

BİR YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE NOZOKOMİYAL ENFEKSİYONLAR VE KLEBSİELLA SORUNU

NASOCOMIAL INFECTIONS IN A NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT AND TROUBLE WITH KLEBSIELLA

Sevim ÜNAL¹, Fatma Çakmak ÇELİK¹, Hasan TEZER²

¹S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji – Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği,

²S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji – Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Kliniği

ÖZET

Giriş: Yenidoğan yoğunbakım ünitelerindeki (YYBÜ) gelişmeler yenidoğanların yaşam oranlarının artışı sağlamıştır. Bununla birlikte nozokomiyal enfeksiyonlarda da (NE) artış görülmektedir. Bu çalışmada hastanemiz YYBÜ'deki NE sıklığı, etkenler ve mortalite oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal-metod: YYBÜ'sinde 2008'de yatırılan yenidoğanlardan, yatışlarından 48 saat sonra veya taburcu edildikten sonraki 10 gün içinde sepsis tanısı alanlar çalışmamıza alındı. NE tanısı için Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Sistemi kullanıldı.

Bulgular: YYBÜ'de 2008 yılında yatırılan 769 yenidoğandan 32'sinde (% 4.2) NE saptandı. Olguların kız/erkek oranı 16/16, ortalama doğum ağırlıkları 2457±857 g (800-3800), gestasyon yaşları 35.6±4.5 hafta (23-42), yatış süreleri 29±17.8 gün (7-74), başvuru sırasında yaşları 9.5±8 gün (0-60 gün), vajinal yolla doğanlar % 50, premature yenidoğanlar % 50 (n=16), doğum ağırlığı 1500 g'ın altında olanlar % 21.9 (n=7) bulundu. NE etkenleri ve görülme oranları; *Klebsiella* (% 49.9), *Candida spp.* (% 18.8), *E. Coli* (% 12.5), *Rotavirus* (% 6.3), diğerleri (% 12.5) idi.

Mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık profilleri Şöyleydi: Enterekokta teikoplanin, vankomisin ve gentamisin % 100; Stafilokoklarda teikoplanin ve vankomisin % 100; gram negatiflerde karbapenem % 100, piperasilin-tazobaktam % 60, amikasin % 65, kinolonlar % 95; *Candida* için flukanazol % 100.

Nozokomiyal enfeksiyonlara bağlı mortalite oranı % 18.8 (n=6) olup üç bebek majör konjenital anomalileri olduğundan enfeksiyon dışı nedenlerle kaybedildi. Nozokomiyal enfeksiyon nedeniyle kaybedilen 3 yenidoğanda (% 9.4) etken olarak *Klebsiella* saptandı.

Sonuç: Yenidoğanlar, özellikle preterm NE gelişimi açısından yüksek riskli olduğundan, YYBÜ'lerinin hastane izlem programlarıyla düzenli izlenmesi, NE'ların azaltılmaya çalışılması gereklidir. Özellikle mortalitesi yüksek gram negatif enfeksiyonların önlenmesi morbiditeyi de azaltacaktır. Ünitimizde riskli yenidoğanlarda nozokomiyal sepsis için gram negatifler ve özellikle *Klebsiella spp.* için menenjit varsa vankomisin+meropenem, menenjit yoksa teikoplanin+meropenem tedavi başlanarak kültür sonuçlarına göre monoterapiye geçilmesi gerektiği düşünülmüştür. Riskli yenidoğanlarda, özellikle uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan çok düşük doğum ağırlıklı prematurelerde mantar enfeksiyonlarının önlenmesi için profilaktik tedavi başlanması düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: Nozokomiyal enfeksiyon, yenidoğan, etken, mortalite.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Sevim ÜNAL

T.C.S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji - Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği / ANKARA

e-posta: sevimun@yahoou.com

ABSTRACT

Objective: Health care improvements and technical advances in neonatal intensive care unit (NICU) caused an increase in survival rates of neonates. Nosocomial infections (NI) also increased at the same time. In this study, we aimed to define the rate of NI, agents of NI, and the rate of mortality due to NI in our NICU.

Material-method: This study comprises neonates diagnosed as sepsis after 48 hours of hospitalization or within 10 days after discharge from our NICU during 2008. National Surveillance System for Infections was used to diagnose NI.

Results: Among 769 hospitalized neonates, 32 (4.2%) of them were determined as having NI during 2008 in our NICU. Of these 32 neonates with NI, the ratio of female/male was 16/16, mean birth weight was 2457±857 g (800-3800); mean gestational age, 35.6±4.5 weeks (23-42); mean duration of hospitalization, 29±17.8 days (7-74); mean postnatal age, 9.5±8 days (0-60); ratio of vaginal delivery, 50% (n=16); ratio of prematurity, 50%; and ratio of very low birth weight neonates 21.9% (n=7). The isolated pathogens were *Klebsiella* spp. (49.9%), *Candida* spp. (18.8%), *E. Coli* (12.5%), *Rotavirus* (6.3%), and others (12.5%).

The antibiotic susceptibilities of microorganisms were as follows: teicoplanin, vancomycin and gentamicin (100%) for Enterococ; teicoplanin and vancomycin (100%) for Staphylococcus; carbapenem (100%), piperacillin-tazobactam (60%), quinolones (95%), amikacin (65%) for gram-negative microorganisms; and fluconazole (100%) for *Candida*.

The mortality rate was 18.8 % (n=6). Of these 6 died neonates, 3 neonates died secondary to major congenital abnormalities incompatible with life and the other 3 neonates died due to the isolated pathogen of *Klebsiella* spp.

Conclusion: Neonates, especially preterms are at high risk for the development of NI. Targeted follow-up of hospital programs and implementation of preventive strategies are essential against NI. Especially, prevention of gram negative NIs with high mortality risk will also decrease the rate of morbidity in NICUs. It is concluded that initial empirical antibiotic therapy for nosocomial sepsis should be vancomycin+meropenem especially for *Klebsiella* spp. with meningitis and teicoplanin+meropenem for *Klebsiella* spp. without meningitis, and monotherapy should be applied after culture results were obtained as negative, in our NICU. Prophylaxis against fungal infections should also be considered especially in high risk neonates, such as very low birth weight infants treated with prolonged broad spectrum antibiotics.

Key words: Nosocomial infection, neonate, agent, mortality.

GİRİŞ

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YYBÜ) tıbbi ve teknolojik gelişmeler özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) ve konjenital anomalili bebeklerin yaşam şanslarının artmasına yol açmıştır. Buna bağlı nozokomiyal enfeksiyonlar (NE) ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. NE sıklığının artışı, mortalite oranları, hastanede yatış süreleri ve tedavi maliyetlerini de artırmaktadır (1-4).

Nozokomiyal enfeksiyonlar düşük doğum ağırlığı, santral venöz kateterizasyonlar, parenteral beslenme, mekanik ventilasyon uygulamaları, uzun süren hastane yatışları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immün sistemleri henüz maturasyonunu tamamlamamış yenidoğanlar ve özellikle pretermilerin enfeksiyonlara duyarlı

olmasıyla ilişkili bulunmaktadır (1-4). Nozokomiyal enfeksiyonlar etkeni mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları, her üniteye farklı olabilmekte ve zaman içinde değişebilmektedir. Bu nedenle bakteriyel flora ile ilgili sürveyans ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları, sepsis nedeni olabilen mikroorganizmaları ve ampirik antibiyotik tedavi rejimlerini belirleme açısından önemlidir (1-5).

Bu çalışmanın amacı, hastanemiz YYBÜ son bir yıl içindeki NE sıklığı, etkenler, antibiyotik duyarlılıklarıyla mortalite oranlarının saptanması, ünitimizde NE nedeni olan mikroorganizma profilini ve bu mikroorganizmaların duyarlılık paternlerini tespit ederek şüpheli olgularda başlanacak olası ve etkili antibiyotik tedavilerinin belirlenmesidir.

MATERYAL VE METOD

Hastanemiz YYBÜ'nde 2008 yılında yatırılarak izlenen yenidoğanlar retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların hastaneye yatışlarından 48 saat sonra veya taburcu edildikten sonraki 10 gün içinde, klinik ve laboratuvar bulgularıyla sepsis tanısı alanlar çalışmamıza alındı. NE tanısı için Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Sistemi kullanıldı (5).

Sepsis tanısı için klinik bulgu (letarji, beslenme bozukluğu, cilt renk değişikliği, peteşi varlığı, ısı düzensizliği, solunum değişiklikleri, apne ve genel durum bozukluğu) varlığı yanında tam kan sayımı, akut faz reaktanları, kan, idrar, beyin-omurilik sıvısı (BOS), endotrakeal aspirat kültürleri ve akciğer grafileri değerlendirildi. Laboratuvar verilerinden lökopeni ($< 5000/\text{mm}^3$), lökositoz ($>25000/\text{mm}^3$) trombositopeni ($<150000/\text{mm}^3$), çomak/toplam parçali lökosit oranı > 0.2 olması, C reaktif proteini 0.5 mg/dl 'nin üstünde, prokalsitonin değeri 2 pg/dl 'den yüksek, sedimentasyon hızı 15 mm/saat in üstünde, hipo/hiperglisemi olanlarda sepsisten şüphelenerek olası odaklar ve etkenlere yönelik ampirik antibiyotik tedavileri başlandı. Mantar sepsisi özellikle gestasyon yaşı 32 hafta, doğum ağırlığı 1500 g 'm altında olan ÇDDA preterm yenidoğanlardan uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi altında olan, parenteral beslenme uygulanan, santral kateteri olan, antibiyotik tedavisine rağmen klinik bulgularında düzelmeye olmayanlarda şüphelenildi. Bu olgular direkt grafileriyle iskelet ve akciğer, lomber ponksiyon yapılarak santral sinir sistemi, ekokardiyografi ile kardiyak, oftalmoskopik incelemeyle göz, idrar incelemesiyle üriner sistem, ultrasonografi ile santral sinir sistemi, renal ve üriner sistem tutulumu açısından değerlendirilerek spesifik kültür örnekleri alındı. Klinik bulgular yanında kültür üremesi olan olgulara mantar sepsisi tanısı konuldu. Menenjit tanısı, sepsis klinik bulguları olan yenidoğanlardan alınan BOS incelemesinde lökosit sayısında artış ($>30/\text{mm}^3$), protein artışı ($>200 \text{ mg/dl}$) ve kültürde bakteri üremesiyle konuldu. Kültürler örneklerin uygun koşullar ve vasatlara alınarak ekilmesi (kan kültürü için Bactec), daha sonra üreyen mikroorganizmayı belirleyecek işlemlerin yapılması sonucunda belirlendi. Antibiyogram spektrumu özel besi yerlerine ekim ve disk difüzyon yöntemiyle saptandı. Kan kültürü ile sepsis tanısı kanıtlanan olgularda mikroorganizma spektrumu ile antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 11.5 bilgisayar paketi programı kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmeler regresyon analizi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastanemiz yenidoğan ünitesinde 2008 yılı boyunca yatırılarak izlenen 769 yenidoğandan 32'sinde (% 4.2) NE geliştiği saptandı. Yenidoğanlarda NE insidans dansitesinin 1000 hastane günü için 20.9 olduğu tespit edildi. Olguların kız/erkek oranı 16/16, doğum ağırlıkları $2456.8 \pm 856.6 \text{ g}$ (800-3800), gestasyon yaşları 35.6 ± 4.5 hafta (23-42), yatış süreleri 29 ± 17.8 gün (7-74), hastaneye başvuru sırasında yaşları 9.5 ± 8 gün (0-60 gün), vajinal yolla doğanlar % 50, premature yenidoğan oranı % 50 (n=16), ÇDDA olanlar % 21.9 (n=7) olarak bulundu.

Ünitemizde tüm yenidoğanlara ampirik antibiyotik tedavisinde ilk seçenek olarak ampisilin+gentamisin tercih edilmektedir. Nozokomiyal enfeksiyonlar şüphesi olduğunda ise tüm kültürler alındıktan sonra gestasyon haftası, doğum ağırlığı, hastanede yatış süresi, almakta olduğu veya daha önce verilen antibiyotik tedavileri, parenteral beslenme, santral kateter, göğüs tüpü veya mekanik ventilasyon desteği yapıp yapılmadığı göz önünde bulundurularak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Tercih edilen antibiyotiklerin seçiminde enfeksiyon kontrol komitesinin verilerine göre olası etkenler ve antibiyotik dirençleri gözönünde bulundurulmaktadır. Bebeğin klinik ve laboratuvar bulguları, 72 saat içindeki kültür üremelerine göre antibiyotik tedavileri sonlandırılmakta veya tedavide etkene yönelik uygun değişiklikler 48-72 saat içinde yapılmaktadır. Gestasyon yaşı 32 hafta, doğum ağırlığı 1500 g 'm altındaki preterm yenidoğanlardan uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verilenler, antibiyotik tedavisine yanıt alınamayanlar, parenteral beslenme uygulanan ve santral kateteri olanlarda laboratuvar incelemeleri ve muayene bulgularıyla mantar enfeksiyonu şüphesi olanlara sistemik antifungal tedavi de eklenmektedir. Bunun için ilk tercih olarak flukanazol başlanarak tedaviye alınan yanıt, kültür üremesi ve direnç paternine uygun değişiklik yapılmaktadır.

Çalışmamızda en sık görülen NE etkeni Klebsiella spp. olarak saptanmış (% 49.9), kan kültür sonuçlarına göre NE etkenleri, risk faktörleri ve ortaya çıkış şekilleri Tablo 1, 2 ve 3'te gösterilmiştir. İkinci sıklıkta NE etkeni olarak candida spp. saptanmış (% 18.8), üreme olan 6 yenidoğandan 3'ünün ÇDDA preterm olduğu dikkat çekmiştir. Diğer üç olgunun major konjenital anomalileri nedeniyle uzun süreli hastane yatışları ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verilen yenidoğanlar olduğu anlaşılmıştır.

Tablo 1: Olgularda kültür sonuçlarına göre nozokomiyal enfeksiyon etkenleri.

Sepsis etkeni	n	%
Klebsiella spp.	16	49.9
Candida spp.	6	18.8
Escherichia Coli	4	12.5
Rotavirus	2	6.3
Bilinmeyen	2	6.3
Entereococcus spp.	1	3.1
Koagülaz negatif stafilokok	1	3.1
Toplam	32	100

Tablo 2: Olgularda nozokomiyal enfeksiyon riskini artıran faktörler ve istatistiksel anlamları.

Risk faktörü	n	%	p
Gestasyon haftası	-	-	0.000
Nazogastrik sonda uygulaması	22	68.8	0.002
Kan ürünü transfüzyonu	20	62.5	0.006
Parenteral beslenme	14	43.8	0.013
Mekanik ventilasyon uygulaması	12	37.5	0.003
Umbilikal kateter uygulaması	9	28.1	0.014
Perinatal asfiksi ve resusitasyon	6	18.8	>0.05
Majör konjenital anomali	5	15.6	>0.05
Steroid tedavisi	5	15.6	0.055
H ₂ reseptör blokör tedavisi	5	15.6	0.052
İdrar sondası uygulaması	5	15.6	0.08
Operasyon uygulanması	3	9.4	>0.05
Göğüs tüpü takılması	2	6.3	>0.05
Anne sütü/mama aspirasyonu	2	6.2	>0.05
Mekonyumlu doğum	1	3.1	0.528
Kan değişimi uygulaması	1	3.1	>0.05

Tablo 3: Olgularımızda nozokomiyal enfeksiyonların ortaya çıkış şekli.

Nozokomiyal enfeksiyon	n	%
Sepsis	11	34.2
Ventilatör ilişkili pnömoni	8	25
İdrar yolu enfeksiyonu	4	12.5
Bakteriyemi	3	9.4
Pnömoni	2	6.3
Nekrotizan enterokolit	2	6.3
Gastroenterit	2	6.3
Toplam	32	100

Risk faktörlerinden gestasyon haftası, mekanik ventilasyon uygulaması, göbek kateteri uygulaması, parenteral beslenme, kan ürünü transfüzyonu yapılması ve nazogastrik sonda uygulanmasının NE riskini artırdığı bulunmuştur (Tablo 2) ($p < 0.05$).

Etken mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık profilleri:

Klebsiella spp.: Amikasin duyarlılığı % 66.7, gentamisin duyarlılığı % 44.4, karbapenem duyarlılığı % 88.9, piperasilin-tazobaktam duyarlılığı % 41.1, sultamisilin-ampisilin duyarlılığı % 72.2, üçüncü kuşak sefalosporin duyarlılığı % 33.3, kinolon duyarlılığı % 94.4 idi.

E. Coli: Amikasin duyarlılığı % 83.3, gentamisin duyarlılığı % 66.7, karbapenem duyarlılığı % 66.7, piperasilin-tazobaktam duyarlılığı % 83.7, sultamisilin-ampisilin duyarlılığı % 66.7, 3. kuşak sefalosporin duyarlılığı % 66.7, kinolon duyarlılığı % 66.7 idi. Geniş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üretimi saptanmadı.

Enterekok: β -laktam ve glikopeptid direnci saptanmadı, ancak aminoglikozid direnci vardı.

Koagülaz negatif stafilokok: Vankomisin, teikoplanin ve linezolid duyarlı idi. Penisilin, gentamisin, amikasin ise dirençli bulundu.

Candida spp: Flukanazol direnci saptanmadı.

Çalışmamızda kaybedilen 6 (%18.8) bebekten 3'ünde (% 9.4) NE etkeninin Klebsiella spp. olduğu saptandı. Diğer 3 bebek majör konjenital anomalileri olup enfeksiyon dışı nedenlerle kaybedilmişti.

TARTIŞMA

Hastanemiz YYBÜ'de 2008 yılında NE sıklığı %4.2, dansitesi 1000 hastane günü için 20.9, mortalitesi %9.4 bulunmuştur. Literatürde YYBÜ için NE insidansının %5-32, mortalite oranlarının %1.9-45.5 arasında olduğu bildirilmektedir (6,7). Tayvan'da yapılan bir çalışmada kanla bulaşan neonatal NE insidansı %5.5 ve enfeksiyondan sonraki 7 gün içindeki etkene göre mortalite hızı %16-45.5, Japonya'da çok merkezli bir çalışmada yenidoğanlarda NE insidansı %4.7-8.7 (ortalama %6.7) ve mortalitesi %7.5-14.3 (ortalama %10.3), ÇDDA'larda daha yüksek, Belçika'da ise 2001 yılında bildirilen bir çalışmada yenidoğanlarda kanıtlanmış hastane enfeksiyon oranı %3.9 ve mortalitesi %16 olarak bildirilmiştir (6-8). ABD'den bildirilen bir çalışmada yenidoğanlarda NE dansitesi 1000 hasta günü için 8.5 olarak bildirilmiştir (9). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 16 YYBÜ'de NE oranları %2.1-17 olarak bildirilmiştir (10). Hastanemizde NE ve buna bağlı mortalite oranları gelişmiş ülkelere göre yüksek olmakla birlikte, literatürde bildirilen çalışmaların çoğuyla benzer oranlardadır.

Gelişmiş ülkelerdeki YYBÜ'lerinde NE etkeni olarak sıklıkla görülen mikroorganizmalar grup B Streptokok, *L. monositogenes*, *E. Coli*, *S. aureus*, *S. Epidermidis* ve gram negatif enterik basiller ilk sıralarda yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelere NE etkeni olarak gram negatif enterik basiller (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* gibi), Koagülaz negatif stafilkoklar (KNS), *E. Coli* ve *S. aureus* görülmektedir (3-6). Türkiye'den yapılan son çalışmalarda NE etkeni olarak KNS, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *E.Coli*, *Candida spp.*, *S. aureus*, *Pseudomonas spp.* in ilk sıralarda yer aldığı dikkat çekmektedir (10-13). Çalışmamızda *Klebsiella spp.*in etken olduğu enfeksiyonlar en çok görülen, *candida spp.* ikinci sıklıkta görülen NE etkeni olarak bulunmuştur. Ayrıca kaybedilen üç yenidoğanda da *Klebsiella spp.* in etken olduğu bulunmuş ve ünitemizde *Klebsiella ssp.* ciddi bir tehdit oluşturduğu düşünülmüştür. Ünitemizde 2008 yılındaki bu veriler doğrultusunda NE şüphesi olan bebeklerde risk faktörleri göz önünde bulundurulacak menenjit olmayanlarda meropenem+teikoplanin, menenjit saptanan yenidoğanlarda teikoplaninin BOS geçişi yeterli olmadığından meropenem+vancomisin başlanmaktadır. Yine risk faktörleri (uzun süre hastane yatışı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, ÇDDA olmak

ve klinik bulgularıyla mantar sepsisinden şüphelenilen olgulara ayrıca antifungal (flukanazol veya amfoterisin B) tedavilerin başlanması düşünülebilir. Tüm olgularda kültür antibiyogram sonuçlarına göre tedavinin yeniden düzenlenerek monoterapinin tercih edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Yenidoğan yoğunbakım ünitelerindeki NE en sık nozokomiyal sepsis şeklinde görülmektedir. Bunu nozokomiyal pnömoni ve gastrointestinal enfeksiyonlar izler (14). Bu çalışmada da, ünitemizde izlenen nozokomiyal sepsisli olgulardaki etkenler, klinik bulguları ve antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiş, NE'in literatüre benzer şekilde en sık sepsis (% 34.2) şeklinde ortaya çıktığı saptanmıştır. Mekanik ventilasyon uygulanan 12 yenidoğandan 8'inde (% 66.7) ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) gelişmiş, VİP ikinci sıklıkta (% 25) görülen NE olarak saptanmıştır (Tablo 1,2). Olukman ve arkadaşlarının 2009'da bildirdikleri çalışmasında benzer şekilde kan dolaşımı enfeksiyonu % 43 sıklıkla en sık, VİP % 13 oranla 3. sıklıkta görülen NE olarak saptanmıştır (12). Çalışmamızda üriner enfeksiyonlar ise % 12.5 sıklıkta görülmüştür.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde özellikle prematüre yenidoğanlarda sık görülen NE'lerin en çok gram negatif bakteriler, *Candida* ve *Stafilkoklar*la meydana geldiği bildirilmektedir (1-14). Ünitemizde de *Klebsiella spp.*'in yenidoğanlar için önemli NE etkeni olduğu görülmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki NE için surveyans taramalarının yapılarak etkenlerin belirlenmesi, etkene göre önlemler ve politikalar geliştirilmesi gerekmektedir. Özellikle el yıkama, eldiven kullanılması gibi basit önlemlerin yaygınlaştırılması, NE sıklığının belirgin olarak azalmasını sağlayacaktır. Preterm yenidoğanlar invaziv girişimlere daha çok maruz kalmaları ve immün sistemlerinin zayıf olması nedeniyle enfeksiyonlara daha çok eğilimlidir. Uzun hastane yatış süresi, uzun süreli parenteral beslenme, santral kateterizasyon gibi uygulamalar neonatal sepsis için önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (1-16). Bu çalışmada da olguların % 50'si preterm olup; gestasyon haftasının küçük olması, nazogastrik sonda uygulaması, mekanik ventilasyon desteği, göbek kateteri takılması, kan ürünü transfüzyonu ve parenteral beslenme uygulamasının sepsis riskini artırdığı gösterilmiştir (Tablo 2). Ancak olgu sayısının az olmasının, istatistik sonuçlarını etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

Yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde özellikle ÇDDA bebeklerde antifungal profilaksi uygulanması tartışmalı bir konudur. Bazı araştırmacılar neonatal sepsiste antibiyotik tedavisine ek olarak profilaktik flukonazol uygulananlarda, sistemik mantar enfeksiyonları ve mantar kolonizasyonunun daha az olduğunu bildirmektedir (16-17). Ancak profilaktik flukonazol uygulamasının potansiyel direnç gelişimine neden olduğu da ileri sürülmektedir (11). Kaufman ve arkadaşları candida sepsisi açısından riskli olan ÇDDA bebeklere ilk 6 hafta profilaktik flukonazol uygulamışlar, flukanazol verilenlerde invaziv mantar sepsisinin ve kolonizasyonun daha düşük olduğunu bildirmişler, izole edilen mantarlarda ise flukonazol duyarlılığında anlamlı bir fark saptamamışlardır (18). Aynı araştırmacıların daha sonraki çalışmalarında, düşük doz ve kısa süreli flukonazol uygulamasının mantar sepsisini önlemede uzun süreli kullanımlar kadar etkili olduğu bildirilmiştir (19). Flukonazol profilaksisi, çalışmalarda genelde etkili ve iyi tolere ediliyormuş gibi görülse de, antifungal profilaksi henüz rutin kullanım için önerilmemektedir, bunun için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine sistemik mantar enfeksiyonları ve mantar kolonizasyonunu azaltmak amacıyla preterm yenidoğanlara oral nistatin profilaksisi yapılmasını öneren çalışmalar vardır (20,21). Ülkemizde yapılan son bir çalışmada ÇDDA prematurelerde mantar kolonizasyonu ve invaziv mantar enfeksiyonlarının önlenmesi açısından oral nistatin ve sistemik fluconazol tedavileri karşılaştırılmış, sonuçta iki ilaç arasında fark bulunamamıştır. Ancak doğum ağırlığı 1500 g'ın altında olan premature yenidoğanlarda daha ucuz, güvenilir, etkin ve iyi tolere edilebilmesi nedeniyle, mantar enfeksiyonlarının önlenmesi için oral nistatin profilaksisi önerilmiştir (21). Ünitimizde ÇDDA prematurelerde fungal enfeksiyonlar için profilaksi yapılmamaktadır. Ancak çalışmamızın sonuçlarına göre candida sepsisi 2. sıklıkta görülen NE etkeni olarak saptanmıştır. Mantar sepsisi tanısı alan yenidoğanlar özellikle uzun süre hastanede yatan, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan ve ÇDDA pretermiler olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle riskli bebekler, özellikle ÇDDA premature yenidoğanlarda sistemik mantar enfeksiyonlarının önlenmesi için profilaksi uygulamasının gözden geçirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Bazı çalışmalarda nozokomiyal sepsiste ilk tercih edilecek antibiyotik tedavisinin (72 saat sonra görülen et-

kenler genellikle KNS, Enterobaktericea, Pseudomonas ve mantar olduğu için) antistafilokokal penisilinlerle (oksasilin, fluoksasilin) birlikte aminoglikozitler şeklinde olması gerektiği önerilmektedir (22). Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda ünitimizde yatırılarak tedavi edilen yenidoğanlarda NE şüphesi olduğunda gram negatifler, özellikle Klebsiella spp. akılda tutulmalıdır. Menenjit olmayanlarda meropenem ve teikoplanin, menenjit varlığında vancomycin ve meropenem tedavileri tercih edilmeli, kültür sonuçlarına göre monoterapiye geçilmelidir. Ünitimizde glikopeptid olarak teikoplanin tercih edilmesinin yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda, vankomisine göre etkinlik açısından fark olmamasına rağmen, uygulama kolaylığı, yan etki ve toksisite sıklığının daha az olması, kan düzeyi izlemi gerekmemesi, kas içine de uygulanabilmesi nedeniyledir. Ayrıca riskli yenidoğanlarda, özellikle uzun süreli hastane yatışı olan ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulanan, doğum ağırlığı 1500 g'ın altındaki ÇDDA pretermilerde mantar profilaksisinin yararlı olacağı düşünülmüştür.

Sonuç olarak YYBÜ'lerinde hastane izlem programlarıyla düzenli olarak NE izlenmeli ve azaltılmaya çalışılmalıdır. Ünitelerin surveyans taramalarını yaparak NE etkenlerini belirlemesi, etkene göre önlemler ve politikalar geliştirmesi gerekmektedir. Yenidoğan yoğunbakım ünitelerindeki akılcı antibiyotik kullanması, mümkün olduğu kadar dar spektrumlu antibiyotiklerin tercih edilerek geniş spektrumlu olanların ciddi enfeksiyonlarda uygulanması, kültür sonuçlarına göre tedavilerin erkenden sonlandırılması veya etkene yönelik olarak monoterapiye geçilmesi, profilaktik antibiyotik kullanımından kaçınılması, ünitelerin NE etkenlerini ve antibiyotik duyarlılık profillerini belirleyerek tedavi şemalarını belirlemeleri gerekmektedir. Yenidoğanlar, özellikle pretermilerde invaziv girişimler azaltılmaya çalışılmalı, optimal antibiyotik tedavisi uygulanmalı, uzun süreli hastane yatışları azaltılmaya çalışılmalıdır. El yıkama ve eldiven kullanımı gibi basit önlemlerin, NE sıklığını belirgin olarak azaltacağı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mahieu L, Buitenweg N, Beutels P, De Dooy JJ. Cost of nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. Clin Microbiol Infect. 1999;5:S170.
2. Leroyer A, Bedu A, Lombrail P, Desplanques L, Diakite B, Bingen E, Aujard Y, Brodin M. Prolongation of hospital stay and

- extra cost due to hospital-acquired infection in a neonatal unit. *J Hosp Infect.* 1997;35:37-45.
3. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9:819-825.
 4. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics.* 1996;98:357-361.
 5. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16:128-140.
 6. Babazono A, Kitajima H, Nishimaki S, Nakamura T, Shiga S, Hayakawa M, Tanaka T, Sato K, Nakayama H, Ibara S, Une H, Doi H. Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by the Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS). *Acta Med Okayama.* 2008;62:261-268.
 7. Tseng YC, Chiu YC, Wang JH, Lin HC, Lin HC, Su BH, Chiu HH. Nosocomial bloodstream infection in a neonatal intensive care unit of a medical center: a three-year-review. *J Microbiol Immunol Infect.* 2002;35:168-172.
 8. Mahieu LM, Buitenweg N, Beutels P, De Dooy JJ. Additional hospital stay and charges due to hospital-acquired infections in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2001;47:223-229.
 9. Schelonka RL, Scruggs S, Nichols K, Dimmitt RA, Carlo WA. Sustained reductions in neonatal nosocomial infection rates following a comprehensive infection control intervention. *J Perinatol.* 2006;26:176-179.
 10. Turkish Neonatal Society, Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr.* 2010;52:50-57.
 11. Yalaz M, Arslanoğlu S, Çetin H, Aydemir Ş, Tünger A, Akısu M, Kültürsay N. Üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım merkezinde kanıtlanmış nozokomiyal sepsis etkenlerinin değerlendirilmesi: iki yıllık analiz. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004;5:5-9.
 12. Olukman Ö, Atlıhan F, Gülfidan G, Çalkavur Ş, Öztürk İC. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik direnç özellikleri: Son bir yıllık deneyim. *J Exp Clin Med.* 2009; 26:72-76.
 13. Oral R, Akısu M, Tansuğ N, Kültürsay N. 1993-1995 yılları arası yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal sepsise yol açan etkenler ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi. *T Klin J Pediatr.* 1996;5:53-59.
 14. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21:260-263.
 15. Abdel-Hady H, Hawas S, El-Daker M, El-Kady R. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2008;28:685-690.
 16. Manzoni P, Monstert M, Agriesti G, Priolo C, Galletto P, Farina D. Neonatal fungal infection: the state of the art. *J Chemother* 2007;19:42-45.
 17. O'Grady MJ, Dempsey EM. Antifungal prophylaxis for the prevention of neonatal candidiasis? *Acta Paediatr.* 2008;97:430-433.
 18. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345:1660-1666.
 19. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Grossman LB. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive *Candida* infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. *J Pediatr* 2005; 147: 172-179.
 20. Howell A, Isaacs D, Halliday R; Australasian Study Group For Neonatal Infections. Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:429-433.
 21. Aydemir C, Oguz SS, Dizdar EA, Akar M, Sarikabadayi YU, Saygan S, Erdeve O, Dilmen U. Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 Jul 21. [Epub ahead of print]
 22. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17: 638-680.