üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı GSBL negatif	TPZ %100 Kinolon, üçüncü kuşak sefalosporin, aminoglikozid, karbapenemlere duyarlı	Karbapenem, kinolon, aminoglikozid, seftazidime duyarlı
Özdemir ve ark. (12)	metisilin direnci %70	AK %92 CN %92			
Ozkan ve ark. (15)		AM %80 CN %20 AK %20			
Bekis Bozkurt (22)		2013 yılı 2014 yılı AM % 100AM %100 CN %87,5 CN %50 AK %57,5 AK %50 MEM %35,7 MEM %0			
Pokhrel ve ark. (18)		Ampisilin sulbaktam %66,7 Sefotaksim %90,5 Amino glikozitler %60 Kinolonlar %62,5			
Jatsho ve ark. (23)		AM %100 CRO %92,3 AK %23 CN %38 CIP %30		CAZ %88 IPM %88 AK %55 CN %77 CIP %77	
Sağlam ve ark. (9)	%54 MRSA	%52,4'ünde GSBL pozitif	%61,9 GSBL pozitif		
Çalışmamız	%40 MRSA	AK %9 AM %100 FEP %72,7 CAZ %81,8 CRO %81,8 CN %81,8 CIP %36 IPM %9,1 MEM %9,1 TPZ %54,5 GSBL pozitif %90,9		CT %0 AK %42,8 AM %42,8 CN %42,8 CIP %28,6 IPM %42,8 MEM %42,8	

(21,23). Düşük doğum ağırlığı sepsis gelişimi açısından bir risk faktörü iken verilerimiz bu bilgiyi destekler şekilde değildi.

Yenidoğan yoğun bakımlarda yapılan, sepsis olgularının değerlendirildiği çeşitli klinik çalışmalarda saptanan etkenler Tablo 5'te gösterilmiştir. Iqbal ve ark.'nın (13) Pakistan'da kültürle kanıtlanmış 60 yenidoğan sepsisli olguyu prospektif taradığı çalışmasında KNS hiç bildirilmemiş olup prospektif çalışma olduğu için kontaminasyon olduğu düşünülerek çalışma dışı bırakılmış olabilir.

Çalışmamızda kan kültüründe üreyen etkenlere bakıldığında ilk sırada %73,9 ile KNS'ler yer alırken %9 ile Gram negatif enterik ve nonfermenter basiller takip etmektedir. Örneklerin %1,6'sında *S.aureus* ve %0,1'inde *Candida spp.* tespit edildi. Ülkemizde yenidoğan yoğun bakımda yapılan çalışmalarla benzer oranlar ve etken sıralaması çalışmamızda da saptandı. KNS'lerin daha düşük oranlarda saptandığı çalışmalara bakıldığında uygun örnek alım prosedürleri ile deri ve mukozanın normal florasında bulunan ve sıklıkla kontaminant olarak saptanabilen KNS'ler daha az bulunmuş olabilir. Er ve ark.'nın (4) kan kültürlerinde üreyen KNS'lerin kontaminant veya etken ayrımı açısından yaptığı çalışmalarında KNS üremesi olan 130 hastanın %58,4'ü (n=76) kontaminant, %12,3'ü kesin KNS enfeksiyonu olarak değerlendirilmiştir. Etken ve kontaminant ayrımı yapmak için hasta verileri klinik ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmiş, lökositoz/lökopeni, nötropeni, trombosopeni, CRP yüksekliği olması enfeksiyon lehine yorumlanmıştır. KNS enfeksiyonu için risk faktörü olan yenidoğanlardan klinik ve laboratuvar bulgu varlığında ardışık iki gün içinde alınan en az iki kan kültüründe aynı tür KNS üremesi kesin KNS enfeksiyonu, risk faktörü, klinik ve laboratuvar bulgusu olmayan yenidoğanlardaki tek KNS üremesi ise kontaminasyon kabul edilerek kan kültürü tekrarlanmıştır. Çalışmamızda KNS'ler yönünden etken veya kontaminasyon ayrımı yapılmamıştır. Kan kültür sonuçlarının değerlendirilmesinde kültürle kanıtlanmış üremeler klinik uyumla birlikte yorumlandığında, kontaminant olmayıp gerçekten sepsis etkeni olan KNS'lerin sıklığının ve etkenlerin dağılım oranının değişebileceğini, bu sayede daha gerçekçi verilere ulaşabileceğimizi düşünüyoruz. Yenidoğanlardan alınan kan kültürleri her zaman 2 ayrı set halinde alınmayıp sıklıkla tek kan kültürü şişesi

olarak gönderiliyor olması laboratuvar tarafından etken kontaminant ayrımı yapılmasını zorlaştırmaktadır ve dolayısıyla bu durum çalışmamızda bir kısıtlılık oluşturmuştur. Klinik laboratuvar iş birliğinin artırılması, kan kültürü alma eğitimlerinin kliniklere sık aralıklarla tekrarlanması kontaminasyon oranlarını azaltarak daha objektif veriler elde etmemize katkı sağlayacaktır.

Yenidoğan sepsisine sebep olan etkenler, ülkeler arasında ve aynı ülke içinde farklı kliniklerde değişken sıralamalar göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda üreyen mikroorganizma türleri Tablo 6'da belirtilmiştir. Çalışmamızda tanımlanan etkenlerin %73,9'unu KNS'ler oluştururken takiben en sık saptanan Gram negatif etkenlerimiz %3,5 *K.pneumonia* ve *oxytoca*, %2,3 *A.baumani* ve *lwoffii*, %0,9 *E.asburiae*, %0,7 *E.coli* ve *P.aeruginosa*, %0,3 *S.maltophilia* ve *S.marcescens* idi. *Candida albicans* ve *parapsilosis* %0,9, *S.aureus* %1,7 olarak saptandı. Literatürdeki çalışmaların pek çoğuyla benzer şekilde çalışmamızda da en sık KNS izole edildi. Gram negatif etkenler yönünden farklı çalışmalarda farklı oranlar saptanmış olsa da çalışmamızda en sık saptanan *K.pneumonia* ilk veya ikinci sırada olarak literatürde bildirilmiştir. *S.aureus*, *Candida spp.* daha az oranlarda saptanmış olup diğer Gram negatif etkenler de değişen oranlarda ve sıklıkta bildirilmiştir. Hastane floraları, hastaların altta yatan hastalıkları, klinik durumları, mekanik ventilasyon kullanımı gibi faktörler mevcut etkenlerin farklı sıklıkta görülmesine sebep olmuş olabilir. Kültürle kanıtlanan üremelerin mikrobiyolojik tür tanımlamalarının MALDİ-TOF MS gibi sistemlerle tanımlanması elde edilen tür isminin güvenilirliğini artırarak bize daha gerçekçi veriler sunacağını düşünüyoruz.

Gram negatif bakteriler yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı artan bir dirence sahiptir. Bu sadece gelişmekte olan ülkeler için değil, gelişmiş ülkelerde de artan bir sorundur. Çoklu antibiyotik direnci de tedavide problem oluşturmaktadır (31). Yenidoğan sepsisleri ile ilgili çeşitli çalışmalarda saptanan antimikrobiyal direnç oranları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki *Klebsiella spp.* suşlarında amikasin direnci literatürden daha düşük oranda saptandı. *Klebsiella spp.*'de gentamisin direnci bazı çalışmalarda düşük oranda saptanmışken bazılarında da çalışmamızla benzer olarak yüksek direnç

saptanmıştır. Kinolon direnci farklı çalışmalarda çalışmamızdan daha düşük veya daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Karbapenem direnci diğer antimikrobiyallere göre literatürde de daha ılımlı seyretmiş olup çalışmamızda da benzer olarak daha düşük oranlarda saptandı. *Acinetobacter spp.* suşları yönünden farklı yıllarda yapılan çalışmalara baktığımızda çalışmamızda tüm antimikrobiyallerde artan bir direnç olduğunu gördük. *S.aureus* suşlarında 2010 yılında Türkmen ve ark.'nın (21) çalışmasında metisilin direnci saptanmamışken ilerleyen yıllarda yapılan diğer çalışmalarda ve çalışmamızda benzer oranlarda metisilin direnci saptanmıştır. Kliniklerin antibiyotikleri seçme ve kullanma ekolleri farklı olabilir. Hastaların altta yatan primer patolojilerindeki farklılıklar, hastane yatışı sonrası yapılan girişimsel işlemler sepsis etkeni bakterilerde farklılığa yol açabilir. Buna bağlı antibiyotik türü ve kullanım süresinin değişkenliği antibiyotik direnci gelişmesinde rol oynayan faktörler olabilir. Çalışmamızda doğum şeklinin kültür üremeleri ile anlamlı bir ilişkisi olduğu saptandı. Hastanelerin doğum politikaları, postnatal bakım süreçleri de kültür üremeleri ve dolayısıyla direnç gelişimine katkı sağlıyor olabilir.

Sonuç

Yoğun bakım ünitelerindeki mikroorganizma türleri ve antibiyotik duyarlılıkları zamanla ve klinikler arasında değişkenlik göstermektedir. Sepsis şüphesi ile, henüz kültürle kanıtlanmadan erken dönemde başlanan geniş spektrumlu antimikrobiyaller, kültürde üreme saptandığında etkene özgü dar spektrumlu antimikrobiyaller ile değiştirilebilir, monoterapiye geçilebilir veya tedavi erken sonlandırılabilir. Bu sayede direnç gelişiminin önlenmesine katkı sağlanabilir.

Teşekkür

Çalışmayı birlikte planladığımız, aramızdan zamansız ayrılan neonatoloji uzmanı Dr. Fatih Kılıçbay hocamıza sonsuz teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 27.07.2022 tarih ve 2022-07/10 karar numarası ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek almadıklarını bildirmiştir.

Kaynaklar

1. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res* 2022;91:337-50.
2. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(Suppl 1):S88-100.
3. Akman N, Sağıroğlu P. The role of the laboratory in the diagnosis of newborn sepsis through the eyes of a microbiologist. *Anatol Clin* 2022;27:227-42.
4. Er İ, Çetin C, Baydemir C, Arslan U. Coagulase-Negative Staphylococci Growth in Blood Culture of Neonatal Intensive Care Patients: Is it Infection or Contamination?. *Firat Med J* 2020;25:79-85.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127:817-26. Erratum in: *Pediatrics* 2011;128:390.
6. 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.
7. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2020;54:142-58.
8. Çelik İH, Erdeve Ö. Diagnosis of neonatal sepsis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013;56:200-27.
9. Avar Özdemir A, Elgörmüş Y. Retrospective evaluation of the cases with neonatal sepsis and antibiotic resistance of the causing microorganisms. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2016;50:319-24.
10. Kara H, Ertuğrul S, Gündoğuş N, Akpolat N, Özmen Ö. An evaluation of patients with culture-proven sepsis in a neonatal intensive care unit. *Dicle Med J* 2015;42:355-60.
11. Aldemir E, Kavuncuoğlu S, Türel Ö. Epidemiology of Sepsis in Neonates: Microbiological Profile and Antibiotic Susceptibility. *J Pediatr Inf* 2019;13:199-205.
12. Sağlam D, Erçal BD, Yağmur G, Hörmüt Öz HT, Akın MA, Berk E. Distribution of microorganisms isolated from blood cultures collected from the neonatal intensive care units of Kayseri Training and Research Hospital. *Abant Med J* 2015;4:255-60.
13. Iqbal S, Rehman FU, Ali W, Rajper SB. Pattern of bacterial isolates causing neonatal septicemia along with their pattern of antibiotic susceptibility. *Professional Med J* 2020;27:737-41.
14. 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.
15. Ozkan 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.
16. Hameed A, Izhar M, Hameed S, Fayzan M. Neonatal Sepsis in Tertiary Care Hospital: Bacteriological Profile and Antibiotic Susceptibility Patterns. *PJMHS* 2018;12:1656-9.
 17. Mutlu M, Aslan Y, Saygin 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* 2011;16:253-7.
 18. Pokhrel B, Koirala T, Shah G, Joshi S, Baral P. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal. *BMC Pediatr* 2018;18:208.
 19. Gümüş H, Kazanasmaz H. Investigation of Prevalence, Isolated Microorganisms and Antibiotic Resistance in Cultured Late Neonatal Sepsis Cases. *KSU Med J* 2018;13:81-4.
 20. Karacanoğlu D, Tanyeri Bayraktar B, Bayraktar S, Meriç Z, Hepokur M. Retrospective Evaluation of Culture Proven Neonatal Sepsis Cases in Neonatal Intensive Care Unit. *Bezmialem Science* 2017;5:150-4.
 21. Türkmen KM, Telli M, Erişen S, Güzünler M, Eyigör M. Evaluation the Cases of Neonatal Sepsis and of Antibiotic Sensitivities in a Neonatal Intensive Care Unit. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;11:15-20.
 22. Bekis Bozkurt H. Evaluation of Our Neonatal Sepsis Cases in Terms of
 23. Causing Microorganism and Antibiotic Resistance. *J Pediatr Inf* 2018;12:99-104.
 24. Jatsho J, Nishizawa Y, Pelzom D, Sharma R. Clinical and Bacteriological Profile of Neonatal Sepsis: A Prospective Hospital-Based Study. *Int J Pediatr* 2020;2020:1835945.
 25. Meral C, Karademir F, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Tunç T, Kul M, et al. The Retrospective Analysis of Neonatal Sepsis Cases and Causes. *TAF Prev Med Bull* 2009;8:329-32.
 26. Kavuncuoğlu S, Kazancı S, Yıldız H, Aldemir E, Türel Ö, Ramoğlu M. Evaluation of Culture Positive Sepsis Cases in Our Neonatal Intensive Care Unit According to Rate, Etiologic Factors, Responsible Microorganisms and Antibiotic Resistanc. *JOPP Derg* 2011;3:129-38.
 27. Üçsel R, Çoban A, İnce Z, Atabek A, Öngen B, Can G. Epidemiology of neonatal sepsis. *Klimik Derg* 1992;5:95-8.
 28. Ovalı F. Yenidoğan Enfeksiyonları. 1st ed. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006. p.107-60 .
 29. Jiang JH, Chiu NC, Huang FY, Kao HA, Hsu CH, Hung HY, et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:301-6.
 30. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):285-91.
 31. Arısoy ES. Neonatal Sepsis: Diagnosis and Treatment. *ANKEM Derg* 2010;24:168-75.
 32. İpek MŞ, Özbek E. Bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2016;7:625-9.