

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda flora kazanımı ve enfeksiyon ilişkisinin araştırılması: Cerrahpaşa deneyimi

Flora development and its relation with infection in newborns followed in a neonatal intensive care unit: Cerrahpaşa experience

Nilüfer Benal Yücel(*), Barbaros Ilikan(**), Gökhan Aygün(***), Mehmet Vural(****)
Yıldız Perk(*****), Asuman Sidan(*), Mustafa Samastı(*****)

Özet

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen ve tedavi edilen hastaların flora kazanımlarını ve bunların enfeksiyon gelişimindeki rollerini araştırmak amacıyla 8 aylık dönem içinde 53 olguda kolonizasyon sürveyansı çalışması yapılmıştır. Toplam 1210 örnek incelenmiş, 613'ünde üreme tespit edilmiştir. Üreme saptanan örneklerden 599 bakteri, 14 maya kökeni izole edilmiştir. K. pneumoniae (%43) en sık, koagülaz negatif stafilokoklar ise (%26) ikinci sıklıkta tanımlanan bakteriler olmuştur. Gram negatif çomaklarda 3. kuşak sefalosporinlere ve aminoglikozidlere, stafilokoklarda metisiline, streptokoklarda penisiline yüksek düzeyde direnç saptanmıştır. Kolonize olan kökenler çevre yüzeyleri ve el kültürlerinden izole edilmiş, dirençli yoğun bakım florasının hastalar arası aktarımında sağlık çalışanlarının ve tedavide kullanılan ekipmanların önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. Ortalama kolonizasyon başlangıcı oral beslenmeye geçişle paralel şekilde 5.3 ± 3.2 gün olarak belirlenmiştir. Orogastrik sonda ile beslenmenin ve yoğun bakımda uzun süre kalmanın yoğun bakım florası ile kolonize olmayı kolaylaştırdığı saptanmıştır. Olgularımızda %17 oranında nozokomiyal pnömoni, %6 oranında "geç sepsis" gelişmiştir. K. pneumoniae %38, P. aeruginosa %17, C. albicans %8 oranında nozokomiyal enfeksiyon etkeni olmuştur.

Anahtar kelimeler: *Yenidoğan, epidemiyoloji, kolonizasyon, enfeksiyon*

Summary

Between 4th of April- 30th of August 2001, and 1st of November-31th of December 2001, a surveillance study was conducted in 53 patients who were followed-up and cured in Newborn Intensive Care Unit, Cerrahpaşa Faculty of Medicine. A total of 1210 specimens examined and in 613 of them bacterial or yeast growth was detected. From these specimens 599 bacteria species and 14 yeast species were isolated. K. pneumoniae was the most isolated microorganism (43%) and coagulase-negative staphylococci was the second (26%). High resistance was observed in Gram negative bacilli against cephalosporins and aminoglycosides, in staphylococci against methicillin and streptococci against penicillin. Colonized strains were isolated from surfaces and hand cultures. Therefore the role of health care workers and technical equipments in transmitting the resistant Intensive Care Unit flora, was detected. Median beginning of colonization was 5.3 ± 3.2 days. Colonization was strongly associated with beginning of oral feeding. It was observed that feeding with orogastric tube and follow-up time in Intensive Care Unit were the major factors for colonization with Intensive Care Unit flora. In our patients, the rate of nosocomial pneumonia 17% and the rate for "late onset sepsis" was 5.6%. The occurrence rate of infection with colonized strains was 70% in our patient group. K. pneumoniae was the reason of nosocomial infection in 38% of cases, P. aeruginosa was 17% and C. albicans was 8% respectively.

Key words: *newborn, epidemiology, colonization, infection*

- (*) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Öğrencisi
(**) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Doç.Dr.
(***) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzm.Dr.
(****) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Doç.Dr.
(*****) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof.Dr.
(*****) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Prof.Dr.

Yazışma adresi: *Dr. Nilüfer Benal Yücel, Mehtap Sok. Baran Sitesi No: 10/15 Bahçelievler-İstanbul*

Giriş

Günümüzde, neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenini enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Gelişen teknoloji ve surfaktan replasman tedavileri, son 5 dekatta yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) çok düşük doğum ağırlıklı ve yüksek riskli bebeklerin yaşatılabilmelerini mümkün hale getirmiştir. Ancak bu durum hastanede uzun süre kalmayı ve invaziv işlemleri gerektirmesiyle nozokomiyal enfeksiyonları kolaylaştırmaktadır (1-4).

Doğuma kadar endojen florası olmayan yenidoğan, yaşamın başlangıcından hemen sonra mikroorganizmalarla karşılaşmaya başlar. Sağlıklı yenidoğanlar doğumdan sonraki birkaç günde normal flora edinir. Gram pozitif mikroorganizmalar, özellikle viridans streptokoklar farenkste, koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) ise göbekte baskın durumdadır (5).

Gastrointestinal sistem kolonizasyonu daha karmaşıktır. Anne sütü alan bebeklerde öncelikle anaerob Bifidobacterium'lar, daha az oranda da Echericia coli, Bacteriodes ve diğer anaerob bakteri türleri bulunur. Buna karşılık normal mama ile beslenenlerde Enterobacteriaceae cinsi bakteriler ve Bacteriodes türleri baskındır, Bifidobacterium'lar ise azdır (6,7).

Ancak YYBÜ'de bakılan yenidoğanlarda anneye sınırlı iletişim, beslenmenin gecikmesi, antibiyotik tedavileri ve normal flora bakterilerinin sağladığı inhibisyon olmadığı için kolonizasyon farklılık gösterir ve yoğun bakım servisinin dirençli florasını yansıtır (8). Anormal flora geçişinde yoğun bakım personelinin ve kontamine ekipmanların rolü büyüktür. Dirençli bakterilerle kolonizasyon nozokomiyal enfeksiyon riskini arttırmada önemlidir, ancak birincil sebep değildir. Düşük doğum ağırlığı, prematürite gibi sebeplerle uzun süre hastanede yatan yenidoğanın henüz immatür olan doğal savunma mekanizmasının invaziv girişimlerle kolayca bozulması nozokomiyal enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır (4,8). Her YYBÜ özel endemik floraya sahiptir ve kolonize

olan bebekler, bu floranın yeni gelen bebeklere aktarılmasına kaynak olurlar (8). Yenidoğanlarda enfeksiyon riskinin yüksek olması, enfeksiyon tanımlanması ve etken izolasyonundaki güçlükler geniş spektrumlu ampirik antibiyotik kullanımını gerektirir. Bunun sonucu olarak da YYBÜ florası sıklıkla antibiyotiklere çoklu direnç gösterir (9). Yaşama YYBÜ'nde başlamış ve henüz yetersiz olan savunma sistemi, invaziv işlemlerle bozulmuş olan yenidoğanı nozokomiyal enfeksiyonlardan korumak ve nozokomiyal enfeksiyonları kontrol etmek, yoğun bakım personeli ve enfeksiyon kontrol komitelerinin en çok savaşmak zorunda kaldığı sorunlar haline gelmiştir (3,4).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gelişen sepsislerin yüksek mortaliteyle sonuçlanmasının yanında, bir hastada bakteriyemi geliştiğinde etkenin diğer hastalara yayılımı çok kolay olmakta, ortaya bir epidemi çıktığında eradikasyonu çok uzun sürmektedir. Epidemilerde salgın kaynağını belirleyebilmek sağaltım yeteneğini artırabilir. Bu enfeksiyonların izlem ve kontrolünde en öncelikli hedeflerden biri YYBÜ'nin florasını belirlemek olmalıdır.

Bu çalışmada hastanemiz YYBÜ'de izlenen ve tedavi edilen bebeklerin flora kazanımlarını saptamak ve enfeksiyon gelişimi ile ilişkilerini araştırmak amaçlandı. Elde edilen verilerle nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesinde erken bir uyarı sağlayabilmek, ampirik antibiyotik tedavisi stratejilerine ışık tutabilmek hedeflendi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Özel Bakım Servislerinde 4 Nisan-31 Aralık 2001 tarihleri arasında yatan 53 olguluk yenidoğan grubunda yapıldı. Çalışmanın yapıldığı yenidoğan servisi yoğun bakım ve özel bakım servisi olmak üzere iki üniteden oluşmaktadır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen 0-3 günlük bebekler çalışma grubuna alındı, serviste 4 günden az kalan olgular, izlem için

yeterli süre olmadığı düşünülerek çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların izlem amaçlı kolonizasyon kültürleri doğum sonrası ilk 24 saat, 4. gün, 1. hafta ve yoğun bakımda kaldıkları süre boyunca haftada bir gün çalışıldı. Eküvyon ile burun, ağız, koltukaltı, dışkı ve mekanik ventilasyon altındaki hastalardan endotrakeal aspirasyon sıvısı (ETA) örnekleri incelendi.

Taşıyıcı besiyeri olarak ağız, burun, koltukaltı örnekleri için Venturi Transystem (Copan), dışkı örnekleri için Cary Blair Transport Medium (Oxoid) kullanıldı. Bu örnekler %5 koyun kanlı Columbia agar ve Mac Conkey agar besiyerlerine azaltma yöntemi ile ekildi. Bu üniteye damar yolu olarak umblikal kateter kullanılmaktaydı ve enfeksiyondan korunmak amacıyla, kateter giriş alanı Tegaderm (3M) bandajı ile kapatılmaktaydı. Bandajın kaldırılıp kültür örneği alınmaya çalışılması bebeklerin cildinde travmaya yol açtığı için, göbek sürüntüsü kültürleri planlandığı gibi çalışılmadı. Endotrakeal aspirasyon sıvısı örnekleri sürveyans programı dahilinde ve hastada pnömoniden şüphelenildiği durumlarda alındı. Kan kültürleri hastanın yoğun bakıma ilk yatışında ve klinik durum gerektirdiğinde alındı, BACTEC Peditplus 9247 (Beckton Dickinson Microbiology Systems, Maryland, USA) şişelerine inokule edildi. Hastadan çıkarılan tüm endotrakeal kateterler, umblikal kateterler, beyin omurilik sıvısı, idrar, lokal abse ve yara yeri, göz sürüntüsü örnekleri, klinikten gelen istekler doğrultusunda standartlara uygun olarak çalışıldı.

Bunların dışında çalışma süresince dirençli patojen bakterilerin hastalara yayılmasındaki kaynakları göstermek için Haziran ve Ağustos aylarında çevre sürüntü örnekleri ve personele ait el kültürleri çalışıldı. Steril serum fizyolojik içine daldırılan eküvyonlar, çevre yüzeyleri üzerinde dairesel hareketlerle döndürüldükten sonra taşıyıcı besiyeri (Venturi Transystem, Copan) ile laboratuvara ulaştırıldı. El kültürleri için, 50 ml %0.1 Tween 80'li 0.075 fosfat tamponu solusyonu konmuş steril idrar torbalarının ağızları kişi başında kesil-

dikten sonra, kişinin eli el bileğine kadar plastik torba içine sokulup, el parmakları ve el içi ovuşturularak torba içindeki tampon sıvısı ile el yıkanması sağlandı. El torbadan çıkarıldıktan sonra ağız kapatılarak 1 dakika çalkalandı. Torbadaki sıvı, steril kapaklı tüplere aktarılarak 15 saniye vortekslendi. Çevre örnekleri ve 50'şer mikrolitre hacminde el kültürü örnekleri azaltma yöntemi ile %5 koyun kanlı Columbia agar ve Mac Conkey agar besiyerlerine ekildi (10).

Konvansiyonel yöntemlerle çalışılan tüm bakterilerin tür tanımı Sceptor System Staphylococcus MIC/ID Panel, *Streptococcus* Breakpoint/ID Panel, Enteric MIC/ID Panel, Pseudomonas Resistant MIC/ID Panel (Beckton Dickinson Microbiology Systems, Maryland, USA) ile doğrulandı. Tanımlanan bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) önerilerine göre disk difüzyon yöntemi ile yapıldı.

Gram negatif çomaklarda NCCLS önerilerine göre çift disk sinerji testi ile Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) ve İndüklenebilir Beta Laktamaz (İBL) yapımı araştırıldı.

İstatiksel hesaplar Statview II programı ile ki-kare, student's t, regresyon, multiple lojistik regresyon testleri kullanılarak yapıldı, p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde çalışmaya alınan 53 bebeğin 42'si doğdukları gün, 1 bebek doğum ertesi 1. gün, 2 bebek 2. gün ve 8 bebek 3. gün çalışmaya alınmıştı. Hasta grubumuza ait özellikler Tablo I'de görülmektedir.

Orogastrik sonda kullanılarak 45 bebeğin 42'si anne sütü, 3'ü mama ile beslendi. Beslenmeye başlama günü ortalama $3,1 \pm 2,9$ (1-18) gün idi. Çalışmamız süresinde toplam 1210 örnek incelendi ve 613'ünde (%51) üreme tespit edildi. Üreme saptanan örneklerden 599 (%98) bakteri kökeni, 14 (%2) maya izole edildi.

Kolonizasyon bölgelerine göre izole edilen mik-

roorganizmaların dağılımı Tablo II'de görülmektedir.

Hastalarda kolonize olan mikroorganizmaları günlere göre izole edilme oranları Tablo III'te gö-

rülmektedir. Klebsiella pneumoniae ve KNS doğum sonrası ilk günden itibaren kolonize olmuş ve bu durum artarak devam etmiştir. Pseudomona aeruginosa daha düşük oranda izole edilme-

Tablo I: Çalışma grubunun özellikleri

Cinsiyet (Erkek/Kız)		26/7
Doğum Yeri (Diğer/Cerrahpaşa TF)		19/3
Doğum şekli (NSD/Sezaryen)		17/36
Gestasyon Yaşı ± 2 SD (hafta)		32.3 \pm 4.2
Doğum ağırlığı ± 2 SD (gram)		1870 \pm 890
Prenatal komplikasyonlar		
	annede enfeksiyon	12/53
	erken membran rüptürü	6/53
	preeklampsi-eklampsi	6/53
	diyabet	4/53
	oligo veya polihidramniyos	4/53
	plasenta previya	1/53
	koryoamniyonit	1/53
Neonatal komplikasyonlar		
	Respiratuvar Distres Send.	29/53
	Prematürite	16/53
	Konjenital pnömoni	9/53
	Nekrotizan enterokolit	3/53
	İntraventriküler kanama	3/53
	Pnömotoraks	3/53
	Mekonyum aspirasyonu	3/53
	Yenidoğanın geçici takipnesi	2/53
	Hiperbilirubinemik ensefalopati	1/53
	Hipoiskemik ensefalopati	1/53
	Makrozomi	1/53
	Akut böbrek yetmezliği	1/53
	Diyafragma hernisi	1/53
	Demiyelinizan hastalık	1/53
	Meningomiyeloseal	1/53
İnvaziv girişimler		
	Umblikal kateter	47/53
	Orogastrik sonda	45/53
	Mekanik ventilasyon	30/53
	Toraks tüpü	3/53
	Periton diyalizi	1/53
		süre (gün)
		12.3 \pm 7.1
		18.7 \pm 12.4
		13.7 \pm 13.0
		13.2 \pm 2.9
		35
Yoğun bakım ünitesinde yatış ± 2 SD (gün)		21.1 \pm 15.0
Yenidoğan ünitesinde toplam yatış ± 2 SD (gün)		23.6 \pm 20.7

sine karşın ilk 24 saatten itibaren kolonizasyonu günler içinde artarak devam eden bir diğer bakteridir. *S. Maltophilia*'nın ilk kolonizasyon günü ortalama $12,57 \pm 8,81$; *Candida albicans*'ın $18,5 \pm 10,3$; viridans streptokokların $9,74 \pm 10,3$ gündür.

Kolonizasyon 0. günde 8 bebekte (%17), 4. gün 32 bebekte (%60), 7. gün 47 bebekte (%100) gelişti. Ortalama kolonizasyonun başlangıcı 5.3 ± 4.7 gündür.

İlk 24 saatte kolonizasyonu belirleyen risk faktör-

Tablo II. Kolonizasyon bölgelerine göre izole edilen mikroorganizmaların dağılımı

ETKENLER	Ağız	Burun	K.altı	Dışkı	ETA*	U.Kat.*	ETK*	Toplam	(%)
<i>K.pneumoniae</i>	104	38	4	92	11	4	6	259	(42.7)
KNS	17	38	92	7	0	2	0	156	(26.1)
<i>P.aeruginosa</i>	22	11	2	15	4	0	3	57	(9.5)
Viridans Str.	23	2	0	0	0	0	0	25	(4.1)
MRSA	3	5	4	4	1	0	1	18	(3.0)
<i>S.maltophilia</i>	8	2	0	2	3	0	0	15	(2.3)
<i>K.oxytoca</i>	4	1	0	8	0	0	0	13	(2.1)
<i>E.faecalis</i>	1	0	0	8	2	0	1	12	(2.0)
<i>C.albicans</i>	4	0	0	3	2	2	0	11	(1.8)
<i>E.coli</i>	0	0	0	9	0	0	0	9	(1.5)
<i>E.cloace</i>	1	2	1	3	1	0	0	8	(01.3)
<i>A.baumannii</i>	5	0	0	3	0	0	0	8	(01.3)
<i>A.lwofii</i>	2	0	0	1	0	0	0	3	(0.5)
<i>H.influenza</i>	1	1	0	0	0	0	0	2	(0.3)
<i>A.viridans</i>	0	0	0	0	2	0	0	2	(03.0)

ETA*=Endotrakeal aspirasyon sıvısı, U.Kat.**= Umbilikal kateter, ETK***=Endotrakeal kateter

Tablo III: Kolonize olan mikroorganizmaların günlere göre dağılımı

ETKENLER	0.gün n=47	4.gün n=53	7.gün n=47	14.gün n=35	21.gün n=24	28.gün n=17	35.gün n=11
<i>K.pneumoniae</i>	2	14	28	20	18	14	10
KNS	2	5	8	22	14	12	10
<i>P.aeruginosa</i>	3	6	7	4	1	1	2
ViridansStr.	2	3	7	8	4	1	3
MRSA*	1	2	0	1	1	1	0
<i>S.maltophilia</i>	0	0	2	1	1	0	0
<i>K.oxytoca</i>	0	1	2	1	1	1	0
<i>E.faecalis</i>	1	1	1	0	2	1	1
<i>C.albicans</i>	0	0	0	3	3	1	2
<i>E.coli</i>	0	2	3	1	0	1	0
<i>E.cloace</i>	0	0	1	2	0	0	0
<i>A.baumannii</i>	0	0	1	1	1	0	0
<i>H.influenzae</i>	1	0	0	0	0	0	0

*MRSA=Metisiline direçli *S.aureus*

bbbbbbbbbbbbbbbb

leri araştırıldığında tekdeğişkenli analizlerde normal spontan yolla doğmuş olmak ve CTF dışında doğmuş olmak istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo IV). İkinci bir aşama olarak seçilen lojistik regresyon yöntemiyle; CTF dışında doğmuş ol-
Tablo IV: Sıfırıncı gün kolonizasyonu belirleyen faktörler

manın, normal spontan yolla doğmuş olmanın ve annede enfeksiyon varlığının birarada olması, sıfırıncı gün kolonizasyon riskini anlamlı olarak artırdığı gösterildi (p<0.05).
Dördüncü gündeki kolonizasyon oranı oral kavi-

Risk Faktörleri	Kolonize olan n=8	Kolonize olmayan n=39	p
Cinsiyet	K:4 (%17) E:4 (%17)	K:19 (%83) E:20 (%83)	0,75
Gestasyonel yaş (hafta)	34,7 ±4,7	31,8 ±4,1	0,08
Doğum yeri	CTF : 3 (%9) Diğer :5 (%33)	CTF:29 (%81) Diğer:10(%66)	0,042
Doğum ağırlığı (gram)	2310 ±1000	1790 ±830	0,127
Doğum şekli	Sezariyen: (%11) NSD:5 (%33)	Sezariyen:28 (%89) NSD:11(%67)	0,062
YYBÜ**de yatış süresi (gün)	11,5±8,3	20,8 ±14,3	0,081
Umbilikal kateter takılması	7 (%17)	35 (%83)	0,85
Umb. kateter süresi (gün)	7,7 ±4,1	12,6 ±6,9	0,075
Mekanik ventilasyon tedavisi	5(%23)	17 (%77)	0,33
Mekanik vent. Süresi (gün)	8,6 ±7,7	10,6 ±9,2	0,66
OGS** takılması	6(%15)	34 (%85)	0,38
OGS süresi (gün)	11±6,7	18±11,1	0,13
Annede enfeksiyon varlığı	4(%33)	17(%66)	0,081
Annede antibiyotik tedavisi	2(%25)	6(%75)	0,255
Sıfırıncı günde antibiyotik tedavisi	6(%16)	31 (%84)	0,331
Sepsis gelişmesi	2(%20)	8(%80)	0,777

*YYBÜ= Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, **OGS= orogastrik sonda

Tablo V: Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı.

Etkenler	Sepsis	Pnomoni	Yara	Göz	İYE*	Peritonit	Toplam
K.pneumoniae	1	11	1	0	0	1	14
P.aeruginosa	0	4	0	2	0	0	6
S.marcessens	1	0	0	0	0	0	1
S.maltophila	0	3	0	0	0	0	2
E.cloace	1	1	0	0	0	0	2
KNS**	2	0	0	0	0	0	2
E.faecalis	0	2	0	0	0	0	3
C.albicans	2	0	0	0	1	0	3
G.haemolysans	1	0	0	0	0	0	1
A.viridans	0	2	0	0	0	0	2

*İYE= idrar yolu enfeksiyonu, **KNS= Koagülaz negatif staphylococcus

tede %38 ve dışkıda %29 bulundu. Risk faktörleri açısından bu dönemde istatistiksel ilişki saptanmadı.

Enfeksiyon etkenleri arasında; K. pneumoniae %39, P. aeruginosa %17 ve C. albicans %8 oranında saptandı (Tablo V). Nozokomiyal enfeksiyon olarak en çok "pnömoni" 9 bebekte (%17), 2. sıklıkta "geç sepsis" 3 bebekte (%6) gelişti. Koagülaz Negatif Staphylococcus 2 kan kültüründe üretildi, ancak klinik bulgular sepsisle bağdaşmadığı için bulaşma olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak mekanik ventilasyon varlığı, mekanik ventilasyon süresinin uzun olması, beslemeye geç başlanılmasının nozokomiyal enfeksiyon riskini arttırdığı saptandı. Umbilikal kateter 47 bebeğe takıldığı için karşılaştırmalı bir veri elde edilemedi.

Çalışmamız sırasında kolonizasyona neden olan Tablo VI: Çevre yüzeyleri ve el örnekleri kültür sonuçları:

ÇALIŞILAN BÖLGE	SAYI	ÜREME	ETKEN
Kuvoz duvar, yatak, kapak	80	1	MRSA*
Respiratör ekipmanları	66	0	
Enjektomat	16	0	
Bakım tepsileri			
Oksijen tüpü	6	0	
Dolaplar(raf ve kapaklar)	68	0	
Mobilya ve aksesuarlar	38	0	
Mikropompa	8	0	
Steteskop	8	1	K.pneumoniae
Tansiyon aleti	6	0	
Laminar airflow	2	0	
Ambu	12	0	
Mama	2	0	
Biberon ve süt pompası	10	0	
Hemşire kalemi	10	0	
Ateş ölçer	4	1	MRSA
Lavobo içi, musluk ve sabunluk	16	3	1 S. maltophilia
2 P. aeruginosa			
Röntgen, ultraviyole cihazı	4	0	
Sağlık personeli eli	30	4	2 K. pneumoniae 1 A. baumannii 2 E. faecalis.

*MRSA=Metisilin rezistans S. aureus

bilecek kaynakları saptamak amacıyla Haziran ve Ağustos aylarında toplam 388 çevre yüzeyi ve el kültürü çalışıldı. Patojen olmayan bakteriler ve KNS'lar bu gruptaki çalışmada belirtilmedi. Tablo VI'da incelenen çevre yüzeyleri ve el kültürleri görülmektedir.

Çalışmamızda sonuç olarak en çok izole edilen K. pneumoniae 6 bebekte (%11) nozokomiyal enfeksiyona yol açmıştır. Bütün kökenlerimiz ampiciline, seftazidime ve aztreonama dirençli, imipeneme duyarlı bulundu. Gentamisine %90, netilmisine %73, amikasine %12, sefoperazon-sulbaktama %8 oranında direnç tespit edildi. Kökenlerin tümünün çift disk sinerji testi ile genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) yaptıkları gösterildi. K. pneumoniae ile kolonize olmadan taburcu olan sadece 5 bebek vardı. Normal spontan yolla doğma ve yoğun bakımda kalış sü-

resinin kısa oluşu ile *K. pneumoniae* kolonizasyonu gelişmeden taburcu olma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlendi.

P. aeruginosa 59 örnekte ve en çok oral kavitede üremiş; 2 bebekte pnömoni, 2 bebekte konjunktivit nedeni olmuştur. Çalışmanın yapıldığı ilk 2 ayda hiç izole edilmediği halde, Haziran ayında CTF dışında doğmuş olan bir bebekte 0. günde üretildi ve bundan birkaç gün sonra başka bir bebeğin ağız, burun sürüntü kültürlerinden aynı antibiyotik direnç profiline sahip *P. aeruginosa* kökenleri izole edildi. Daha sonra Ağustos ayında 2 bebekte *P. aeruginosa* ile kolonizasyon saptandı. Bu dönemden sonra izlenen 18 bebekten 10'unda *P. aeruginosa* ile kolonizasyon saptandı. Bu kökenlerin tümünde gentamisine, %90'ında sefotaksime, %53'ünde ampisilin ve seftazidime, %27'sinde netilmisin, aztreonam ve sefoperazon- sulbaktam direnç görüldü. Tüm kökenler imipeneme duyarlı bulundu ve çift disk sinerji yöntemi ile endüklebilir beta-laktamaz (İBL) yaptıkları saptandı.

E. cloacae Mayıs ayında bir bebeğin dışkıında üretildi, devam eden günlerde serviste yatan 4 bebekte daha kolonize olduğu belirlendi. Ancak Temmuz ayından sonra hiç üretilmedi. Tanımlanan tüm kökenler aynı direnç profili gösterdi. Bu bakteri 1 bebekte bakteriyemi ve pnömoni etkeni olarak belirlendi. Çift disk difüzyon yöntemi ile bu kökenlerin İBL yaptığı saptandı. Tüm kökenler ampisilin ve aztreonama dirençli bulundu.

S. maltophilia ilk kez Nisan ayında, daha sonra Temmuz, Ağustos aylarında ve en son Aralık ayında görüldü. Toplam 14 kültürde üretildi ve Aralık ayında bir bebekte iki kez pnömoni etkeni olarak saptandı. National Committee for Clinical Laboratory Standards önerilerince yapılan E-test (AB BIODISK Solna, Sweeden) stripleri ile tikarsilin/klavulanik asit ve trimetoprim-sulfometaksazol için minimal inhibisyon konsantrasyonları araştırıldı ve tüm kökenler bu antibiyotiklere duyarlı bulundu. Bu bakterinin izole edildiği bebeklerde ilk kolonizasyon yoğun bakıma kabulden sonra ortalama $12,57 \pm 8,81$ günde oldu.

Koagulaaj negatif stafilokoklar (KNS), *K. pneumoniae* kökenlerinden sonra 2. sıklıkta (%26) izole edildi. Hemokültürden izole edilen iki *S. epidermidis* kökeni dışındaki tüm kökenlerin metisiline dirençli olduğu saptandı. Metisiline dirençli KNS'lar en çok koltuk altında (% 59), daha sonra burunda (% 5) üretildi. *S. epidermidis* % 47, *S. hominis* %41, *S. saprophyticus* %7, *S. haemolyticus* % 4 ve *S. simulans* % 1 oranında tespit edildi.

MRSA kökenleri 9'u aynı bebekte olmak üzere toplam 18 örnekte (%3) üretildi.

E. faecalis 12 kültürde %2 ve çoğunlukla %73 oranında dışkıda üredir. İlk kez Nisan ayında bir dışkıdan izole edildi, Mayıs ve Haziran aylarında kolonizasyonu aralıklarla devam etti. Ağustos ayında bir dışkıda üretildikten sonra çalışma süremizde bir daha izole edilmedi. *E. faecalis* kökenlerinin 6'sı 1 bebekte üretildi ve bu bebekte pnömoni etkeni oldu.

Viridans streptokoklar 25 defa (% 4) üretildi. Viridans streptokok üreyen 18 bebeğin 15'i orogastrik sonda (OGS) ile anne sütü, 2'si OGS ile mama almış, 9 bebek normal spontan yolla, 9'u ise sezariyen ile doğmuştu. Bir bebek dışında tüm bebeklerde viridans streptokoklar oral yolla beslenme başladıktan sonra izole edildi. Viridans streptokokların ortalama kolonizasyon günü $9,74 \pm 9,11$ idi. Orogastrik sonda ile anne sütü alan 29 bebekte, bu bakterilerle kolonizasyon hiç gelişmemişti. Anne sütü alan bebeklerde viridans streptokok kolonizasyonu oranı % 38 idi. Kolonize olan 18 bebekten antibiyotik tedavisi almayan bebek sayısı 5 idi. Tüm kökenler penisiline dirençli bulundu.

C. albicans 7 bebekte 14 örnekte (%2) üretildi. Tüm kolonizasyonları Mayıs ve Haziran aylarında görüldü. Kolonize olduğu bebeklerde en erken 14. günde üretildi. İlk kolonizasyon günü ortalama $18,5 \pm 10,3$ gündü.

Çalışmanın yapıldığı YYBÜ'de respiratuar distress sendromu (RDS), konjenital pnömoni gibi enfeksiyon gelişme riski yüksek olan bebeklerde ampisilin-netilmisin profilaktik tedavi olarak kulla-

nılmaktadır. Amikasin-sulperazon kombinasyonu 2. basamak tedavisi olarak nozokomiyal pnömoni, sepsis ya da klinik sepsis tanısı konulduğu zamanlarda kullanılmıştır. Ancak GSBL ya da İBL yapan bakterilerle enfeksiyon olduğu kanıtlandığında imipenem tedavisine geçilmiştir. Ayrıca 2 bebekte flukanazol tedavisi başlanması gerekmiştir. Bebeklerin 13'ünde (%25) hiç antibiyotik kullanılmamıştır.

Tartışma

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonların yaşamsal riskler oluşturması, etkenlerin serviste yatan diğer bebeklere hızla yayılması ve eradikasyonunun çok zor olması, epidemiyolojik çalışmalar yapılmasını gerektirmektedir. Bunun da temelini mikroorganizmaların kolonizasyon durumunun, yayılımının ve direnç profillerinin periyodik şekilde izlenmesi oluşturmaktadır. İzlem kültürlerinin YBÜ'deki yararlılığı ile ilgili halen bir fikir birliğine varılmamıştır; sebep olduğu maliyet ve uygulamadaki zorluklardan dolayı salgın olmadığı sürece önerilmektedir. Bazı araştırmacılar izlem çalışmalarını düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerin bakıldığı YYBÜ'leri ya da hematolojik maligniteli hastaların bakıldığı ünitelerde sınırlamanın; işgücü kaybına, maliyet artışına yol açmadan ve klinik bakımın kalitesini düşürmeden yürütülebileceğini öne sürmektedir (11). Glubchinsky (12) rastgele izlem çalışmalarının nozokomiyal enfeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolünde rehber olabildiğini, YBÜ'lerinin mikrobiyolojik ekolojisinin tespiti enfeksiyon etyolojisini ve başlangıç ampirik antibiyotik tedavilerini şahıslar bazında belirlemenin yanında, nozokomiyal enfeksiyonların kontrol stratejilerinin temel dayanağını oluşturduğunu öne sürmüştür.

Kolonizasyon çalışmamızda derinin normal flora üyesi kabul edilen difteroid çomaklar hiç izole edilmemiş, orofarenks örneklerinde % 12 oranında saptanan viridans streptokoklar ve dışkı örneklerinin %6'sında üretilen E. coli türleri dışında

normal flora üyesi kabul edilen hiçbir aerob bakteri üretilmemiştir. Yine derinin normal florası kabul edilen KNS'lerin tümü metisiline direnç göstermiş, viridans streptokokların ise tümü penisiline dirençli bulunmuştur. Bunun yanında çoğul dirençli Gram negatif çomaklar oral kavite kültürlerinin % 75'ini, dışkı kültürlerinin % 81'ini oluşturmuştur. Bu bulgular YYBÜ'de bakılan bebeklerde normal flora oluşumunun engellendiği ve bunun yerine dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon olduğu yönündeki görüşlerle paralel niteliktedir (13-16).

Çalışmamız sırasında YYBÜ'de bakılan bebeklerin ilk 24 saatten itibaren dirençli yoğun bakım florası ile kolonize olma riski altında olduğu, yoğun bakımda kalış süresinin uzamasıyla bu riskin arttığı görülmüştür. Her ne kadar 7. günde serviste yatmakta olan tüm bebeklerin kolonize olmuş durumda olmaları sebebiyle istatistiksel bir veri elde edilememiş olsa da yoğun bakım kaynaklı bakterilerin kolonizasyonunun günler içinde artarak devam etmesi, 35. günde halen yoğun bakımda bulunan 11 bebekten 10'unun K. pneumoniae ve metisiline dirençli KNS ile kolonize olmuş olması, K. pneumoniae ile kolonize olmadan taburcu olan 5 bebeğin YYBÜ'de diğerlerine göre daha kısa kalmış olmaları YYBÜ'de kalış süresinin önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Bazı çalışmalarda ağır hastalığı olan ya da düşük doğum ağırlıklı bebeklerde dirençli bakterilerle kolonizasyonun daha fazla görüldüğü bildirilmekle beraber, bu çalışmada bu yönde bir veri elde edilmemiştir (13-17).

Çalışmamızda viridans streptokok kolonizasyonu gelişen bebeklerin %83'ünün anne sütü almış olması bu bakteri kolonizasyonunda anne sütünün önemini ortaya koymaktadır. Sprunt (18) ve Uehara ve ark. (19), viridans streptokok kolonizasyonunda en önemli faktörlerin anne sütü alımı, normal spontan yol ile doğmak, antibiyotik kullanılmaması ya da tedavinin kesilmesi olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bu bakterilerle kolonizasyonun dirençli bakterilerin kolonizasyonunu azalttığını öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda

doğum şekli ya da antibiyotik kullanımı ile viridans streptokok kolonizasyonu ilişkisi belirlenmemiş, bu bakterilerle kolonizasyonun diğer patojen bakterilerin üremesini azalttığı yönünde bir veri elde edilmemiştir.

Gram negatif çomakların orogastrik sonda, endotrakeal tüp gibi kaygan yüzeylerde glikokaliks tabakası oluşturarak yerleşmeleri ve bu tabaka nedeniyle antibiyotiklerden etkilenmemeleri orofarengel bölgede dirençli kolonizasyonlar oluşturmalarını kolaylaştırmaktadır (20). Çalışmamıza dahil olan bebeklerde ortalama beslenmeye başlama gününün 3.1 ± 2.9 ve ortalama kolonizasyon günününün 5.3 ± 3.2 olması, bu bebeklerin %89'unun orogastrik sonda ile beslenmeleri orogastrik sonda kullanımıyla kolonizasyon ilişkisini ortaya koymaktadır. Oral kavite kültürlerinde neredeyse tüm bakterilerin kolonizasyonunu saptamış olmamız, genel olarak yoğun iş gücü ve ağır maliyet gerektiren aktif izlem çalışmalarında oral kültürlerin tek başına yeterli olabileceğini göstermiştir.

İlk 24. saatteki kolonize olmakla başka bir hastanede doğmak arasında istatistiksel bir ilişki bulunmuştur. İstanbul ilinde son basamak YYBÜ hizmeti veren servisimize dışarıdan sevk edilen bebeklerin genellikle daha fazla yaşamsal risk taşıdığı, bu nedenle daha fazla invaziv girişime maruz kaldıkları ve yoğun bakımın dirençli florasıyla daha erken karşılaştıkları düşünülebilir. İlk 24 saatteki kolonizasyonların % 47'sini *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* oluşturmuştur. Ayrıca, servise dışarıdan gelen bir bebek, muhtemelen gönderildiği ünitenin florasıyla kolonize olarak *P. aeruginosa* endemisine kaynaklık etmiştir. Bu durum yoğun bakım ünitelerine dışarıdan kabul edilen her hastanın en azından ilk yatışta flora tayinlerinin yapılmasının ve gerektiğinde izolasyon tedbirlerine başvurulmasının önemli olabileceğini göstermektedir.

K. pneumoniae son yıllarda ülkemizde ve dünyada YYBÜ'lerinde en sık epidemisi bildirilen bakteridir (17,21-23). Bu kökenlerde saptadığımız %100 oranında GSBL varlığı son derece düşündürücüdür. Benzer çalışmaların hiçbirinde bu de-

rece yüksek oranlar bildirilmemiştir (21-24). *K. pneumoniae* kökenlerinin direnç profillerinin büyük oranda benzerlik göstermesi, olasılıkla bir ya da daha fazla klonun hastadan hastaya çapraz kolonizasyonlarla yayılarak çalıştığımız ünitenin florası haline geldiklerini göstermektedir. Çevre örnekleri ve sağlık çalışanlarının ellerinden aynı direnç profillerine sahip kökenler izole edilmiş olması bu görüşümüzü desteklemektedir. Ancak bunun moleküler biyolojik yöntemlerle doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Çalışma süresince, *E.cloace*, *E.faecalis*, MRSA türleri kolonizasyonu devamlı olmayan, ancak bir bebekte kolonize olduklarında hızla diğerlerine de yayılan mikroorganizmalar olarak saptanmışlardır. Bu da çapraz kolonizasyonların ünitemizdeki etkinliğini göstermektedir. Ancak *S. maltophilia* ve *C.albicans* kolonizasyonlarının geç gelişmesi, geniş yayılım göstermemeleri, bu mikroorganizmaların antibiyotik kullanımı sonrası seçtiklerini düşündürmektedir. *S. maltophilia* YYBÜ'nde sık rastlanılan bir bakteri değildir. Literatürde *S. maltophilia*'nın sebep olduğu YYBÜ epidemileri bildirilmiştir (25). *C.albicans* türlerinin ise YYBÜ'lerinde ciddi epidemileri bildirmekte ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile ilişkilendirilmektedir (26). Ünitemizde, sadece Haziran ayında *C.albicans* kolonizasyonu görülmüş, *K. pneumoniae* peritoniti nedeniyle imipenem kullanılan bir bebekte ise *fungi* gelişmiş ve bu bebek kaybedilmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımında dikkatli bir politika izlenmiş olması, yoğun bakımda hospitalizasyonu gereken hastaların % 25'inde antibiyotik kullanılmamış olması, *C.albicans* kolonizasyonunun düşüklüğünü açıklamaktadır. Ancak antibiyotik kullanımına gösterilen özene rağmen, ampisilin-netilmisin kombinasyonunun sık kullanılması belirli direnç mekanizmalarının seçilmesine yol açmıştır. Çalışma süresince izole ettiğimiz Gram negatif çomaklarda yüksek düzeyde GSBL ve İBL yapımı, stafilokoklarda metisiline, viridans streptokok kökenlerinde penisiline yüksek düzeyde direnç saptanmıştır.

Çalışma grubumuzda nozokomiyal enfeksiyonların %3'ünde *K. pneumoniae*, % 17'sinde *P. aeruginosa* etken olarak belirlenmiştir. Ancak neredeyse tüm bebeklerde kolonize olan *K. pneumoniae*'nin sadece 6 bebekte nozokomiyal enfeksiyona sebep olması, bu denli yüksek kolonizasyonun beklenen ölçüde enfeksiyona yol açmadığını göstermiştir. Her dirençli patojen mikroorganizmanın kolonizasyonu, antibiyotik tedavisinin değişimini gerektirmez. Nozokomiyal enfeksiyon tanısını koyarken hastanın klinik seyri ve diğer hematolojik laboratuvar bulguları da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu şekilde gereksiz derecede geniş spektrumlu ve uzun süreli antibiyotik kullanımının önüne geçilebilir. Uyguladığımız tedavi politikası bu yöndedir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bakılan bebeklerin enfeksiyonlara karşı savunmasız konumları hızla ampirik antibiyotik tedavisine başlanmasını zorunlu kıldığı için yoğun bakım florasını bilmek uygun ampirik antibiyotik protokolünü belirlemede faydalıdır. Antibiyotik kullanım politikaları epidemiyolojik çalışmalara dayandırılmalı, enfeksiyon kontrol komitelerinin görüşlerinden yararlanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Çoban AÇ. Yenidoğan birimlerinde nozokomiyal enfeksiyonlar. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2000; 4:5-15.
2. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, et al. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics* 1996; 98: 357-61.
3. Harris JS, Goldmann DA. Remington and Klein Infectious Diseases of The Fetus and Newborn Infants. 5th ed. Philadelphia ,WB Saunders Com, 2000: 1371-1418.
4. Moore DL. Nosocomial infections in newborn nurseries and neonatal intensive care units. In: Mayhall CG (ed) *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 2nd ed. Philadelphia, William&Wilkins, 1990; 665-93.
5. Long SS, Swenson RM. Development of anaerobic fecal flora in healthy newborn infants. *J Pediatr* 1977; 91: 298-301.
6. Mamal Torun M, Bahar H, Gür E, et al. Anaerobic fecal flora in healthy breast-fed Turkish babies born by different methods. *Anaerob 2000, An International Congress of the Confederation of Anaerobe Societies*, July 10-12, 2000, Manchester, England.
7. Rotimi VO, Duerden BI. The development of the bacterial flora in normal neonates. *J. Med. Microbiol* 1981; 14: 51-62.
8. Goldman DA. Prevention and management of neonatal infections. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 779-813.
9. Sadow KG, Derr R, Teach SJ. Bacterial infections in infants 60 days and younger. *Epidemiology, resistance and implications for treatment. Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153: 611-14.
10. Okyay K. Yoğun bakım hasta ve personelinde aerobik cilt florası ve antibiyotik dirençleri üzerine bir çalışma. *Uzmanlık Tezi* 1997, İstanbul.
11. White RD, Townsend TR, Steohens MA, et al. Are surveillance of resistant enteric bacilli and antimicrobial usage among neonates in newborn intensive care unit useful? *Pediatrics* 1989; 68: 1-4.
12. Glupczynski Y. Usefulness of bacteriological surveillance cultures for monitoring infection in hospitalized patients: a critical reappraisal. *Acta Clinica Belgica* 2001; 56: 38-45.
13. Goldmann DA, Leclair J, Maccone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. *The Journal of Pediatrics* 1978; 93: 288-93.
14. Almuneef MA, Baltimore RS, Farrel PA, et al. Molecular typing demonstrating transmission of gram negative rods in a neonatal intensive care unit in the absence of a recognized epidemic. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 220-7.
15. Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C. et al. Molecular

- epidemiology of antibiotic resistant Gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit during a nonoutbreak period. *Pediatrics* 2001; 108: 1143-8.
16. Singh N, Patel KM, Leger MM. et al. Risk of resistant infections with Enterobacteriaceae in hospitalized neonates. *Pediatr Infect Dis* 2002 ; 11: 1029-33.
 17. Venezia RA, Scarano FJ, Preston KE, et al. Molecular epidemiology of an SHV-5 extended-spectrum b-lactamase in Enterobacteriaceae isolated from infants in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 915-23.
 18. Sprunt K. Practical use of surveillance for prevention of nosocomial infection. *Seminars in Perinatology* 1985; 9: 47-50.
 19. Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T. et al. Inhibition of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of oral cavities in newborns by viridans group *Streptococci*. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1399-407.
 20. Cordero L, Sananes M, Ayers LW. Failure of systemic antibiotics to eradicate gram-negative bacilli from the airway of mechanically ventilated very low-birth-weight infants. *Am J Infect Cont* 2000; 28: 286-90.
 21. Royle J, Halasz S, Eagles G, et al. Outbreak of extended spectrum b lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: 64-8.
 22. Vahaboğlu MH, Mülazımoğlu L, Ersoy D ve ark. Yenidoğan menenjitlerinin mikrobiyolojik yönleri ve *Klebsiella pneumoniae*' ye bağlı bir epideminin analizi. *Klimik Derg* 1993; 6: 124-7.
 23. Otkun M, Akata F, Karasalihoğlu S, ve ark. Yenidoğan servisinde genişlemiş spektrumlu β -laktamaz yapan ve gentamisin dışı aminoglikozitlere dirençli *Klebsiella pneumoniae* salgını. *Klimik Derg* 1995; 8: 77-81.
 24. Macrae MB, Shannon KP, Rayner DM, et al. A simultaneous outbreak on a neonatal unit of two strains of multiply antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* controllable by ward closure. *J Hosp Infect* 2001; 49: 183-92.
 25. VanCouwenberghe C. Evidence of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* cross-infection in a neonatology unit analyzed by three molecular typing methods. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 2000; 21: 433.
 26. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, et al. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986; 78: 225-32.