

Klinik Araştırma

Yenidoğan Yoğun Bakım Hastalarının Kan Kültüründeki Koagülaz Negatif Stafilokok Üremeleri: Enfeksiyon Mu? Kontaminasyon Mu?

İlkay ER^{1,a}, Ceren ÇETİN², Canan BAYDEMİR³, Uğurgül ARSLAN⁴

¹SBÜ Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji, Kocaeli, Türkiye

²SBÜ Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Kocaeli, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

⁴SBÜ Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji, Kocaeli, Türkiye

ÖZET

Amaç: Derinin normal flora elemanı olan koagülaz negatif stafilokok (KNS) türleri, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kan kültüründe en sık izole edilen mikroorganizmalardır ve enfeksiyon-kontaminasyon ayrımı güçtür. Bu retrospektif çalışmada, yenidoğan yoğun bakım hastalarının kan kültüründeki KNS üremelerine yaklaşımlarımız sunulmuştur.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde Ocak 2016 ile Aralık 2018 tarihleri arasında yatan ve kan kültüründe KNS üremesi olan yenidoğanlar çalışmaya alındı. Hastalar santral kateter gibi KNS için risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulgularına göre değerlendirildi, “kesin” ve “olası” KNS grupları ile “kontaminasyon” grubuna ayrıldı. Gruplar arasında veriler kıyaslandı.

Bulgular: Çalışma döneminde kan kültürlerindeki üremelerin %40.8’i (n =130) KNS’lerdi ve en sık izole edilen tür *S. epidermidis* (%69.2) idi. Metisiline karşı saptanan direnç oranı %77.9’du. Üremelerin %67.7’si erkek bebeklerde bildirildi, %58.5’i kontaminasyon olarak tanımlandı. Kesin KNS enfeksiyonu; ortanca gebelik yaşı 32 (28-34) hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1547.5±446.9 gram prematürelde, olası KNS enfeksiyonu; 35 hafta üstü yenidoğanlarda gözlemlendi. Kontaminasyon ise ortalama doğum ağırlığı 3347±472.5 gram term yenidoğanlarda düşünüldü. KNS enfeksiyonu sırasında en fazla görülen klinik bulgular kutis marmoratus, kusma, beslenme intoleransı ve batın distansiyonuydu. Kesin KNS grubunda olası KNS ve kontaminasyon grubuna kıyasla, olası KNS grubunda kontaminasyon grubuna kıyasla CRP artış farkı anlamlı bulundu. Gruplardaki diğer laboratuvar parametreleri benzerdi.

Sonuç: Yenidoğanların gebelik yaşı, doğum ağırlığı, KNS için risk faktörlerinin varlığı, kliniği ve laboratuvar bulguları kan kültüründeki KNS üremelerinin yönetiminde yardımcıdır.

Anahtar Sözcükler: Koagülaz Negatif Stafilokok, Yenidoğan, Kan Kültürü, Enfeksiyon, Kontaminasyon.

ABSTRACT

Coagulase-Negative Staphylococci Growth in Blood Culture of Neonatal Intensive Care Patients: Is it Infection or Contamination?

Objective: Coagulase-negative staphylococci (CoNS) species, which are normal flora elements of the skin, are the most frequently isolated microorganisms in blood culture in neonatal intensive care units (NICUs) and are challenged in distinction of infection-contamination. In this retrospective study, our approaches to CoNS growth in blood culture of NICU patients were presented.

Material and Method: Newborns who were hospitalized in NICUs between January 2016 and December 2018 and who had CoNS growth in blood culture were enrolled in the study. They were evaluated according to risk factors of CoNS (such as central catheter), laboratory and clinical findings, and were divided into “definite” and “probable” CoNS groups and also “contamination” group. The datas were compared between the groups.

Results: During the study, 40.8% (n =130) of the growth in blood cultures were CoNS and mostly isolated species was *Staphylococcus epidermidis* (69.2%). Resistance rate against methicillin was 77.9%. 67.7% of CoNS growth in blood cultures were reported in male infants, and 58.5% were defined as contamination. The definite and probable CoNS infections were observed in pretermes with median gestational week 32 (28-34) and mean birth weight 1547.5±446.9 grams, and in newborns over 35 weeks of age, respectively. Contamination were thought for term infants with mean birth weight 3347±472.5 grams. The most common clinical findings during CoNS infection were cutis marmoratus, vomiting, feeding intolerance, and abdominal distention. Increase in CRP difference was found significant in definite CoNS group vs. probable CNS and contamination group, and in probable CNS group vs. contamination group. Other laboratory parameters in the groups were similiar.

Conclusion: The gestational week, birth weight, presence of CoNS risk factors, clinical and laboratory findings are all helpful in management of CoNS growth in blood culture of neonates.

Keywords: Coagulase Negative Staphylococci, Newborn, Blood Culture, Infection, Contamination.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Er İ, Çetin C, Baydemir C, Arslan U. Yenidoğan Yoğun Bakım Hastalarının Kan Kültüründeki Koagülaz Negatif Stafilokok Üremeleri: Enfeksiyon Mu? Kontaminasyon Mu? Fırat Tıp Dergisi 2020; 25 (2): 79-85.

How to cite this article: Er I, Cetin C, Baydemir C, Arslan U. Coagulase-Negative Staphylococci Growth in Blood Culture of Neonatal Intensive Care Patients: Is it Infection or Contamination? Fırat Med J 2020; 25 (2): 79-85.

Stafilokoklar, *Micrococcaceae* ailesinden hareketsiz, aerop veya fakültatif anaerop Gram pozitif koklardır. Doğada yaygın olarak bulunurlar, başlıca kaynakları insandır. En sık deride ve dışarı açılan vücut boşlukla-

rını kaplayan mukozlarda kolonize olurlar (1). Uzun yıllar stafilokok cinsi içinde *Staphylococcus aureus* enfeksiyon etkeni olarak tanınmış, koagülaz negatif stafilokok (KNS) türleri ise deri ve mukozanın normal florası içinde yer aldıklarından kontaminant (bulaş)

bakteriler olarak değerlendirilmişlerdir. Ancak günümüzde başta *Staphylococcus epidermidis* olmak üzere tüm KNS türlerinin önemli nozokomial enfeksiyonlara neden oldukları bilinmektedir (2).

Deri bütünlüğünün bozulmasıyla beraber yetersiz immun sistem savunması, prematürite, hastanede yatış süresi, uzun süreli mekanik ventilasyon (MV) desteği ve total parenteral nutrisyon (TPN) alma ve şant, santral kateter gibi vücuttaki yabancı cisimlerin varlığı KNS enfeksiyonlarının seyrini belirleyen önemli risk faktörleri arasındadır (2, 3). Bu bakteriler, dış yüzeylere yapışabilme, çoğalabilme ve biofilm oluşturup konak savunma sisteminden saklanabilme özellikleri sayesinde kolaylıkla bakteriyemi ve sistemik enfeksiyonlara neden olmakta hatta kullanılmakta olan antibiyotiklere direnç geliştirebilmektedirler (2). Özellikle metisiline karşı olan dirençleriyle bilinmekteyken, son yıllarda çoklu antibiyotik dirençlerinden de bahsedilmektedir (4, 5).

Başta *S. epidermidis* olmak üzere KNS'ler, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kan kültürlerinde en sık izole edilen mikroorganizmalardır, %30-60 oranında bakteriyemiye neden olmaktadır (5). Son 20 yılda giderek artan oranlarda neonatal sepsislerin, özellikle de düşük doğum ağırlıklı bebeklerdeki geç neonatal sepsisin başlıca etkenidirler. *S. aureus* ve Gram negatif bakterilere kıyasla mortaliteden ziyade morbiditeye neden olurlar (5, 6).

Yenidoğan sepsisinin tanısında klinik değerlendirme ve laboratuvar bulguları yardımcıdır. Duyarlılığı %50-80 arasında değişmekle beraber sepsiste etkenin kan kültüründe üretilmesi "altın standart" olarak ifade edilmektedir (7). Ancak kan kültüründeki KNS üremesinin klinik yönetimi; enfeksiyon-kontaminasyon ayırımıdaki güçlükler, gereksiz antibiyotik tedavisi ile hastanede yatış süresinin uzaması, tedavi maliyetinin artması ve çoklu antibiyotik direnci olan KNS türlerinin ortaya çıkması gibi nedenlerden dolayı karmaşık olabilmektedir (8).

Bu çalışmada, kan kültüründe KNS üremesi olan yenidoğan yoğun bakım hastalarımız KNS için mevcut risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulgularıyla retrospektif olarak değerlendirilmiş, bu üremelere hastanemizdeki yaklaşımlarımız sunulmuştur. Beraberinde yenidoğanlarda kan kültüründe KNS üremelerinin klinik yönetimine ve enfeksiyon-kontaminasyon ayırımının yapılabilmesine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya hastanemizin 1., 2. ve 3. basamak yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında yatırılarak izlenmiş yenidoğanlardan kan kültürlerinde KNS üremesi olanlar dahil edildi. Çalışma öncesinde etik kurul onamı alındı (KOÜ GOKAEK 2018/14.10).

Hastalarımızın perinatal özellikleri [postnatal yaş, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, 5. dakika Apgar skoru, yatışta yapılan neonatal mortaliteyi öngören skor; Cli-

nical Risk Index For Babies II (CRIB II)], yenidoğan yoğun bakım düzeyi, laboratuvar değerleri [beyaz küre (BK), trombosit, mutlak nötrofil sayısı (MNS) ve C-reaktif protein (CRP)], eşlik eden klinik bulgular [kardiyovasküler değişiklikler (hipotansiyon, ritm düzensizliği, bradikardi, taşikardi), solunumsal değişiklikler (apne, taşipne, akut solunum sıkıntısı), spesifik olmayan değişiklikler (irritabilite, hipotoni, letarji), gastrointestinal değişiklikler (beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, emmede azalma), ısı değişiklikleri (hipotermi <36°C, hipertermi >38,5 ° C, ısı düzensizliği), cilt ve cilt altı lezyonları (kutis marmoratus, sklerem, peteşiyel döküntü)], KNS üremelerinin antibiyogramları, kullanılan ya da değiştirilen antibiyotikler ve KNS enfeksiyonu için bilinen risk faktörleri [TPN alma, MV desteği, santral kateter varlığı] hastanemiz bilgi kayıt sisteminden retrospektif olarak kaydedildi (9).

Belirtilen tarihler arasında kan kültüründe KNS üremesi olan tüm yenidoğanlar, kültür sonucu yanında klinik ve laboratuvar bulguları ile yenidoğan uzmanı ve çocuk enfeksiyon uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Laboratuvar bulgularından; lökositoz (BK sayısının >20,000/mm³ olması) ya da lökopeni (BK sayısının <5.000/mm³), mutlak nötrofopeni (MNS<1000/mm³ olması) ya da relatif nötrofopeni (MNS<5000/mm³ olması), trombositopeni (trombosit <150.000 olması) ve CRP>5 mg/L olması enfeksiyon lehine yorumlanmıştı (9, 10).

Çalışmamızda 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", bir kan kültüründe KNS üremesi "olası KNS enfeksiyonu" olarak tanımlanmıştı ve tekrarlanan kan kültürleri sonrası tedavileri düzenlenmişti. Bu üremeler postnatal ilk 3 gün içindeyse erken, 3 günden sonra geç neonatal sepsis olarak değerlendirilmişti. Risk faktörü, klinik ve laboratuvar bulgusu olmayan yenidoğanlardaki tek KNS üremesi ise "kontaminasyon" kabul edilerek kan kültürü tekrarlanmış, hastaların yakın klinik takipleri yapılmıştı (11-13). İzlemlerinde bu şekilde değerlendirilmiş ve tedavisi planlanmış yenidoğanlar çalışmada kesin KNS grubu, olası KNS grubu ve kontaminasyon grubu olarak kategorize edildi. İlk KNS üremesi olan kan kültürüyle beraber alınan laboratuvar değerleri; 1 (örneğin; BK1, MNS 1, trombosit 1, CRP1), üreme sinyali sonrasında tekrarlanan kan kültürüyle beraber alınanlar; 2 (örneğin; BK 2, MNS 2, trombosit 2, CRP 2) ile ifade edildi.

Grupların tüm verileri birbirleriyle istatistiksel olarak kıyaslandı.

Kan Kültürü Alınması

Hastanemizde standart olarak kan kültürleri, steril eldiven kullanılarak önce %70 alkol ardından povidon iyot ile temizlenen periferik bölgelerin venöz damarlarından 1-1,5 cc lik kan numunesi (bebeğin kilosuna göre) iğne ucu değiştirilerek BacTAlert şişelerine alınmaktadır.

Mikrobiyoloji

Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültür numuneleri, BacTAlert (Biomérieux, Fransa) kan kültür sistemi ile incelenmektedir. Pozitif sinyal veren şişelerden Gram boyası yanında %5 koyun kanlı, EMB (eozin metilen blue), SDA (sabouraud dekstroz agar) ve Çikolatamsı Agar besiyerlerine ekimleri yapılarak aerop koşullarda 37 °C'de inkübe edilmektedir. İzolatların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları konvansiyonel yöntemler ve otomatize Vitec version 2.0 compact (Biomérieux, Fransa) ile yapılmaktadır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analiz, IBM SPSS for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama±standart sapma (SS), ortanca (25.-75. persentil) ve frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklarda normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler Tek yönlü varyans analizi ve Tukey çoklu karşılaştırma testi ile, normal dağılıma sahip olmayanlarsa Kruskal Wallis Tek yönlü varyans analizi ve Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldı. İki yönlü testlerde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma dönemi boyunca hastanemizde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatırılmış toplam 318 hastadan 130'unun (%40.8) kan kültürlerinde KNS üremesi olduğu belirlendi. Birinci sırada %69.2 (n =90) oranla *S. epidermidis* izole edilmişti. Çalışmada izole edilen KNS türleri ve dağılımı tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışmada izole edilen KNS türleri ve dağılımı (n =130).

KNS türleri	n (sayı)	% (yüzde)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	90	69.2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	19	14.6
<i>Staphylococcus hominis</i>	15	11.6
<i>Staphylococcus warneri</i>	4	3.1
<i>Staphylococcus capitis</i>	2	1.5

Tüm KNS türleri için antibiyotiklere karşı direnç oranları; metisilinde %77.9, ampisilinde %67.8, gentamisinde %25.7, eritromisinde 46.9, klindamisinde %35.4, siprofloksasinde %22.1 ve trimetoprim sulfametoksazolde %8 idi. Vankomisin ve linezolid direnci gözlenmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %67.7'si (n =88) erkek, %32.3'ü (n =42) kızdı ve %47.7'si sezaryan, %52.3'ü normal spontan vajinal yolla doğmuştu. Ço-

ğunluğu (%58.5) 1. basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmış ve başlıca tanıları sarılık, sarılık+İYE/omfolit, erken neonatal sepsis ve alt solunum yolu enfeksiyonuydu. Genel olarak 2. basamakta yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT) ve geç neonatal sepsis, 3. basamakta prematürite ± respiratuvar distres sendromu (RDS) tanılı hastalar izlenmişti.

Hastalarda ilk olarak ampisilin-gentamisin (%72.5), ikinci ampisilin-sefotaksim (%15.3) kombinasyonu tercih edilmişti. Alt solunum yolu enfeksiyonunda bu kombinasyona klaritromisin de eklenmişti. Hastaların %13.1'i (n =17) herhangi bir antibiyotik tedavisi almamıştı.

Kontaminasyon grubundaki hastalarının (n =76); ortanca postnatal yaşı 8 (1-18) gün, gebelik yaşı 39 (38-40) hafta ve ortalama doğum ağırlığı 3347.5±472.5 gram, 5. dakika Apgar skoru 9.48±0.09 idi. Bu gruptaki hastaların hepsi 1. basamakta izlenmiş, %60.5'i (n =46) alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle ortanca 8 (6-10) gün süreyle yatırılmıştı. CRIB II skoru ortancaları 0 (0-2) idi. Hiçbirine santral kateter takılmamış, hiçbiri TPN ve MV desteği almamıştı.

Olası KNS grubunun (n =38); ortanca postnatal yaşı 2 (0-6) gün, gebelik yaşı 36.6 (35.4-38) hafta ve ortalama doğum ağırlığı 2900±890.8 gram, 5. dakika Apgar skoru 8.31±0.50 idi. CRIB II skoru ortancaları 2 (0.5-4) olarak hesaplanmış, %65.8'i (n =25) YDGT nedeniyle 2. veya 3. basamakta ortanca 13 (7.5-20.5) gün boyunca izlenmişlerdi. Bu gruptaki hastaların %29'u MV desteğini, %23.7'si santral kateter ile TPN'yi ortanca 4 (3-5) gün süreyle almıştı.

Kesin KNS grubu (n =16) ise ortanca postnatal yaşı 7 (5-10) gün, gebelik yaşı 32 (28-34) hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1547.5±446.9 gram, 5. dakika Apgar skoru 7.35±0.55 olan %75'i (n =12) RDS tanısıyla 3. basamakta ortanca 30 (15.8-48.8) gün boyunca izlenmiş prematüre hastalardı. CRIB II skoru ortancaları 6 (4.5-8.8) idi. Hepsine ortanca 10 (8-13) gün MV desteği verilmiş, %87.5'i ortanca 8 (6-10) gün TPN almıştı. Santral venöz kateter kullanma süreleri ortanca 9 (6-12) gündü. Postnatal yaşları dışında bahsedilen tüm bu özellikler diğer iki gruba kıyasla anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Kontaminasyon grubunun ortanca postnatal yaşları ve doğum ağırlıkları ile ortalama doğum haftaları, olası ve kesin KNS grubuna göre daha büyük saptandı. Olası KNS grubunda da KNS enfeksiyonu için risk faktörleri yanında ortanca yatış süreleri kontaminasyon grubuna göre daha fazla bulundu ($p < 0.001$). Tüm gruplarda en sık izole edilen tür yine *S. epidermidis* idi ($p = 0.271$).

Çalışma gruplarının perinatal özellikleri, KNS için risk faktörleri ve en sık izole edilen KNS türünün gruplara göre dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışma gruplarının perinatal özellikleri, KNS için risk faktörleri ve en sık izole edilen KNS türünün gruplara göre dağılımı.

	Kontaminasyon grubu, n =76	Olası KNS grubu, n =38	Kesin KNS grubu, n =16	p
Postnatal yaş, gün, ortanca(25-75p)	8 (1-18)	2 (0-6)	7 (5-10)	<0.001 ^{a,b}
Gebelik yaşı, hafta, ortanca (25-75p)	39 (38-40)	36.6 (35.4-38)	32 (28-34)	<0.001 ^{b,c}
Doğum ağırlığı, gr, ortalama (±SS)	3347±472.5	2900±890.8	1547.5±446.9	<0.001 ^{a,b,c}
5. dakika Apgar skoru, ortalama (±SS)	9.48 ± 0.09	8.31 ± 0.50	7.35±0.55	<0.001 ^{b,c}
CRIB II skoru, ortanca (25-75p)	0 (0-2)	2 (0.5-4)	6 (4.5-8.8)	<0.001 ^{b,c}
Yatış süresi, gün, ortanca(25-75p)	7 (6-10)	13 (7.5-20.5)	30 (15-48)	<0.001 ^{a,b,c}
MV desteği alanlar, n (%)	0 (0)	11 (29)	16 (100)	<0.001 ^{a,b,c}
MV süresi, gün, ortanca(25-75p)	0 (0)	4 (3-5)	10 (8-13)	<0.001 ^{a,b,c}
TPN alanlar, n (%)	0 (0)	9 (23.7)	14 (87.5)	<0.001 ^{a,b,c}
TPN süresi, gün, ortanca(25-75p)	0 (0)	4 (3-5)	8 (6-10)	<0.001 ^{a,b,c}
Santral kateter takılanlar, n (%)	0 (0)	9 (23.7)	16 (100)	<0.001 ^{a,b,c}
Santral kateter süresi, gün, ortanca (25-75p)	0 (0)	4 (3-5)	9 (6-12)	<0.001 ^{a,b,c}
En sık izole edilen KNS türü ve dağılımı, n (%)	<i>S.epidermidis</i> , 51(67.1)	<i>S.epidermidis</i> , 26 (68.4)	<i>S.epidermidis</i> , 11 (68.8)	0.271

KNS; Koagülaz negatif stafilokok, CRIB; Clinical Risk Index for Babies, MV; mekanik ventilasyon, TPN; total parenteral nutrisyon.

a: Grup 1 ve Grup 2 arasında önemli fark vardır, b: Grup 1 ve Grup 3 arasında önemli fark vardır, c: Grup 2 ve Grup 3 arasında önemli fark vardır.

Hastaların BK 1, MNS 1 ve trombosit 1 ve CRP 1 değerleri ile BK 2, MNS 2 ve trombosit 2 değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). CRP artış farkı (CRP2-CRP1); kesin KNS

grubunda diğer iki gruba, olası KNS grubunda kontaminasyon grubuna göre anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Çalışma gruplarındaki KNS üremesi sırasındaki ve sonrasındaki laboratuvar değerleri tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Çalışma gruplarında KNS üremesi sırasındaki ve sonrasındaki laboratuvar değerleri.

	Kontaminasyon grubu, n =76	Olası KNS grubu, n =38	Kesin KNS grubu, n =16	p
BK 1 /mm ³ , ortalama (±SS)	15107.8±6864	13278.9±6899.4	17725.1±10536.7	0.370
BK 2 /mm ³ , ortalama (±SS)	11597.9±3773.1	12026±5221.6	13393.8±4982.6	0.561
MNS 1, ortalama (±SS)	7081±5427.9	7212.3±5828.1	5684.5±3755.1	0.765
MNS 2, ortalama (±SS)	4850.4±3110.2	5693.4±3496.6	6052.9±3139.9	0.542
Trombosit1/mm ³ , ortalama (±SS)	324502.7±123106.8	301789.1±114509.4	251000.1±122585.5	0.182
Trombosit2 /mm ³ , ortalama (±SS)	371834.8±330018.2	339631.1±106684.5	297187.5±152886.9	0.625
CRP 1 mg/L, ortanca (25-75p)	0.2 (0.1-5.5)	0.9 (0.1-1.9)	0.1 (0.1-1.78)	0.170
CRP ² de artış farkı (CRP2-CRP1), ortanca (25-75p)	0.1 (0.0-4.5)	6.5 (0.1-11.8)	12.64 (9.5-14.78)	<0.001 ^{a,b,c}

KNS; Koagülaz negatif stafilokok, BK; beyaz küre, MNS; mutlak nötrofil sayısı, CRP; C-reaktif protein.

KNS üremesi sırasındaki değerler 1, sonrasındaki değerler 2 ile ifade edilmiştir.

a: Grup 1 ve Grup 2 arasında önemli fark vardır, b: Grup 1 ve Grup 3 arasında önemli fark vardır, c: Grup 2 ve Grup 3 arasında önemli fark vardır.

Klinik olarak KNS enfeksiyonu sırasında kesin KNS grubunun tamamında kutis marmoratus ve kusma, beslenme intoleransı, batın distansiyonundan oluşan gastrointestinal semptomlar gözlenmiş, %10 kadarına da akut solunum sıkıntısı eklenmişti. Olası KNS grubunun %34.6'sında kutis marmoratus, %25'inde gastrointestinal semptomlar görülmüştü. Bu hastaların antibiyotikleri vankomisin yanında amikasin veya meropenem olarak değiştirilmişti. Tedavi değişimi sonrasında olası KNS grubunun %95'inin ilk, kesin KNS grubunun %86.5'inin ikinci kontrol kan kültüründe üreme olmadığı belirlendi. KNS'ye yönelik ortalama antibiyotik kullanma süresi olası KNS grubunda 7±3.2 gün, kesin KNS grubunda 14±1.5 gün idi.

Çalışmamızda KNS üremelerinin %58.5'inin kontaminasyon grubunda olduğu belirlendi. Bu gruptan 2 hastadan başka bir hastaneye sevk edildiğinden, 4 hastadan da kliniği iyi olup tekrarlanan laboratuvar değerleri normal sınırlar içinde ve CRP artışı görülmediğinden kan kültürü tekrarı yapılmamıştı. Geriye kalan 70 hastanın 17'si (%24.3) antibiyotiksiz izlenme devam edilmiş, diğerlerinde antibiyotik değişikliği yapılmamış kullanmakta oldukları antibiyotiklere (ampisilin+gentamisin/sefotaksim) devam edilmişti. İzlemlerinde yatışlarına göre kliniği daha da iyileşen ve herhangi ek semptom gözlenmeyen kontaminasyon gru-

bunun, kontrol kan kültürlerinin %92.9'unda (n =65) üreme olmadığı, %7.1'inde (n =5) de farklı bir KNS türü ürediği belirlendi.

TARTIŞMA

Çalışmamız sürecinde taranan kan kültürlerinin %40.8'inde KNS üremesi olmuştur ve en sık izole edilen KNS türü *S. epidermidis*'tir. Bu üremelerin çoğunluğu erkek bebeklerde bildirilmiş ve yarıdan fazlası kontaminasyon olarak tanımlanmıştır. Kesin KNS enfeksiyonu olarak değerlendirilenler; KNS için bilinen risk faktörlerine sahip, üreme sırasında ve sonrasında gerek klinik bulguların gerekse laboratuvar değerlerinin enfeksiyon lehine anlamlı olduğu, ortanca gebelik yaşı 32 (28-34) hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1547.5±446.9 gram, Apgar skoru düşük, CRIB skoru yüksek prematürelde olan üremelerdir. Olası KNS enfeksiyonu; KNS için risk faktörlerine sahip, klinik ve laboratuvar bulgularıyla KNS enfeksiyonunun ekarte edilemediği 35 hafta üstü geç preterm ve term yenidoğanlarda, kontaminasyon; postnatal yaşı enfeksiyon gruplarına göre daha büyük, zamanında doğmuş, ortalama doğum ağırlığı 3347±472.5 gram, KNS için risk faktörü bulunmayan, izlemlerinde klinik bozulma veya enfeksiyon lehine laboratuvar bulgusu olmamış

yenidoğanlarda düşünülmüştür. Hastalarımızda KNS enfeksiyonu sırasında klinik bulgu olarak ön planda kutis marmoratus ve kusma, beslenme intoleransı, batın distansiyonundan oluşan gastrointestinal semptomlar görülmüştür. En sık KNS enfeksiyon etkeni de *S. epidermidis* olarak belirlenmiştir. Enfeksiyon gruplarındaki CRP artış farkı dışında, gruplar arasında laboratuvar parametrelerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda en sık izole edilen KNS ve ilk üç sırada yer alan KNS türleri literatür verileriyle uyumlu (14, 15). Tüm KNS türleri için belirlediğimiz metisiline karşı direnç oranımız (%77.9), ülkemizden Yalaz ve ark. (16) (%92.3) ile Kavuncuoğlu ve ark. (17) (%83)'nın oranlarıyla benzerdi. Metisilin direncinde rol alan modifiye olmuş penisilin bağlayan protein, afinitesi düşük olduğu için tüm beta-laktam ve türevi antibiyotiklere karşı da dirence neden olmaktadır (2). Bizim de belirlediğimiz ampisilin direnci (%67.8), metisilin direncine yakındı ve Kavuncuoğlu ve ark. (17)'nin çalışmasındaki ampisilin direnciyle (%72) uyumluydu. Çalışmamızda vankomisin ve linezolid direnci saptamadık, diğer antibiyotiklere karşı belirlediğimiz dirençlerin de literatür verilerine göre düşük olduğunu gördük (14, 16, 18).

Doğumdan sonra ilk hafta içinde deri ve mukozalarda kolonize olmaya başlayan KNS türlerinin, esasen immun sistemi uyarıcı ve patojen mikroorganizmalara karşı vücudu koruyucu etkisi bulunmaktadır. Ancak savunma mekanizmaları yetersiz yenidoğanlarda önemli nozokomiyal sepsis kaynağı olarak karşımıza çıkarlar. Hastanın kendinden başka hastane personeli, kontamine dezenfektanlar, yoğun bakım ekipmanları ve santral kateter, shunt gibi cansız materyaller KNS enfeksiyonu için kaynak olabilmektedir. Özellikle yetersiz deri antisepsisi yapıldığı durumlarda enfeksiyon-kontaminasyon ayrımının zor olduğu bakteriyemiler görülmektedir (2, 3, 19).

Literatürde yenidoğanlarda KNS üremelerini belirli kriterlere göre değerlendirmiş bizim sonuçlarımızın da uyumlu olduğu çeşitli çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Jean-Baptiste ve ark. (3), yenidoğanlarda kesin KNS enfeksiyonunu aynı gün içinde alınan 2 pozitif kültür ile olası KNS enfeksiyonu da dört gün içinde 2, yedi gün içinde 3 veya on gün içinde 4 pozitif kültürün bulunması olarak tanımlamışlardır. Kesin ve olası KNS enfeksiyon insidansının doğum ağırlığı arttıkça (≥ 3500 gr) azaldığını, fakat düşük gestasyonel haftalı (≤ 34 hafta) ve düşük doğum ağırlıklı (≤ 1499 gr) bebeklerde insidansın özellikle postnatal 7-14 günden sonra arttığını gözlemlemişlerdir. Buna paralel olarak, prematüre bebeklerin yoğun bakım izleminde elzem olan santral kateter, parenteral nutrisyon ve mekanik ventilasyonun uzamış kullanımının KNS enfeksiyonuna zemin hazırlayan risk faktörleri olduğunu belirlemişlerdir. Yenidoğan bebeklerde normal flora elemanı olan KNS türlerinin invazif girişimlerde kana bulaşma potansiyelleri yüksek ve klinik bulguları nonspesifik olduğundan KNS sepsisi düşünülen hastalardan farklı yerlerden alınacak 2 kan kültürünün mikrobiyolojik olarak enfeksiyon-kontaminasyon ayrımında yardımcı olacağını vurgulamışlardır.

Çalışmamızda kesin KNS grubundaki prematürelerimizde gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve risk faktörleriyle ilgili sonuçlarımız Baptiste ve ark. (3)'nün çalışmasıyla benzerdi. Ancak yenidoğanlarda özellikle de düşük doğum ağırlıklı prematürelere pratikte genellikle tek bir kan kültürü alınarak klinik ve laboratuvar bulgularıyla sepsis tanısı ön görülmekte ve antibiyotik başlanmakta, sepsis tanısında altın standart olan kan kültürü sonucu sonradan öğrenilmektedir. Hatta etkenin kan kültüründe üretilmediği durumlarda (klinik sepsis) başlanan antibiyotik tedavisi sepsis için uygun sürede tamamlanmaktadır (6, 7). Bu nedenle bazı araştırmacılar iki pozitif kan kültürü yanında tek pozitif kan kültürü ile beraber üremenin bildirildiği iki gün içinde artan CRP değeri olan vakaları da KNS enfeksiyonu olarak tanımlamışlardır (20). Biz de çalışmamızda ikinci kültür sonucunu beklediğimiz süre içinde tekrarlanan CRP'nin, KNS enfeksiyonu düşünülen yenidoğanlarda kontaminasyon grubuna kıyasla anlamlı olarak arttığını belirlemiştik.

Diğer bir çalışmada Healy ve ark. (12), kesin KNS enfeksiyonunu; ısı insitabilitesi, kardiyovaskular ve solunumsal değişiklikler, gastrointestinal sorunlar, letarji ya da irritabilite gibi neonatal sepsis bulgularından en az biri varlığında aynı tür KNS üreyen iki veya daha fazla pozitif kan kültürü olduğunda ya da tek kan kültürü ile beyin omurilik, eklem gibi steril vücut bölgesinden alınmış kültürünün eş zamanlı pozitifliğinde tanımlamışlardır. Olası KNS enfeksiyon kararı ise tek bir kan veya steril vücut bölgesinden alınmış kültür pozitifliğinde, hastaların tüm klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendiren 3 pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanından en az 2'sinin bağımsız kararı enfeksiyon lehine ise verilmiştir. Olası enfeksiyon kriterlerini karşılamayan üremeler kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Çalışmalarının sonucunda kesin veya olası invazif KNS enfeksiyonunu <2000 gr ve <34 gestasyonel hafta bebeklerde gözlemlemişlerdir. Santral kateter varlığından ziyade takılan kateter sayısını KNS enfeksiyonu için anlamlı bulmuşlardır. Çalışmamıza benzer şekilde gastrik rezidüyü veya letarjiyi anlamlı klinik semptomlar olarak belirlemişlerdir. Sepsis taramasında CRP'yi rutin kullanmamakla beraber, kontaminasyon grubuna kıyasla kesin ve olası enfeksiyon gruplarında beyaz küre ve trombosit sayıları arasında anlamlı fark bulmamışlardır.

Bu sonuçlarla Healy ve ark. (12), KNS'lere yönelik ampirik başlanan vankomisinin 34 hafta ve 2000 gr üstündeki bebeklerde kan kültüründe sinyal yoksa ya da tek bir kan kültürü pozitifse erken kesilebileceğini belirtmişlerdir. Şüpheli ya da anlamlı olmayan KNS üremesi olan bebeklerde, klinik bulguların yakın takip edilerek kültür sonucunun beklenebileceğini ve bu süre içinde tedavinin ertelenebileceğini destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur (21, 22). Benzer şekilde Jean-Baptiste ve ark. (3) ≥ 3500 gr yenidoğanlarda KNS enfeksiyon insidansının düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da term doğmuş, ortalama doğum

ağırlığı 3347±472.5 gram olan kontaminasyon grubunun %92.9'unda kontrol kan kültüründe üreme olmadığı belirlenmiştir. Bu grup incelendiğinde ise hasta sirkülasyonun ve iş yükünün fazla olduğu 1. basamak yoğun bakımda yatan, KNS üremesinin hasta kliniği ile örtüşmediği, doğum ağırlığı yanında postnatal yaşı da büyük, çoğunluğu alt solunum yolu tanısıyla izlenen yenidoğanlardan oluştuğu gözlemlenmiştir.

Yukarıda bahsedilen literatür verilerinden farklı olarak kan kültürlerimizin aynı gün içinde değil, ardışık iki gün içinde alınmış olması çalışmamızın kısıtlılığı olarak düşünülebilir. Ancak veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, her ne kadar mikrobiyolojik olarak KNS üremelerinde enfeksiyon-kontaminasyon ayırımının farklı yerlerden alınmış iki kan kültürü ile

yapılmasının gerektiği belirtilse de tek kan kültürü şişesinde ilk 24 saatte belirlenen üremenin hastanın kliniği uyumlu ise etken kabul edilmesi önerilmektedir (13, 23).

Sonuç olarak gebelik yaşı, doğum ağırlığı ile KNS için mevcut risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulguları yenidoğanlarda kan kültürlerindeki KNS üremelerinin yönetiminde klinisyene yardımcı olmaktadır. İnvazif girişimlerin mümkün olduğunca en aza indirilip, kullanım sürelerinin kısa tutulabilmesi, uygun deri antiseptisi ve hastane personelinin başta el hijyeni olmak üzere sıkı enfeksiyon kontrol politikalarına uyması kontaminasyon yanında enfeksiyon oranlarını da düşürecektir.

KAYNAKLAR

- Bannerman TL. Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase-positive cocci that grow aerobically. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, and Tenover FC (editors). *Manual of Clinical Microbiology* 8. Baskı, ASM Press: Washington 2003: 384-404.
- von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 677-85.
- Jean-Baptiste N, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M et al. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 679-86.
- García-Vázquez DE, Fernández-Rufete A, Hernández-Torres A, Canteras M, Ruiz J, Gómez J. When is coagulase-negative Staphylococcus bacteraemia clinically significant? *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 664-71.
- Blanchard AC, Quach C, Autmizguine J. Staphylococcal infections in infants: updates and current challenges. *Clin Perinatol* 2015; 42: 119-32.
- Chu A, Hageman JR, Schreiber M, Alexander K. Antimicrobial therapy and late-onset sepsis. *NeoReviews* 2012; 13: 94-102.
- Cengiz AB. Yenidoğan sepsisinde değerlendirme ve yönetim. *Güncel Pediatri* 2007; 5: 126-31.
- Elzi L, Babouee B, Vögeli N et al. How to discriminate contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 355-61.
- European Medicine Agency (EMA), Report on the Expert Meeting on Neonatal and Pediatric Sepsis, 2010. https://www.ema.europa.eu/documents/report/report-expert-meeting-neonatalpaediatricsepsis_en.pdf
- Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 799-802.
- Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Wilson CB, Nizet V and Maldonado YA (editors). *Infection Disease of the Fetus and Newborn Infant*. 7. Baskı. Elsevier Saunders: Philadelphia 2011: 222-75.
- Healy CM, Baker CJ, Palazzi DL, Campbell JR, Edwards MS. Distinguishing true coagulase-negative Staphylococcus infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2013; 33: 52-8.
- Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi. Ankara, Klimud 2017: 30-31.

14. Khan MM, Faiz A, Ashshi AM. Clinically significant coagulase-negative Staphylococci and their antibiotic resistance pattern in a tertiary care hospital. J Pak Med Assoc 2014; 64: 1171-4.
15. Keim L, Torres-Filho SR, Vullu Silva S, Teixeira LA. Prevalence, aetiology and antibiotic resistance profiles of coagulase negative staphylococci isolated in a teaching hospital. Braz J Microbiol 2011; 42: 248-55.
16. Yalaz M, Cetin H, Akisu M, Aydemir S, Tunger A, Kultursay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. Turk J Pediatr 2006; 48: 13-8.
17. Kavuncuoğlu S, Kazancı S, Yıldız H, Aldemir E, Türel Ö, Ramoğlu M. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan kültür pozitif sepsisli olguların sıklık, etiolojik, faktörler, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik direnci yönünden incelenmesi. JOPP Derg 2011; 3: 129-38.
18. Deepa S, Kumari A, Venkatesha D. Increasing trends of methicillin resistant coagulase negative Staphylococcus in neonatal septicaemia-A study in a tertiary care hospital, Mysore, South India. Online J Health Allied Sci 2010; 9: 11-3.
19. Dong Y, Speer CP. The role of *Staphylococcus epidermidis* in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? Int J Med Microbiol 2014; 304: 513-20.
20. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002; 110: 282-91.
21. Chui CH, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Poupolo KM. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 273-8.
22. Ericson JE, Thaden J, Cross HR et al. No survival benefit with empirical vancomycin therapy for coagulase-negative staphylococcal blood stream infections in infants. Pediatr Infect Dis J 2015; 34: 371-5.
23. Balıkçı A, Belas Z, Topkaya-Eren A. Kan kültürü pozitifliği: Etken ya da kontaminasyon mu? Mikrobiyol Bul 2013; 47:135-40.

İlkay ER	0000-0003-4562-3829
Ceren ÇETİN	0000-0001-6423-7523
Canan BAYDEMİR	0000-0002-1521-7793
Uğurgül ARSLAN	0000-0003-1200-7587