

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قال الله تعالى

اللَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْحَيُّ الْقَيُّومُ لَا تَأْخُذُهُ سِنَّةٌ وَلَا نَوْمٌ لَهُ مَا فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ وَلَا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِنْ عِلْمِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضَ وَلَا يَئُودُهُ حِفْظُهُمَا وَهُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية 255

DEDICATION

To my parents..

lovely wife...

and kids.....

ACKNOWLEDGEMENTS

First of all, my gratitude to **ALMIGHTY ALLAH** to reconcile me to complete this work properly.

Thanks must be extended to my supervisor **Dr. Yousif Fadlalla** for his close supervision, valuable advices, and stimulating suggestions. Also, his pleasant personality made it easy for us to do this work together.

Special thanks to medical staff working in **El-Sewedy Pediatric Charity Hospital** for providing technical help and encouragement.

I also greatly acknowledge the assistance of **Mrs. Suhair Ramadan** of the Research Laboratory, Sudan University of Science and Technology, and **Mr. Noraldin Mohammed Ali**, Chief of Central Laboratory of Public Health, Ministry of Health, Khartoum State.

Last, but not least, I really appreciate the help and patience of the staff of College of Medical Laboratory Science, Sudan University of Science and Technology, Khartoum, Sudan.

ABSTRACT

Neonatal sepsis is one of the most common reasons for admission to neonatal units in developing countries. It is also a major cause of mortality in both developed and developing countries. The type and pattern organisms that cause neonatal sepsis changes over time and vary from one hospital to another hospital, even in the same country. In addition the causative organisms have developed increased drug resistance for the last two decades. Maternal, neonatal and environmental risk factors have contributed for the development of sepsis.

This study was undertaken to determine the pattern of aerobic bacterial agents causing neonatal sepsis and to assess their susceptibility pattern to various antimicrobial agents. An attempt has been also made to identify the possible maternal and neonatal risk factors responsible for neonatal septicemia.

During the period of April to October 2013 a cross-sectional prospective study was conducted at El Swedey Pediatrics Charity Hospital, Khartoum, Sudan. Blood cultures were performed from newborn babies (n=100) admitted to the hospital with a clinical diagnosis of neonatal sepsis. Antimicrobial susceptibility testing was performed for all blood culture isolates according to the criteria of the National Committee for Clinical Laboratory Standards by disk diffusion method.

Of the 100 patients, 55% were males and 45% were females. A total of 22 (22%) neonates presented with early-onset sepsis (EOS) and 78 (78%) presented with late-onset sepsis (LOS). Of the 100 neonates investigated for sepsis, 18 (18%) were

positive for blood culture. The Gram-positive and negative bacteria accounted for 33.3% and 66.7% respectively ($p > 0.05$). The most common isolated organisms were *Klebsiella spp.* (27.8%) and *P. aeruginosa* (22.2%). Neonatal risk factors such as prematurity and low birth weight. No maternal risk factors were identified.

Klebsiella spp. and *P. aeruginosa* were the most common organisms causing neonatal sepsis. Prematurity and low birth weight showed insignificant association with blood culture proven to be neonatal sepsis. Gram-negative bacteria showed high level of resistance to commonly used antibiotics.

In general both Gram positive and negative bacteria isolated from blood culture showed low resistance rates to amikacin, meropenem and gentamicin.

Amikacin was the most effective drug when compared to other drugs tested against the Gram-positive and Gram-negative bacteria.

The knowledge of these patterns is essential when local policies on the uses of antibiotics are being devised.

ملخص الأطروحة

الإنتان الوليدي هو واحد من الأسباب الأكثر شيوعاً للحدوث في وحدة حديثي الولادة في البلدان النامية. بل هو أيضاً سبب رئيسي للوفيات في كل من البلدان المتقدمة والنامية. نوع ونمط الكائنات الحية التي تسبب تغيرات الإنتان الوليدي على مر الزمن تختلف من مستشفى إلى مستشفى، وحتى في نفس البلد. بالإضافة إلى ذلك زادت مقاومة الجراثيم للأدوية على مدى العقدين الماضيين. وقد ساهمت المخاطر على الأم والوليد علاوة على المخاطر البيئية في نشوء المرض.

أجريت هذه الدراسة لتحديد نمط الجراثيم الهوائية المسببة للإنتان الوليدي وتقييم نمط قابليتها لمختلف العوامل المضادة للجراثيم. وقد بذلت محاولة أيضاً لتحديد عوامل الخطر المحتملة بين الأمهات والأطفال حديثي الولادة المسؤولة عن تسهم الدم.

خلال الفترة من أبريل إلى أكتوبر ٢٠١٣ أجريت دراسة استطلاعية مستعرضة في مستشفى السويدي الخيري للأطفال، الخرطوم، السودان. أجريت زراعة الدم من الأطفال حديثي الولادة (ع = ١٠٠) في المستشفى مع التشخيص السريري للإنتان الوليدي. تم إجراء اختبار الحساسية لمضادات الميكروبات لجميع الميكروبات المعزولة وفقاً لمعايير اللجنة الوطنية لمعايير المختبرات الطبية من خلال أسلوب نشر القرص.

من ١٠٠ مريض ٥٥٪ من الذكور و ٤٥٪ من الإناث. ٢٢ (٢٢٪) الإنتان المبكر و ٧٨ (٧٨٪) الإنتان المتأخر. ومن بين ١٠٠ مريض، كانت ١٨ (١٨٪) إيجابية. شكلت البكتيريا إيجابية الجرام و سالبة ٣.٣٣٪ و ٧.٦٦٪ على التوالي (قيمة $p < ٠.٠٥$). كانت البكتيريا المعزولة الأكثر شيوعاً الكلبسيلا (٢٧.٨٪) و الزائفة الزنجارية (٢٢.٢٪). عوامل الخطر التي تؤدي إلى الإنتان الوليدي مثل الابتسار وانخفاض الوزن. بشكل عام كل من البكتيريا الإيجابية والسلبية الجرام المعزولة من مزرعة الدم أظهرت مقاومة منخفضة للاميكاسين و ميروبيم و جنتاميسين.

الكلبسيلا و الزائفة الزنجارية كانت البكتيريا الأكثر شيوعاً تسبب الإنتان الوليدي. الابتسار و انخفاض الوزن عند الولادة كانت مرتبطة بشدة مع العينات الإيجابية. أظهرت البكتيريا سالبة الجرام مستوى عالٍ من مقاومة للمضادات الحيوية المستخدمة عادة.

كان الأميكاسين الدواء الأكثر فعالية بالمقارنة مع غيرها من المضادات الحيوية. ضد البكتيريا موجبة الجرام و سالبة الجرام.

معرفة هذه الأنماط أمر ضروري عندما يتم وضع السياسات المحلية حول استخدامات المضادات الحيوية.

TABLE OF CONTENTS

No.	Subjects	Page No.
	الآية	I
	Dedication	II
	Acknowledgement	III
	Abstract, English	IV
	Abstract, Arabic	7
	Table of contents	VII
	List of tables	7
	List of figures	7
	Abbreviations	7
CHAPTER ONE: INTRODUCTION		
1	Introduction	1
1.1	Background	1
1.2	Rationale	2
1.3	Objectives	2
1.3.1	General objective	2
1.3.2	Specific objectives	2
CHAPTER TWO: LITERATURE REVIEW		
2	Literature review	3
2.1	History of neonatal bacterial sepsis	3
2.2	Definition	3
2.3	Classification of neonatal sepsis	4
2.4	Routes of infection	4
2.4.1	Early onset sepsis (EOS)	4
2.4.2	Late onset sepsis (LOS)	5
2.5	Organisms causing neonatal sepsis	6
2.5.1	Bacteria	6
2.5.1.1	Developing countries	6
2.5.1.2	Developed countries	7

2.5.2	Fungi	7
2.6	Epidemiology of neonatal sepsis	8
2.7	Risk factors associated with neonatal sepsis	10
2.7.1	Intrauterine infections	10
2.7.2	Intrapartum infections (Perinatal infections)	10
2.7.3	Postnatal infection	11
2.7.4	Other risk factors	11
2.8	Clinical features of neonatal sepsis	12
2.9	Pathophysiology	13
2.9.1	Microbial factors	13
2.9.2	Host factors	13
2.10	Diagnosis of neonatal sepsis	14
2.10.1	Blood culture	14
2.10.2	Lumbar puncture (LP)	15
2.10.3	Non-culture microbiological methods for predicting neonatal sepsis	15
2.10.3.1	Antigen detection	15
2.10.3.2	Molecular diagnostics	16
2.11	Management of neonatal sepsis	16
2.11.1	Antimicrobial therapy	16
2.11.2	Preventive measures	19
CHAPTER THREE: MATERIALS AND METHODS		
3	Materials and methods	21
3.1	Study design	21
3.1.1	Type of study	21
3.1.2	Study area	21
3.1.3	Study duration	21
3.1.4	Study population	21
3.1.5	Sampling	21
3.1.5.1	Sampling technique	21
3.1.5.2	Inclusion criteria	21
3.1.5.3	Exclusion criteria	21
3.1.5.4	Sample size	21
3.1.6	Ethical considerations	21
3.1.7	Data collection	21
3.2	Experimental work	22
3.2.1	Specimen collection	22

3.2.2	Cultivation of specimen	22
3.2.3	Identification	22
3.2.3.1	Colonial morphology	22
3.2.3.2	Microscopic examinations	22
3.2.3.3	Biochemical identification	23
3.2.3.3.1	Indole test	23
3.2.3.3.2	Urease test	23
3.2.3.3.3	Citrate utilization test	23
3.2.3.3.4	Kligler iron agar (KIA)	23
3.2.3.3.5	Motility test	24
3.2.3.3.6	Oxidase test	24
3.2.3.3.7	Analytic profile index (API)	24
3.2.3.3.8	Catalase test	24
3.2.3.3.9	Coagulase test	24
3.2.3.3.10	Mannitol salt agar	25
3.2.3.3.11	DNA-ase test	25
3.2.3.3.12	Optochin sensitivity	25
3.2.4	Antimicrobial Susceptibility Testing	25
3.3	Data analysis	26
CHAPTER FOUR: RESULTS		
4	Results	27
CHAPTER FIVE: DISCUSSION		
5.1	Discussion	35
5.2	Conclusion	39
5.3	Recommendations	39
	References	40
	Appendices	48

LIST OF TABLES

Table No.	Legend	Page No.
2.1	Relationship between time of onset of neonatal infection and mode of transmission of infection	8
2.2	Risk factors associated with neonatal sepsis in preterm infants	12
2.3	Pattern of resistance of Gram positive bacteria to the most commonly used antibiotics in developing countries	18
2.4	Pattern of resistance of Gram negative bacteria to the most commonly used antibiotics in developing countries	18
4.1	Frequency of variable data of the 100 neonates investigated for sepsis	30
4.2	Relationship of age and sex among 100 neonates with suspected sepsis investigated for bacterial infections	31
4.3	Bacterial etiologic agents isolated from blood culture in neonates with suspected cases of early onset sepsis and late onset sepsis	31
4.4	Neonatal risk factors associated with blood culture proven to be neonatal sepsis	32
4.5	Susceptibility patterns of Gram-positive bacteria isolated from blood culture	33
4.6	Susceptibility patterns of Gram-negative bacteria isolated from blood culture	34

LIST OF FIGURES

Figure No.	Legend	Page No.
1	BACTEC identification system	49
2	Biochemical tests	50
3	Antimicrobial sensitivity test	51

ABBREVIATIONS

API	Analytic profile index
CSF	Cerebrospinal Fluid
CoNS	Coagulase Negative <i>Staphylococcus</i>
ELBW	Extremely Low Birth Weight
EOS	Early Onset Neonatal Sepsis
GBS	Group B <i>Streptococcus</i>
G-CSF	Granulocyte Colony- Stimulating Factor
IFN	Interferon
IL	Interleukin
KIA	Kligler Iron Agar
LBW	Low Birth Weight
LOS	Late Onset Neonatal Sepsis
LP	Lumbar Puncture
LPS	Lipopolysaccharide
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococci</i>
MODS	<u>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</u>
NCCLS Standards	National Committee for Clinical Laboratory
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
PCR	Polymerase Chain Reaction
PROM	Premature Rupture of Membrane
SPSS	Statistical Package for Social Science
VLBW	Very Low Birth Weight
WHO	World Health Organization