

# Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Hastane Enfeksiyonlarını Önleme Çalışmaları

Sinan Uslu, Fatih Bolat, Emrah Can, Serdar Comert, Asiye Nuhoğlu

Şişli Etfal Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul

## ÖZET

*Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonlarını önleme çalışmaları*

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde (YYBÜ) mortalite ve morbiditeye neden olan önlenebilir etkenlerdendir. Doğum ağırlığı, gebelik haftası, hastalığın şiddeti, hastanede kalış süresi ve invaziv girişimler bilinen risk faktörleridir. Enfeksiyonlar hastanede kalış süresinin uzamasına ve sağlık harcamalarının artmasına yol açar. Medikal teknolojide ilerlemeler çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin mortalitesinde iyileşmeye yol açtığından sağlık çalışanları YYBÜ'lerindeki hastane kaynaklı enfeksiyonları azaltacak önlemleri tanımlamaya çalışmaktadır. Bu stratejiler; el hijyeni uygulamaları, santral venöz katater kaynaklı kan akımı enfeksiyonlarının önlenmesi, tedavide ve profilakside akılcı antibiyotik kullanımı, konakçının immun sisteminin geliştirilmesi, cilt bakımı ve erken anne sütü ile beslenme konularını içermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, önlem, yenidoğan yoğun bakım ünitesi

## ABSTRACT

*Prevention studies of hospital-acquired infections in neonatal intensive care units*

Hospital-acquired infections are one of the leading causes of preventable morbidity and mortality in neonatal intensive care units (NICUs). Known risk factors include birth weight, gestational age, severity of illness, length of stay, and invasive procedures. Infections result in prolonged hospital stays and, consequently, increased hospital costs. As advances in medical technology improve mortality in the very low birth weight (VLBW) infants, it is imperative that health care providers identify effective interventions to minimize the risks of hospital-acquired infections in the NICU. Several strategies are available and include: hand hygiene practices, prevention of central venous catheter-related bloodstream infections, judicious use of antimicrobials for therapy and prophylaxis, enhancement of host defences, skin care and early enteral feeding with human milk.

**Key words:** hospital-acquired infections, prevention, neonatal intensive care unit

Bakırköy Tıp Dergisi 2010;6:1-7

## GİRİŞ

Hastane enfeksiyonları (HE), YYBÜ'deki bebeklerin en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Doğumdan itibaren 48-72 saatten sonra ortaya çıktığı kabul edildiğinden geç neonatal sepsis olarak da adlandırılmaktadır. Genellikle kan dolaşımı enfeksiyonu olarak tanımlanan hastane kaynaklı enfeksiyonların YYBÜ'lerdeki oranı intrensek (gestasyon yaşı, doğum ağırlığı) ve ekstrensek (bakım gören hasta sayısı, invaziv girişim sıklığı, tecrübeli personel sayısı, tıbbi ekipman

ve alt yapı, tıbbi tedaviler) risk faktörlerine bağlı olarak %7-24 arasında değişmektedir (1).

Kan dolaşımı enfeksiyonları YYBÜ'lerde en sık görülen (%45-%55) HE türüdür. Bunları solunum enfeksiyonları (%16-30) ve üriner sistem enfeksiyonları (%8-18) izler (2). Hastaneden kazanılmış geç neonatal sepsisin %55-%75'ini gram pozitif mikroorganizmalar oluşturur. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde koagülaz negatif stafilkokoklar (KNS) geç neonatal sepsise en sık neden olan gram pozitif mikroorganizmalardır. Diğerleri ise Staphylococcus aureus, Enterokok, grup B Streptokoklardır. Gram negatif mikroorganizmalar (Escherichia coli, Klebsiella sp. Pseudomonas sp, Enterobacteriaceae, Serratia sp) geç neonatal sepsisin %18-31'ini oluşturmaktadır. Son yıllarda çoklu ilaç direnci olan gram negatif basillerin yol açtığı HE olgularının artmakta olduğu bildirilmektedir. Mantarlar ise HE'lerin %9-12,8'inden sorumludur. Virüslerin neden olduğu has-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Sinan Uslu  
Darüşafaka Mah. Açelya Sok., Yonca Sit. 1B Blok D:9, İstinye,  
İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-286-41-45

Elektronik posta adresi / E-mail address: hsinanuslu@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 24 Kasım 2009 / November 24, 2009

Kabul tarihi / Date of acceptance: 4 Aralık 2009 / December 4, 2009

tane enfeksiyon sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte bazen YYBÜ'lerde salgınlara neden olabilmektedir (3).

Son 20 yıl için prematüre ve ÇDDA'lı bebeklerin yaşam şanslarının artması ile birlikte HE'ler YYBÜ'lerin önemli bir sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastane enfeksiyonları sadece morbidite ve mortaliteden değil aynı zamanda hastanede kalış süresinin uzamasından ve sağlık harcamalarının artışından da sorumludur (4,5). Ülkemizde özellikle son yıllarda yazılı ve görsel basında YYBÜ'lerde HE'lerden kaynaklanan bebek ölümlerinin yer alması kamuoyunun ve sağlık çalışanlarının konuya ilgisini arttırmıştır. Bu yazıda HE'lerin önlenmesinde etkili kontrol ölçütleri ile ilgili güncel tartışmalar gözden geçirilmiştir.

### **Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Hastane Kaynaklı Enfeksiyonları Azaltmaya Yönelik Stratejiler:**

Sağlık bakımı ile ilgili olan HE'lerin bir takım önemli strateji ve uygulamalar ile azaltılması mümkündür. Bunlar arasında ekstresek risk faktörlerine yönelik olarak; el yıkanması, patojen mikroorganizmaların sağlık çalışanları ile taşınmasının engellenmesi, santral venöz kateter kullanım prensiplerinin oluşturulması, tedavi ve profilaksidede akılcı antibiyotik kullanılması yer alırken, İntresek risk faktörlerine yönelik olarak; immunolojik destek, derinin koruyucu fonksiyonunun sağlanmasına yönelik topikal krem uygulamaları ve gastrointestinal sistem epitelinin bariyer etkisini artırması için anne sütü

ile erken enteral beslenme ve probiyotik ajanların kullanımını sayılabilir.

### **A. El Yıkama**

İlk defa 1847 yılında Ignaz Semmelweis tarafından puerperal sepsisin el yıkama ile önemli oranda azaltığı gösterilmiştir. Günümüzde Center for Diseases Control and Prevention (CDC) el yıkamanın hastane enfeksiyonunun önlenmesi ve yayılmasında en etkili yöntem olduğunu bildirmiştir. El yıkama hastane enfeksiyonlarının yayılmasını engellemede basit, ucuz ve en önemli yöntemdir. Bu durum çok iyi bilindiği halde el hijyeni uygulamalarına uyum sağlık çalışanları arasında %20-50 oranında değişmektedir (6).

El yıkamada en iyi metod hala tartışmalıdır. Larson ve arkadaşları geleneksel el yıkama ile alkol bazlı dezenfektanların uygulaması sonrasında ortalama mikroorganizma sayısı arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (7). Girou ve arkadaşları ise randomize kontrolü çalışmada antiseptik sabunlarla bakteriyel kontaminasyonda %58'lik azalma, alkol bazlı dezenfektanlarla ise %83'lük bir azalma olduğunu göstermişlerdir (8). Bu konuda ortak düşünce genellikle alkol bazlı dezenfektanların geleneksel su ve sabunlara göre daha etkili olduğu, uyumun daha iyi olduğu, cilt iritasyonunun daha az olduğu yönündedir. CDC'nin el hijyenine yönelik özet kılavuzu Tablo 1'de sunulmuştur.

El hijyeni konusunda uyumun sürekliliği yoğun bakım-

**Tablo 1: CDC El Hijyeni Uygulaması Kullanma Tebliği**

El yıkama ve el antiseptisi endikasyonları:

- Eğer gözle görülebilir şekilde kirliyse mekanik temizlik su ve sabun ile yapılmalıdır.
- Eğer eller gözle görülebilir şekilde kirli değilse ya alkol bazlı el dezenfektanı ile eller ovalanmalı, ya da antimikrobiyal sabun ve su ile rutin olarak dekontamine edilmelidir.
- Eller hastaya dokunmadan önce ve sonra dekontamine edilmelidir.

El Hijyeni Tekniği:

- Alkol bazlı el dezenfektanı kullanıldığında bir miktar materyal avuç içine alınarak her iki el yardımı ile ellerin ve parmakların tüm bölgeleri ovalanmalıdır.
- Eller sabun ile yıkanacaksa, bir miktar sabun ellerin ve parmakların tüm bölgelerine 15 saniye süre ile sürülür, durulanır ve tek kullanımlık havlularla kurulur. Dermatit riski açısından sıcak sudan kaçınılmalıdır.

El Hijyeni Ajanı seçimi:

- Özellikle etkili olduğu kadar ellerde düşük iritasyona sahip ürün seçilmelidir.
- Sağlık çalışanları tarafından kabul edilebilecek hassasiyette, güzel kokulu ve iyi tolere edilen ürünler seçilmelidir. Maliyet ürün seçiminde primer faktör olmamalıdır.
- Kısmen boşalmış dispenserlere bakteriyel kontaminasyon nedeniyle sabun eklenmemelidir. Cilt bakımı:
- İritasyon ve kontakt dermatit riskini azaltmak için sağlık çalışanlarına el losyonları veya kremleri temin edilmelidir.

Diğer:

- Takma tırnak ve tırnak uzatıcılar giyilmez, doğal tırnaklar 0.6 cm'den uzun tutulmaz, yüzük ve takıların takılması önerilmez

da çalışanların en önemli önceliklerinden biri olmalıdır. Bu durumun başarısı YYBÜ çalışanlarının devamlı el hijyeni konusunda eğitilmeleri, izlenmeleri, pozitif feedback verilmesi, el yıkama konusunda motivasyon ve temizlik ürünlerinin yeterli miktarda ve uygun alanlarda bulundurulması ile mümkün olabilmektedir.

## B. Santral Venöz Kateter İle İlişkili Enfeksiyonlar

Santral venöz kateterler (SVK), periferik yerleştirilen perkutan santral venöz kateter (PSVK), umbilikal arter kateteri ve umbilikal ven kateterleri ÇDDA'lı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde sık olarak kullanılmaktadır. Kateterin varlığı kateterle ilişkili kan akımı enfeksiyonu (KİKAE) riskini artırmaktadır (9).

1990 yılların başında Freeman ve arkadaşları PSVK yerleştirilen bebeklerin %14,9'unda KNS bakteriyemisi saptadılar. İntravenöz lipid kullanımının KNS enfeksiyon riskini 5,8 kat arttırdığını bildirdiler (10). Daha sonra bir çok çalışmada SVK ile intravenöz lipid uygulamasının kan akımı enfeksiyonundan bağımsız olduğu bildirilmiştir (11).

KİKAE riskini azaltmak için gerçekleştirilecek stratejiler arasında; kateter takılması sırasında asepsi antisepsi kuralına dikkat edilmesi, kateter bakımına özen gösterilmesi, kateter süresinin kısa tutulması, geçici kateter kullanılması, kan kültüründe üreme olduğunda kateterin çıkartılması sayılabilir.

**1. Kateter takılması:** Kateter takılırken uygun aseptik teknikle birlikte iyi bir el hijyeni, enfeksiyonlara karşı korumanın ilk basamağını oluşturur (1). Kateter takılırken maksimal steril önlemler (bone, maske, steril önlük, steril eldiven ve geniş steril örtüler) ile standart önlemlerin (steril eldiven, küçük örtülerle) sonuçları karşılaştırılmıştır. Maksimal steril önlemlerin önemli oranda KİKAE oranını azalttığı gösterilmiştir (12). Kateter takıldıktan sonra kateter giriş yerlerine antibiyotik ve antiseptik kremlerin kullanılması fungal kolonizasyonu artıracığı için önerilmemektedir (13). Glombek ve arkadaşları, girişimleri uygulayan sağlık çalışanlarına PSVK takılması, kateter bakımı ve kateter çıkartılmasına yönelik belli bir eğitim programının uygulanmasından sonra kateter enfeksiyon gün sayısının 1000 günde 15,8'den 5,1'e azaldığını göstermişlerdir (14). SVK bakımında kateter yeri için steril bir alan oluşturulması, kateter giriş yerinin

açılıp kapanması sırasında dikkatli bir şekilde alkol ile temizlenmesi, çok lümenli kateterlerin kullanılması, kateter giriş yerlerinin günlük bakımının yapılması ve kateter giriş yeri bütünlüğünün korunması enfeksiyon açısından çok önemlidir (15).

Kateterden verilen total parenteral sıvı ve sıvı setleri 48 ile 72 saat içinde değiştirilmelidir. Lipid içeren sıvılar veriliyorsa 24 saat aralıklarla değiştirilmelidir. Lipid içeren solüsyonların değiştirilme süresinin enfeksiyon riski açısından yapılan randomize kontrollü çalışmada 72 saatte değiştirilen tüplerin mikrobiyal kontaminasyon oranı 24 saatte değişenlere göre daha yüksek bulunmuştur (16).

- 2. Kateter süresi:** Kateter ile ilişkili kan akımı enfeksiyonu azaltmanın en kolay yollarından biride kateter kalış süresini kısaltılmasıdır (1). Kateterin 21 günden daha uzun süre kalması sepsis riskini önemli oranda artırmaktadır. Bu yüzden kateter ihtiyacı yoksa en kısa sürede çıkartılmalıdır. NICHD Neonatal Research Network yaptığı bir çalışmada sepsis gelişen bebeklerde ortalama kateter süresinin sepsis gelişmeyenlere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (PSVK gün, sepsisli bebeklerde 16,4 gün, sepsisi olmayanlarda 8,5 gün). Geç neonatal sepsis riski kateter süresi 22 gün ve daha uzun süre kalıyorsa 3,7 kat artmaktadır (3).
- 3. Geçici kateterin kullanılması ve heparin uygulaması:** Geçici kateterlerin erişkin ve pediatrik hastalarda hastane enfeksiyonunu engellediği bildirilmektedir. Yenidoğanlara geçici kateter kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (14). Randomize kontrollü bir çalışmada yenidoğanlarda sıvısına heparin eklenen kateterlerin heparinsiz kateterlere göre enfeksiyon riskinin azalttığı gösterilmiştir (heparinli kateter enfeksiyon oranı %4 iken heparinsiz olan da %33). Heparin uygulamasının bakteriyel kolonizasyon ve trombozu engellediğine dair çalışmalar mevcuttur. Heparinin bakteriyel adezyonu engellediği, slime tabaka oluşumunu azalttığı ve heparin preparatlarındaki prezervatiflerin antibakteriyel özelliklerinin olduğu gösterilmiştir (17).
- 4. Kateterin çıkarılması:** Benjamin ve arkadaşları kan kültüründe üreme olan ilk 24 saat içinde kateter çıkartılan ve çıkarılmayan hastaların sonuçlarını karşılaştırmış ve kateteri çıkartılmayan özellikle gram negatif etkene bağlı sepsis hastalarında, organ hasarı ve ölüm oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (18). Karlowicz ve arkadaşları kan kültü-

ründe Candida üreyen sepsisli hastalarda ilk 3 gün içinde SVK çıkartıldığında fungemi süresinde kısalma (3 güne karşı 6 gün) ve mortalite oranında azalma (%2'ye karşı %19) olduğunu bildirmişlerdir (19).

Kan kültüründe KNS dışındaki tüm etkenlerin üremesi durumunda SVK'nın hemen çıkarılması önerilmektedir. Kan kültüründe KNS üremesi durumunda; tekrarlayan kan kültürlerinde KNS üremesi veya hastanın klinik bulgularının stabil olmaması durumunda, kataterin çıkartılması gerekmektedir (1,20).

### C. Antimikrobiyal Tedavi Ve Profilaksi

Gereksiz ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanmak rezistan suşların artmasına ve invaziv mantar enfeksiyonuna neden olabilmektedir (20).

İnvitro ve invivo çalışmalarda karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin YYBÜ'lerde kullanılmasının, geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten gram negatif mikroorganizmaların çoğalmasına neden olduğu ortaya konmuştur. Aynı şekilde vankomisin'in sık kullanılması vankomisine rezistan enterokok (enterokokların %28,5'i vankomisin rezistan) ve vankomisine rezistan S. aureus suşlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. CDC 3. kuşak sefalosporin, karbapenem ve vankomisin'in ampirik olarak kullanımından kaçınılmasını önermektedir (21).

Calil ve arkadaşları çoğul dirençli bakterilerin (oksasiline dirençli S. aureus ile aminoglikozide ve 3. kuşak sefalosporine dirençli gram negatif bakteriler) neden olduğu hastane enfeksiyonunu azaltmak için bir takım önlemlerin (çalışanların eğitimi, kolonizasyonun azaltılması, akılcı antibiyotik kullanılması, 3. kuşak sefalosporin kullanımında kısıtlama) sonuçlarını incelemişlerdir. Önlemler sonucunda çoğul dirençli gram negatif bakterilerin oranının (özellikle Enterobacter cloacae) %32'den %10,8'e düştüğü gösterilmiştir (21).

Bir çok çalışmada sık ve uzun süreli 3. kuşak sefalosporinlerin kullanılmasının invaziv fungal enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir. Cotten ve arkadaşları prospektif çok merkezli çalışmalarında aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının kandida sepsisini artırdığını göstermişlerdir (22).

YYBÜ'lerde sepsis şüphesinde genellikle antibiyotik başlanılmaktadır. 48-72 saat sonra kültür ve klinik olarak sepsis dışlanmış ise antibiyoterapisi kesilmelidir. Ampirik antibiyotik seçimi bebeğin yaşına, klinik bulgularına, ilacın farmakokinetiğine göre seçilmelidir. Mümkün oldu-

ğunca en dar spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır.

Erken neonatal sepsis şüphesinde penisilin/semisintetik penisilin (ampisilin) ile birlikte aminoglikozit kullanılması, erken neonatal sepsisin bütün ajanlarını (GBS, Enterokok, Enterobacteriaceae, Listeria monocytogenes) kapsadığı için bir çok neonatalog tarafından uygun bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (23).

Geç neonatal sepsiste kullanılacak antibiyotik (72 saat sonra görülen etkenler genellikle KNS, Enterobacteriaceae, Pseudomonas ve mantar) antistafilokokal penisilinler ile (oksasilin, fluoksasilin) birlikte aminoglikozitler olmalıdır. Vankomisin asla ilk seçenek olmamalı, kültür sonuçlarında S. aureus üreyene kadar kullanılmamalıdır (24).

Prospektif randomize kontrolü çalışmalarda yeni yerleştirilen PSVK'li ÇDDA'lı bebeklerde günde 2-3 defa 20 ile 60 dakika aralıklarla heparinli normal serum fizyolojinin veya 25 mikrogram vankomisin içeren heparinli serum fizyolojinin kateterden verilmesi sonrasında enfeksiyon sonuçları karşılaştırılmıştır. Kateter ile ilişkili kan akımı enfeksiyonu vankomisin verilmeyen grupta daha yüksek bulunmuştur. Vankomisine rezistan enterokok ve KNS hiçbir kültürde saptanmamıştır. Kateter ile ilişkili enfeksiyon riskini azaltmak için profilaktik antibiyotik kullanımının SVK ile ilişkili enfeksiyon riskini azalttığına yönelik kanıtlar bulunmasına rağmen rutin kullanımı konusu hala tartışmalıdır ve geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır (25,26).

Cochrane meta analizinde SVK ilişkili hastane enfeksiyon riskini azaltmak için profilaktik antibiyotik kullanılması ile ilgili çalışmalar incelenmiştir. Düşük doz antibiyotik kullanımının, ÇDDA'lı bebeklerde hastane enfeksiyon riskini azalttığını, fakat mortalite ve erken nörogelelimsel prognozu değiştirmediği bildirilmiştir. Antibiyotik profilaksisi erken dönemde rezistan mikroorganizma gelişimine neden olmamasına rağmen, geç dönemdeki kanıtlar yetersiz olduğundan rutin profilaksi önerilmektedir (12).

Her ünite çoklu antibiyotik direnci olan bakteri ve mantarların neden olduğu hastane enfeksiyon riskini azaltmak için rasyonel antibiyotik kullanımına yönelik yazılı politikalar oluşturmalı ve bu ilkeleri istisnasız uygulamalıdır (27).

### D. Antifungal Profilaksi

ÇDDA ve ADDA'lı bebeklerde antifungal profilaksisi hala tartışmalı bir konudur. 2007 yılındaki Cochrane

çalışmasında Parikh ve arkadaşları doğum ağırlığı 1500 gram altındaki 120 preterm bebeği randomize ederek ilk 3 gün flukonazol ve plasebo uygulayarak karşılaştırdılar. Profilaktik flukonazol uygulamasının ilk 4 hafta süresince fungal kolonizasyonu azalttığını fakat invaziv enfeksiyonda etkili olmadığını saptadılar (28).

Yine 2007 yılında Kaufman ve arkadaşları kandida sepsisi açısından riskli olan ADDA'lı bebeklere (entübe ve SVK takılmış ise) ilk 6 hafta boyunca profilaktik flukanazol uyguladılar. Flukanazol ile tedavi edilenlerde invaziv mantar sepsisinin ve kolonizasyonun daha düşük olduğunu bildirdiler. İzole edilen mantarlarda flukonazol duyarlılığında anlamlı bir fark görülmemiştir (29). Aynı grubun daha sonraki çalışmalarında düşük doz ve kısa süreli flukonazol uygulamasının mantar sepsisini önlemede uzun süreli kullanımlar kadar etkili olduğu bildirilmiştir (30).

Manzoni ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli randomize kontrollü çalışmada antifungal profilaksisi verilen ile verilmeyen yenidoğanlarda kandida kolonizasyonu ve invaziv mantar enfeksiyon sonuçları karşılaştırılmıştır. Profilaksi alan grupta kandida kolonizasyonu %8,8 iken almayan grupta %29,1, invaziv mantar sepsisi ise profilaksi alan grupta %3,2 iken almayan grupta %13,2 olarak bulunmuştur (31).

Long ve Stevenson ise flukonazol profilaksisi sırasında karaciğer fonksiyonlarında geçici, kliniğe yansımayan yükselmelere ve özellikle *C. albicans*'da potansiyel flukanazol direncine dikkat çekerek flukonazol profilaksisinin henüz rutin kullanımının uygun olmadığını belirttiler (32).

Flukonazol profilaksisi, çalışmalarda genelde etkili ve iyi tolere ediliyormuş gibi görünse de YYBÜ'lerde rutin olarak antifungal profilaksi kullanılabilmesi için çok merkezli daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (33).

## E. İmmünglobulin Ve Koloni Stimulan Faktörler

Fetusta spesifik antikor yanıtı gebeliğin 20-24. haftasından itibaren gözlenir ve IgM tipindedir. Fetal IgG ise önemli oranda maternal kaynaklıdır. IgG'nin plasentadan en erken geçişi 8. gebelik haftasında saptanabilir (3,5). Salmonella, E.coli gibi patojenlere karşı oluşan maternal IgM tipindeki antikorlar plasentayı geçemezler ve yenidoğan bebekler gram (-) mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlara eğilimlidir. Tüm bunlar göz önüne alındığında profilaktik intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanımı, ÇDDA'lı bebeklerde HE riskini azaltmak için bir

önleme stratejisi olarak ele alınmıştır. Yapılan bir çalışmada koagülaz (-) ve (+) streptokokların neden olduğu enfeksiyonlarda azalma saptanırken başka bir çalışmada enfeksiyon oranlarında fark görülmemiştir (8). Cochrane çalışmasında klinik olarak sepsis şüphesi olan bebeklerde IVIG tedavisinin mortaliteyi sınırdan anlamlı azalttığı, kanıtlanmış sepsisli bebeklerde ise mortaliteyi anlamlı ölçüde azalttığı bildirilmiştir (34).

De Jonge ve arkadaşları poliklonal antistafilokok insan immünglobulini olan INH-A21'in randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü klinik çalışmalarında sonuçları değerlendirmişlerdir. INH-A21'in preterm bebeklerde stafilkoklara bağlı geç başlangıçlı sepsis insidansını azalttığı gözlenmiştir (35).

Preterm bebeklerde HE'yi önlemede rutin IVIG kullanımını için yeterli kanıt yoktur. Daha çok patojene spesifik immünglobulinler kullanılırsa istenen koruyucu etki elde edilebilmektedir.

Carr ve arkadaşları G-CSF ve GM-CSF profilaksisinin uygulandığı 3 çalışmadaki 359 yenidoğanın sonuçlarını değerlendirdikleri Cochrane analizinde mortalitenin belirgin olarak azaltılmadığını bildirmişlerdir. Bu analizdeki bir çalışmada araştırmacılar nütropenik preterm infantlarda GM-CSF'in enfeksiyona karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir (36). Koloni stimulan faktörlerin riskli yenidoğanların enfeksiyon profilaksisinde kullanılmasına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## F. Cilt Bakımı

Enfeksiyonlara karşı ilk savunma yeri olan cilt, yenidoğanlarda özellikle preterm bebeklerde tam olarak gelişmemiştir. Stratum korneumun 34 gebelik haftasından önce yetersiz gelişimi sonucu olgunlaşmamış frajil yapıları ile prematüre bebeklerin ciltleri dokunma, band yapıştırma, povidon-iyot ve alkol ile masere olabilir. Bu yüzden cilt bakımında kullanılan topikal kremlerin etkinliği hastane enfeksiyonlarını önlemede bir strateji olarak değerlendirilmiştir.

Edwards ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada 1191 ÇDDA bebekte yaşamın ilk 2 haftasında Aquaphor krem (Beisderf, Inc., Norwalk, Conn.) ile standart cilt bakımı karşılaştırıldı. Topikal kremin yenidoğanların cilt durumunu iyileştirdiği, ama 501-750 gram doğum ağırlıklı bebeklerde HE sepsis riskini arttırdığı saptandı (37).

Conner ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları Cochrane

analizinde profilaktik topikal kullanılan kremlerin KNS ve hastane enfeksiyonunu arttırdığını bildirdiler ve ÇDDA'lı bebeklerde rutin kullanılmaması gerektiği sonucuna vardılar (38).

Darmstadt ve arkadaşları 2005 yılında 33 gestasyon haftası altında olan 497 preterm bebekte yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, günlük ayçiçeği tohum yağı veya aquaphor (petrolatum, mineral yağ, lanolin, alkol) ile günlük masaj yapılan bebeklerin HE sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmada ayçiçeği tohum yağı HE'yi azaltırken aquaphorların ise azaltmadığı gösterilmiştir (39). Topikal kullanılan kremlerin ÇDDA'lı bebeklerde kullanılması hala tartışmalı olup bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

## G. Erken Anne Sütü İle Beslenme Ve Probiyotik Kullanımı

Hastanede yatan bebeklerin anne sütü veya formül sütü beslenmesinin HE insidansını etkilediği ve anne sütü ile beslenen özellikle ÇDDA'lı bebeklerde HE oranının belirgin olarak düştüğü iyi bilinmektedir (40). Hylander ve arkadaşları anne sütü ile formül sütü alan ÇDDA'lı 212 bebeğin HE sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Sepsis oranı anne sütü alanlarda %29,3 iken formül süt alanlarda %47,2 olarak bildirilmiştir. Menenjit ise anne sütü alanlarda %19,5 iken formül süt alanlarda %32,6 olarak saptanmıştır (41). Flidel-Rimon ve arkadaşları ÇDDA'lı bebeklerde erken enteral beslenmenin HE riskini azalttığını, nekrotizan enterokolit (NEK) açısından herhangi bir fark olmadığını saptamışlardır. Erken enteral

beslenme olarak 2,8±2,6 gün ile 4,8±3,7 günün karşılaştırıldığı çalışmada enfeksiyon riski erken başlananda daha düşük bulunmuştur (42).

Erken enteral beslenmede enfeksiyon oranının daha düşük bulunmasının nedeninin; gastrointestinal atrofiyi ve bağırsaklarda bakteriyel kontaminasyonu önlemesi, total parenteral beslenme süresinin kısalması, katetere daha az ihtiyaç duyulması ve mukozal immüniteyi artırması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Enteral beslenmede gecikme, normal mukozal yapının ve gastrointestinal sistem florasının oluşumunda retardasyona yol açarak hastane enfeksiyonu için bir risk faktörü olabilmektedir (43).

Yenidoğanlarda profilaktik enteral probiyotik kullanımının, mukozada bakteriyel migrasyonu önleyerek, patojenik bakterilerle yarışmaya girip sayılarını azaltarak ve bebeğin immun cevabını artırarak, enfeksiyon ve NEK ile ilişkili morbiditenin düzenlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (43). Lin ve arkadaşları probiyotik ajanla (*Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium infantis*) kombine ettikleri beslenme şekli ile HE ve NEK insidansında azalma olduğunu gösterdiler (44). Bin-Nun ve arkadaşları ise beslenmelerine probiyotik eklenen bebeklerde NEK insidansının azalmasına karşın HE'lerde bir değişiklik saptamadılar (45). Alfaleh ve arkadaşlarının 2009 yılındaki Cochrane metaanalizinde enteral probiyotik suplementasyonunun ağır NEK (Evre 2 ve üzeri) insidansını düşürdüğü ama HE oranını belirgin olarak azaltmadığı saptanmıştır (46). Probiyotiklerin enfeksiyon profilaksisinde faydaları ve risklerinin değerlendirilmesi için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK Jr. Prevention and treatment of nosocomial sepsis in the NICU. *J Perinatol* 2004; 24: 446-453.
2. Carrieri MP, Stolfi I, Moro ML; Italian Study Group on Hospital Acquired Infections in Neonatal Intensive Care Units. Intercenter variability and time of onset: two crucial issues in the analysis of risk factors for nosocomial sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 599-609.
3. 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: 285-291.
4. Brady MT. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2005; 33: 268-275.
5. Banerjee SN, Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Jarvis WR; National Nosocomial Infections Surveillance System; Pediatric Prevention Network. Incidence of pediatric and neonatal intensive care unit-acquired infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 561-570.
6. Haas JP, Larson EL. Measurement of compliance with hand hygiene. *J Hosp Infect* 2007; 66: 6-14.
7. Cook HA, Cimiotti JP, Della-Latta P, Saiman L, Larson EL. Antimicrobial resistance patterns of colonizing flora on nurses' hands in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2007; 35: 231-236.
8. Girou E, Loyeau S, Legrand P, Oppein F, Brun-Buisson C. Efficacy of handrubbing with alcohol based solution versus standard handwashing with antiseptic soap: randomised clinical trial. *BMJ* 2002; 325: 362.
9. Lachassinne E, Letamendia-Richard E, Gaudelus J. Epidemiology of nosocomial infections in neonates. *Arch Pediatr* 2004 ;11: 229-233.
10. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, et al. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990; 323: 301-308.
11. Avila-Figueroa C, Goldmann DA, Richardson DK, et al. Intravenous lipid emulsions are the major determinant of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight newborns. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 10-17.
12. O'grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al ; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2002; 30: 476-489.

13. Garland JS, Henrickson K, Maki DG; 2002 Hospital Infection Control Practices Advisory Committee Centers for Disease Control and Prevention. The 2002 Hospital Infection Control Practices Advisory Committee Centers for Disease Control and Prevention guideline for prevention of intravascular device-related infection. *Pediatrics* 2002; 110: 1009-1013.
14. Golombek SG, Rohan AJ, Parvez B, Salice AL, LaGamma EF. "Proactive" management of percutaneously inserted central catheters results in decreased incidence of infection in the ELBW population. *J Perinatol* 2002; 22: 209-213.
15. Aly H, Herson V, Duncan A, et al. Is bloodstream infection preventable among premature infants? A tale of two cities. *Pediatrics* 2005; 115: 1513-1518.
16. Matlow AG, Kitai I, Kirpalani H, et al. A randomized trial of 72-versus 24-hour intravenous tubing set changes in newborns receiving lipid therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 487-493.
17. Chapman IA, Stoll BJ. Nosocomial infections in the nursery. In: Taesch HW, Ballard RA, Gleason CA (Eds). *Avery's Disease of the Newborn*. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; p. 578-594.
18. Benjamin DK Jr, Miller W, Garges H, et al. Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line. *Pediatrics* 2001; 107: 1272-1276.
19. Karłowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE Jr, Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics* 2000; 106: E63.
20. Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F72-74.
21. Calil R, Marba ST, von Nowakowski A, Tresoldi AT. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *Am J Infect Control* 2001; 29: 133-138.
22. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, et al; National Institute for Child Health and Human Development Neonatal Research Network. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006; 118: 717-722.
23. Fanos V, Cuzzolin L, Atzei A, Testa M. Antibiotics and antifungals in neonatal intensive care units: a review. *J Chemother* 2007; 19: 5-20.
24. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 638-680.
25. Craft AP, Finer NN, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001971.
26. Jardine LA, Inglis GD, Davies MW. Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2008: CD006179.
27. Toltzis P. Antibiotic lock technique to reduce central venous catheter-related bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 449-450.
28. Parikh TB, Nanavati RN, Patankar CV et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Indian Pediatr* 2007; 44: 830-837.
29. 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.
30. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. 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.
31. Manzoni P, Stolfi I, Pagni L, et al; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections; Italian Society of Neonatology. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007; 356: 2483-2495.
32. Long S, Stevenson DK. Reducing *Candida* infections during neonatal intensive care: management, choices, infection control, and fluconazole prophylaxis. *J Pediatr* 2005; 147: 135-141.
33. Fanaroff AA. Fluconazole for the prevention of fungal infections: get ready, get set, caution. *Pediatrics* 2006; 117: 214-215.
34. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD000361.
35. DeJonge M, Burchfield D, Bloom B, et al. Clinical trial of safety and efficacy of INH-A21 for the prevention of nosocomial staphylococcal bloodstream infection in premature infants. *J Pediatr* 2007; 151: 260-265.
36. Carr R, Modi N, Doré CJ. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2003: CD003066.
37. Edwards WH, Conner JM, Soll RF, Vermont Oxford Network Neonatal Skin Care Study Group. The effect of prophylactic ointment therapy on nosocomial sepsis rates and skin integrity in infants with birth weights of 501 to 1000 g. *Pediatrics* 2004; 113: 1195-1203.
38. Conner JM, Soll RF, Edwards WH. Topical ointment for prevention infection in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2004: CD001150.
39. Darmstadt GL, Saha SK, Ahmed AS, et al. Effect of topical treatment with skin barrier-enhancing emollients on nosocomial infections in preterm infants in Bangladesh: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1039-1045.
40. Narayanan I, Prakash K, Gujral VV. The value of human milk in the prevention of infection in the high-risk low-birth-weight infant. *J Pediatr* 1981; 99: 496-498.
41. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998;102: E38.
42. Flidel-Rimon O, Friedman S, Lev E, et al. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F289-292.
43. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate* 2002; 82: 103-108.
44. Lin HC, Bai-Horng S, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1-4.
45. Bin-Nun A, Bromker R, Wilschanski M, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 192-196.
46. Alfaleh KM, Bassler D. Probiotics prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2008: CD005496.