



T.C.
KAHRAMANMARAŞ
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA KOLİSTİN ETKİNLİĞİ VE
GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burcu CANTAY
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN

KAHRAMANMARAŞ

2016

T.C.
KAHRAMANMARAŞ
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA KOLİSTİN ETKİNLİĞİ VE
GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burcu CANTAY
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN

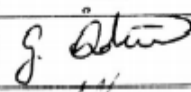

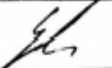
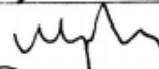

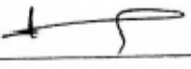


KAHRAMANMARAŞ

2016

KABUL ve ONAY

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Prematür Yenidoğanlarda Kolistin Etkinliği ve Güvenirliliği		
	Sorumlu Araştırmacı	Yrd. Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN		
	Başvuru Tarihi	20.04.2015		
	Protokol No	74		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları gibi retrospektif arşiv taramaları			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2015/08	Karar No: 02	Tarih: 08.06.2015	
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile KABUL EDİLMİŞTİR.				

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI			Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişkisi		Katılım		İmza
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Başkan	Göz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin KILINC Üye	Tıbbi Biyokimya	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye	Genel Cerrahi	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE Üye	Nöroloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK Üye	Dermatoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kamile GÜL Üye	Endokrinoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ekrem KİREÇÇİ Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR Üye	Patoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. B. Nartem SERİNGEÇ Üye	Fizyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
SERH (VARSA)							

TEŞEKKÜR

Tez sürecimde yanımda olan, desteğini esirgemeyen, yenidoğan adına sayesinde çok şey öğrendiğim kıymetli hocam Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN'a,

Asistanlığa başladığım gün heyecan ve endişe ile pediatriye adım atarken ilk tanıdığım hocam, asistanlıkta geçirdiğim her gün her vizitte kendisinden çok şeyler öğrendiğim, özellikle yoğun bakımda birlikte uzun süre çalıştığım, her yönüyle örnek aldığım ve almaya devam edeceğim, pediatri eğitimimin mimarı, kırk yıl köle ol deseler az gelir diyeceğim en değerli hocam, Prof. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU'na,

Eğitimimde emeği olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Şeref OLGAR, Prof. Dr. Cengiz DİLBER, Doç. Dr. Ekrem GÜLER, Doç. Dr. Tevfik DEMİR, Doç. Dr. Fatih TEMİZ, Doç. Dr. Can ACIPAYAM, Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇETİNKAYA, Yrd. Doç. Dr. Tahir DALKIRAN ve Uzm. Dr. Yöntem YAMAN'a,

Bizlere bilgisiyle, abi ve abla şefkatiyle destek olan yan dal uzmanlarımız Uzm. Dr. Özlem GÜL, Uzm. Dr. Olcay GÜNGÖR, Uzm. Dr. Yasemin ÇOBAN, Uzm. Dr. Serkan KIRIK'a,

Asistanlık sürecinde çok şeyler paylaştığımız, gecesiyile gündüzüyle zorlukları birlikte aştığımız, ikinci ailem olan değerli asistan arkadaşlarım ve pediatri hemşirelerine,

Asistanlıkta tanıdığım ve kardeş olarak hayatımdaki yerlerini sürdüren Dr. Nihal KARABEL, Dr. Elif ARIK, Dr. Derya CEVİZLİ'ye,

Küçüklüğümde beri gittiği yere arkasından gittiğim, K.Maraş'taki dayanağım biricik ablama,

Doğduğumdan beri yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, tezimde en çok emeği olan yoldaşım, dünyadaki hiçbir şeye değişmeyeceğim en değerli varlıklarım anneme ve babama,

Teşekkür etmekten şeref ve mutluluk duyuyorum.

Dr. Burcu CANTAY

Mayıs, 2016

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Prematürite.....	2
2.1.1 İnsidans	2
2.1.2. Preterm yenidoğanın fizyolojik özellikleri	3
2.1.3. Prematür yenidoğanın sorunları.....	4
2.2. Yenidoğan enfeksiyonu	12
2.2.1. Yenidoğan ünitesinde nozokomiyal enfeksiyonlar	12
2.3. Kolistin.....	20
2.3.1 Etki mekanizması.....	22
2.3.2. Antimikrobiyal aktivite	23
2.3.3. İlacın atılımı	23
2.3.4 Kullanım şekli.....	24
2.3.5. Yan etkiler.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Tanımlamalar	28
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	29
4. BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKLAR	53

8. TABLOLAR	67
9. ŞEKİLLER.....	68
10. EKLER.....	69



KISALTMALAR

<i>A.baumannii</i>	: <i>Acinetobacter baumannii</i>
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGA	: Average for gestational age
AMP-C	: Kromozomal Beta Laktamazlar
ARK.	: Arkadaşları
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BPD	: Bronkopulmoner displazi
CDC	: Centers of disease control and prevention
CMS	: Kolistimetat sodyum
CRP	: C-reaktif protein
ÇDDA	: Çok düşük derecede doğum ağırlığı
ÇİD	: Çoğul İlaç Dirençli
ÇYBÜ	: Çocuk Yoğun Bakım Üniteler
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
ESBL	: Geniş spektrumlu beta laktamaz
FDA	: Food and drug administration
GFR	: Glomeruler filtrasyon hızı
IFN-γ	: İnterferon gama
IL-2	: İnterleukin 2
INICC	: Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Birliği
IU	: Uluslararası Ünite
IV	: İntravenöz
IVK	: İntraventriküler kanama
İDDA	: İleri derecede düşük doğum ağırlığı
<i>K.pneumoniae</i>	: <i>Klebsiella pneumoniae</i>
KAE	: Kan akımı enfeksiyonları
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok
LPS	: Lipopolisakkarit
MDR	: Multi-drug resistance
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
NCPAP	: Nazal Continuous Positive Airway Pressure
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NHSN	: Amerika Ulusal Sağlık Hizmeti Güvenlik Ağı
NHSN	: National Healthcare Safety Network
NSVYD	: Normal spontan vajinal yolla doğum
<i>P. aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PaO₂	: Parsiyel arteriyel O ₂ basıncı
PDA	: Patent duktus arteriozus
PPV	: Positive pressure ventilation
PR	: Prematüre retinopatisi
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüs
<i>S. pyogenes</i>	: <i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>S.aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S.epidermidis</i>	: <i>Staphylococcus epidermidis</i>

<i>S.pneumoniae</i>	: <i>Streptococcus pneumoniae</i>
SaO₂	: Oksijen saturasyonu
SGA	: Small for gestational age
TNF-α	: Tumor nekrosis faktör alfa
TPN:	: Total parenteral nutrisyon
VEP	: Visual evoked potential
VIP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterokoklar
YYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi



ÖZET

Cantay B. Prematür yenidoğanlarda kolistin etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş, 2016.

Dünyanın birçok yerinde yenidoğan sepsisine neden olan çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonları bildirmiştir. Özellikle prematürelde bu enfeksiyonların mortalite ve morbiditeyi arttırması nedeni ile kolistin yenidoğanlarda da kullanılmaya başlanmıştır. Prematürelde kullanımı konusunda çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu retrospektif çalışmada Mayıs 2014-Kasım 2015 arasında yenidoğan yoğun bakımda kolistin alan prematür bebeklerde kolistin olası yan etkilerini ve etkinliğini belirlemeyi amaçladık. Kolistin kullanılan 121 preterm bebeğin (ortalama gestasyonel haftası 29.1 ± 3.3 (23-36), doğum ağırlığı 1060 (410-3030) gram) hepsinde klinik ve/veya kesin sepsis bulguları mevcuttu. Kolistin öncesi ve sonrasında hastaların hemogram, elektrolitler, BUN, kreatinin, CRP, prokalsitonin, üreyen mikroorganizmalar değerlendirilmiştir. Hastaların %32,1'i eksitus olmuştur. Tüm ölümlerin %72,8'ini <1000 gram bebekler oluşturmaktaydı. Kültürde üreme %24,8'inde görülürken tüm üremelerin %50'si A.baumannii idi. Hastaların 13 (%10,7)'ünde böbrek yetmezliği gelişirken bu hastaların 3'ünde geri dönüşümlü iken diğer 10 hasta eksitus olmuştur. Üç hastada tübülopati gelişmiş ve 1'i kolistin kesildikten sonra düzelmiştir. Kolestaz gelişen 10 (%8,2) hastanın 3'ünde kolistin kesildikten sonra kolestaz düzelmiştir. Yan etki olarak gastrointestinal intolerans 11 (%9,1) hastada görülmüş 4'ü kolistin kesildikten sonra düzelmiştir. Üç hastada intravenöz yolla birlikte intraventriküler kolistin verilmiş olup bu hastaların hepsinde klinik ve mikrobiyolojik iyileşme görülmüştür. Lokal yan etki, nörotoksisite görülmezken magnezyum değeri kolistin sonrası düşük bulunmuş olup istatistiksel olarak hipomagnezemi anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). klinik iyileşme %69.4 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak çalışmamız prematürelde kolistin kullanımının değerlendirildiği en geniş çalışmadır. Eşlik eden komorbid sorunlar nedeni ile kolistin yan etkilerini ve etkinliğini değerlendirmek güç olsa da kabul edilebilir yan etkilerine rağmen kolistin preterm yenidoğanlarda kullanılabilir. Ancak pretermelerde kolistin etkilerinin gösterileceği farmakokinetik ve farmakodinamik prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kolistin, Çoklu ilaç dirençli Acinetobacter baumannii, Preterm

ABSTRACT

CANTAY B. The evaluation of Colistin efficacy and safety in preterm infants, Kahramanmaraş Sütçü İmam University Medical Faculty Department of Pediatrics. Kahramanmaraş, 2016

Multi-drug resistant gram(-) bacterial infections were reported to cause neonatal sepsis in different parts of world. Colistin has started the use in newborns because this infections increase mortality and morbidity especially in premature infants. There are only few studies about colistin use in premature infants. In this retrospective study, we aimed to evaluate colistin's efficacy and side effects in preterm infants treated with colistin in neonatal intensive care unit between May 2014 and November 2015. All 121 preterm patients (mean gestational age $29,1\pm 3,3$ (23-36) weeks and mean birth weight 1060 gr) who treated with colistin had clinical and certain symptoms of sepsis before and after colistin treatment all patients were evaluated for hemogram, electrolytes, BUN, creatinin, CRP, procalcitonin and microbiological cultures. In our study group %32,1 of patients died. Most of these patients were was under 1000 gr birth weight (%72,8). Positive culture was seen in %24,8 of patients and %50 of positive culture was *A.baumannii*. 13 (%10) patients developed akut kidney injury, 3 of them were reversible and 10 of them died due to sepsis. In 3 patients tubulopathy developed one of these patients improved after discontinuation of colistin. Ten patients have developed cholestasis and 3 of them were reversible. Gastrointestinal intolerance seen in 11 patients as side effect and 4 of these patients improved after discontinuation of colistin. Three patients were administration of colistin as both intravenous and intraventricular clinical and microbiological improvement seen in all of them. Local side effects and neurotoxicity was not seen but magnesium levels found to be decreased after colistin treatment and hypomagnesemia was statistically significant ($p<0.05$). Positive clinical response rate in patients was % 69,4.

In conclusion, this is the largest study about colistin usage in preterm infants. It is hard to determine colistin efficiency and side effects because of comorbid conditions and concomitant drugs but despite the known side effects, colistin can use in preterm infants following closely. However, pharmacokinetics and pharmacodynamic prospective stuides are nedeed for the determine effects and safety of colistin in preterm infants.

Key Words: Colistin, Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*, Preterm

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda sepsis ve nozokomiyal enfeksiyonlar yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)'ndeki teknolojik gelişmeler ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam oranlarının artması ile özellikle de preterm yenidoğanları etkileyen ciddi bir sorun haline gelmiştir. Prematürite sorunları nedeni ile uzun olan hastanede yatış süresi enfeksiyonlar ile daha da uzamakta ve mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (1).

Artan antibiyotik kullanımı, antimikrobiyal ajanlara doğal dirençli olan enterokokların, önce fırsatçı, sonra dirençli etkenler olarak önem kazanmasında etkin olmuştur (2). Çoklu ilaca dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonları gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan sepsis etkenleri arasındadır. Özellikle de çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* hastane enfeksiyonlarının en sık etkenleri arasındadır ve immün sistemin immatür olması nedeni ile preterm bebekler ciddi bu ajan açısından risk altındadır (3).

Kolistin, dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan eski, ancak kullanımı tekrar gündeme gelen polimiksin grubu antimikrobiyal ajanlardan biridir. Son dönemlerde giderek artan çoklu antibiyotik dirençli enterik bakteri, panresistant *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının ardından parenteral polimiksin kullanımı zorunlu olarak tekrar artış göstermiştir. Kolistinin, kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum olarak iki ticari formu vardır. Kolistin sülfat oral ve topikal kolistimetat sodyum parenteral formda kullanılmaktadır. Nefrotoksik ve nörotoksik yan etkileri bildirilmiştir (4). Kolistinin yan etkileri konusunda yapılan çalışmalar erişkinlerde daha iyi tanımlanmış olup çocuklarda bu konuda yapılan çalışmalar literatürde az sayıdadır, yenidoğanlarda ise oldukça kısıtlı olduğu görülmüştür. Pretermelerde ise kolistin kullanımı ile ilgili nadir çalışmalar olmakla birlikte bu çalışmalar az sayıda preterm ile yapılmıştır.

Biz bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitemizde 1,5 yıllık süreçte kolistinin kullanıldığı preterm bebeklerin demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirerek; kolistinin yan etkilerini, pretermlerdeki güvenilirliğini ve gram negatif sepsisteki etkinliğini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, annenin son adet tarihine göre 37'inci gebelik haftasından önce doğan bebekler prematüre olarak tanımlanmıştır (5). 38-42 (41 hafta 6 gün) gebelik haftası arası doğanlar term bebek, 42. gebelik haftası sonrası doğanlar postterm olarak adlandırılır.

Doğum ağırlığına göre prematürite şu şekilde sınıflandırılabilir;

- Düşük doğum ağırlıklı (DDA)< 2500 gr
- Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA)< 1500 gr
- İleri derecede düşük doğum ağırlıklı (İDDDA)< 1000 gr

2.1.1. İnsidans

Dünya genelinde yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en önemli nedeni düşük doğum ağırlığı ve prematüre doğumlardır. Gelişmiş ülkelerde düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların %70'e yakını preterm bebekler oluşturmaktadır (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde son yayınlanan verilere göre prematüre bebek doğum oranı %12,7, düşük doğum ağırlıklı bebek (DDA) doğum oranı %8,2 ve çok düşük doğum ağırlıklı bebek (ÇDDA) doğum oranı %1,4'tür (7). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012'de yayınladığı ve 184 ülkenin içinde olduğu erken doğum hakkındaki küresel eylem raporunda dünyada prematüre oranlarının %5-18 arasında değişmekte olduğu ifade edilirken ülkemizin 2010'daki canlı doğum sayısı 1.298.000, prematüre doğum oranı ise %11,9 olarak bildirilmiştir (8).

Prematüre doğumların hemen hemen %30'unu oluşturan ÇDDA bebekler, daha farklı ve ağır seyreden postnatal sorunları sebebiyle morbidite ve mortalitesi yüksek grubu oluşturmaktadırlar. 2004 yılında ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmanın sonuçları şöyledir; aynı merkezde doğan bebeklerin gebelik yaşlarına göre mortaliteleri 22-24.haftada %82,3, 25-26.haftada %58,2, 27-28.haftada %22,9, 29-30.haftada %12,2, 31-32. haftada %5,8, 33-34.haftada %3,3, 35-36.haftada %1,5, 37-42.haftada %1,5, >42.haftada %5,6 olarak bildirilmiştir (9). Türk Neonatoloji Derneği Bülteni'nin sonuçlarına göre 2010 yılında aynı merkezde doğan bebeklerin gebelik yaşlarına göre mortaliteleri 22-24.haftada %74,9, 25-26.haftada %58,2, 27-28.haftada %23,8, 29-

30.haftada %14,6, 31-32. haftada %5,9, 33-34.haftada %3,1, 35-36.haftada %1,5, 37-42.haftada %2,4, >42.haftalarda %2,8 olarak belirtilmiştir (10).

Son yıllardaki teknolojik gelişmeler, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere dahi yaşama ihtimali sağlamıştır. Ancak mortalitenin azalması bebeklerin morbiditesindeki artışı da beraberinde getirmiştir (11,12). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada sağkalım oranı 23. haftadan sonra 28. haftaya kadar her hafta %6-9 oranında arttığı görülmüştür, bu oran 28. haftada %90'a, 33 haftada ise %95'lere kadar ulaşmaktadır (13). Ülkemizde ÇDDA bebeklerin mortalitesi ile ilgili yapılan çok merkezli çalışmada doğum tartıları 500-749 gram olan bebeklerde mortalite %70 olarak bulunmuştur. Doğum ağırlığının 750 gramdan sonra her 250 gramlık artışında mortalite sırası ile %45, %21 ve %10 olarak azalmaktadır (14). Sağlık Bakanlığı 2011 verilerinde ülkemiz DDA bebek oranı %5,52 olarak görülmektedir.

Preterm doğumların nedeni gelişmiş ülkelerde %40-45 oranında preterm eylem, %25-40 EMR, %30-35 tıbbi gerekliliktir. Tıbbi gereklilikler çoğunlukla preeklampsi, eklampsi ve intrauterin büyüme geriliğidir. Enfeksiyon, vasküler hastalık, stres ve uterusun aşırı gerilmesi gibi birçok neden preterm eylem ve erken membran rüptürünün nedeni olabilir (15). Preterm doğumun nedenleri Tablo 2.1'de görülmektedir (16).

Tablo 2.1: Preterm doğumun olası nedenleri

Fetal	Fetal distres, çoğul gebelik, eritroblastozis fetalis, non-immun hidrops fetalis
Plesental	Plasenta previa, ablasyo plasenta
Uterusla ilgili	Uterus anomalileri, servikal yetmezlik
Maternal	Preeklampsi, kronik hastalık (siyanotik kalp hastalığı, böbrek hastalığı), idrar yolu enfeksiyonu, koryoamniyonit), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşının <17, >35 olması
Diğer	Erken membran rüptürü, polihidroamnioz, ilaçlar, düşük sosyoekonomik düzeyi

2.1.2. Preterm yenidoğanın fizyolojik özellikleri

Preterm bebeklerde fizyolojik hipotoni izlenir. Başın gövdeye oranı term yenidoğana kıyasla büyüktür. Fontanel geniş, göğüs duvarı yumuşak, karın gergin, cilt ince, jelatinöz görünümde ve bol verniks kazeoza ile örtülüdür. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azdır. Vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyi fazla olması nedeni ile ısı kaybı

ve gizli su kayıpları fazla olur. Küçük pretermlerde meme başında pigmentasyon çoğunlukla yoktur, meme başı palpe edilemez veya çapı 0,5 cm'den küçüktür. Genellikle sırtta omuz başlarında ve yüzde bol lanugo tüyleri vardır. Ayak tabanındaki enine çizgiler ve çukurluklar gelişmemiştir. Genital organlar az gelişmiştir. Erkek çocukta testisler skrotuma inmemiş kızlarda ise labium majorler minörleri örtmemiştir (16).

2.1.3. Preterm yenidoğanların sorunları

Preterm bebeğin sorunları immatürasyon derecesinde daha sık görülen tüm sistemleri içeren sorunlardır. Respiratuvar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (IVK), prematüre anemisi, prematüre apnesi, hipoglisemi, hipotermi, hiperbilirubinemi ve enfeksiyonlar en sık görülen sorunlardır (16).

2.1.3.1. Respiratuvar Distres Sendromu

Pretermlerde akciğerlerin immatüritesi ve sürfaktan eksikliğine bağlı doğumdan 4-6 saat sonra ortaya çıkan solunum yetersizliği tablosudur. Tüm yenidoğanlarda %2-3 oranında görülürken, doğum ağırlığı <2500 g olanlarda %20 olarak görülmektedir (16,17). Prematürelilik, erkek cinsiyet, sezaryen ile doğum, asfiksi, annede diyabet, ailesel yatkınlık RDS riskini arttıran nedenlerdir. RDS'de sürfaktan eksikliği akciğerlerde oluşan diffüz atelektazi, ödem ve hücre hasarına neden olur. Sürfaktan 20. gebelik haftasında akciğer dokusunda yüksek miktarda bulunmasına rağmen alveol yüzeyine erişmesi çok sonra gerçekleşir. Sürfaktan amniyotik sıvıda 28-32. haftalarda görülür ve genellikle 35. haftadan sonra istenilen düzeye erişir (16,18).

Doğumdan sonraki ilk 4-6 saatte başlayan ve 24 saatten uzun süren takipne, inlemeli solunum, interkostal ve substernal retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, takibinde siyanozun gelişmesi olarak bulgu verirler. RDS ile ilişkili ölümler çoğunlukla hava kaçağı ve İVK ile ilişkilidir. Klinik bulgular, kan gazı ve akciğer grafisiyle tanı konur. Tipik olarak grafide ince granüler görünüm ve hava bronkogramları daha ileri olgularda ise yaygın atelektazi ve buzlu cam görünümü izlenebilir (18). Gebelik yaşı 35 haftayı tamamlamadan doğum yapma riski olan tüm gebelere (erken doğum tehdidi, kanama, erken membran rüptürü) steroid tedavisi verilmelidir. Dekametazona göre kistik periventriküler lökomalazi riski daha az olan betametazonun 24 saat arayla 12

mg, 2 doz olarak yapılması önerilmektedir (19). Doğum sonrası RDS tedavisi sürfaktan tedavisi ve bebeğin durumuna ve gereksinimine göre dikkatle uygulanacak yardımcı solunum desteğini de içeren bir genel destek tedavisidir. Vücut ısısının korunması, uygun sıvı tedavisi, beslenme desteği, sepsis profilaksisi veya varsa tedavisi, PDA takibi ve tedavisi, yeterli doku perfüzyonu için gereken kan basıncının sağlanması genel destek tedavileridir. Hava kaçağı sendromları, sepsis, PDA, renal ve kardiyak yetmezlikler, intrakranial kanama erken komplikasyonlar arasındadır. BPD, reaktif hava yolu hastalığı, prematüre retinopatisi ve serebral felç geç komplikasyonlar arasında sayılmaktadır (20).

2.1.3.2. Patent Duktus Arteriyozus

Çocuklarda doğumsal kalp hastalıkları içinde PDA ikinci sırada yer almaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda ise en sık karşılaşılan kardiyovasküler problemdir. Erken doğan bebeklerde duktusun açık kalması, bu hastaların duktal medial kas dokusunun az olması, oksijen duyarlılığının yetersizliği, endojen PGE2 üretiminin ve dilatasyon etkisinin fazla olması gibi pek çok faktörle ilişkilidir. Fototerapi, hipokalsemi ve teofilin tedavisi PDA sıklığında artışa sebep olur (16,21). Pretermlerde PDA etyolojisinde duktusun muskular tabakasının matüre olmaması, oksijene düşük vazokonstriktör cevap ve immatürite ön plandadır. Pretermlerde hemodinamik olarak anlamlı PDA görülme sıklığı, doğum ağırlığı 1000 gramdan az olanlarda %42, 1000-1500 g arası olanlarda %21 ve 1500-1750 g arasında olanlarda %7 oranındadır (16). RDS düzeldikçe pulmoner vasküler direnç azalır, PDA üfürümünün şiddeti artar ve sürekli duyulmaya başlar. Hiperdinamik prekordiyum, sıçrayıcı periferik nabızlar ve geniş nabız basıncı izlenir. Bunu solunum bulguları olan taşipne, apne, karbondioksit retansiyonu, oksijen ihtiyacında artış, mekanik ventilasyonda basınç ihtiyacında artış takip eder. Preterm yenidoğanlarda PDA tanısı büyük oranda klinik bulgulara dayanmakla birlikte kesin tanı için Doppler ile birlikte ekokardiyografi ile konur. PDA sıvı kısıtlaması, kalp yetersizliğinin tedavisi ve diüretik tedavisi yapılabilir (22). Oksijenizasyonu iyileştirmek için anemi düzeltilmeli, ventilatör desteği artırılmalı, 24 saat sonunda bunlara yanıt olmazsa farmakolojik tedavi denenmelidir (16).

Farmakolojik tedavide kullanılan indometazinin % 80 etkili olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yenidoğanda PDA kapatmada onay alınan ibuprofeninin de indometazin kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Parasetamolün de PDA tedavisinde etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (16,23). Farmakolojik tedavi için en uygun zaman tartışmalıdır. İki kür indometazin, ibuprofen veya parasetamol tedavisine

rağmen, özellikle solunum güçlüğünün akut başlangıç sorunları düzeltilmesine karşın, solunum sorunu devam ediyor ve sürekli ventilatör desteğine gereksinim gösteriyorsa cerrahi ligasyon yapılmaktadır. Farmakolojik veya cerrahi tedavinin endikasyonu, zamanlaması net olmamakla birlikte bu konuda araştırmalar sürmektedir (16).

2.1.3.3. Nekrotizan Enterokolit

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki preterm bebeklerin morbidite ve ölümlerinin en önemli gastrointestinal kaynaklı nedeni NEK'dir. Sıklığı YYBÜ'lerine yatışların %1-5'i oranındadır. ÇDDA bebeklerde %5-10 oranında görülmektedir. En önemli risk faktörü pretermliktir (16,24). Çeşitli faktörlerin (iskemi, barsak içi maddeler, enfeksiyon) mukozada yol açtığı hasara, savunma mekanizmaları immatür olan konağın verdiği abartılı yanıt patogeneizde düşünülmektedir. Gastrointestinal sistemin immatür olması NEK riskini arttırdığı bilinen en önemli faktördür (16,24). Bazı araştırmacılar, NEK'in patogenezinde enfeksiyöz ajanların temel rolü üstlendiklerini ve NEK'in, normal veya hasar görmüş bağırsağı tutan bir enfeksiyöz hastalık olduğunu, çeşitli bakterilerin ve virüslerin bu hastalığa sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir (24). NEK patogenezinden sorumlu başlıca bakteri ve virüsler; *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), *Clostridium perfringens*, *Enterobakter* ve *Pseudomonas aureginosa* (*P. aureginosa*), rotavirüs ve coronavirüs'tür (16,26,27). Anne sütüyle beslenme, beslenmenin düşük dozlarda başlanması ve yavaş arttırılmasının NEK gelişme olasılığını azaltabileceği bildirilmiştir (25). NEK genellikle doğum sonrası ilk iki haftada gözlenirken pretermelerde bu süre üç aya kadar uzayabilir. Gebelik yaşı azaldıkça başlangıç zamanı uzar (16).

NEK evrelemesi sistemik ve intestinal bulgular ve radyolojik bulgularla yapılır ayrıca evreleme ile hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemek mümkündür (28) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Nekrotizan enterokolit Bell evrelemesi (28)

EVRE	Sistemik bulgular	İntestinal bulgular	Radyolojik bulgular	Tedavi
Evre IA (NEK şüphesi)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Belirgin gastrik residü, hafif distansiyon, gaitada gizli kan	Normal veya hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre IB (NEK şüphesi)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Rektumdan açık kırmızı kanama	Normal veya hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre IIA (Kesin NEK)	Evre I'e benzer	Belirginb abdominal distansiyon=hassaiyet, gaitada gros kan, barsak seslerinin kaybolması	İntestinal dilatasyon, ileus, fokal pnömatozis intestinalis	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 7-10 gün
Evre IIB (Kesin NEK)	Hafif metabolik asidoz, trombositopeni	Abdominal duvar ödemi, hassasiyet± sağ alt kadranda kitle	Pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, asit	Evre IIA+Antibiyotik 14 gün, asidoz için bikarbonat
Evre IIIA (İleri NEK)	Hipotansiyon, oligüri, Metabolik ve solunumsal asidoz, DIK	Abdominal sellülit, endurasyon Generalize peritonit	Pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, belirgin asit	Evre IIB+,200 cc/kg/gün sıvı, inotropik ajanlar
Evre IIIB (İleri NEK)	Hipotansiyon, şok	Perforasyon bulguları	Pnömoperitoneum	Evre IIIA+Cerrahi tedavi

NEK: Nekrotizan Enterokolit **DIK:** Dissemine intravasküler koagülasyon.

2.1.3.4. İntraventriküler Kanama

İntraventriküler kanama germinal matriks damarlarının olgunlaşma eksikliği ile ilişkilidir. İVK“lı olguların %80“inde epandim boyunca (lateral ventrikül tabanı) ve ventrikül içerisinde de kanama ortaya çıkabilmektedir (5). Doğum ağırlığı 500-750 g arasında doğanlarda %60-70, 1000-1500 g arası doğan pretermelerde %10-20 oranında görülmektedir. Germinal matriks kanama riski doğum ağırlığı ve gebelik haftası düşükçe artar (16,29). İVK doğumda nadir görülür. Olguların %80-90“ı doğumla postnatal 3.gün arasında, %50“si ise ilk gün gerçekleşir (5). Hipoksi, pnömotoraks, ventilatör tedavisi, ani volüm değişiklikleri, konvülziyon, yüksek basınçlı trakeal aspirasyon gibi durumlar germinal matriks damarlarının kanamasını kolaylaştırır. Klinikte ağır şekilde ani bozulma olur, koma, solunum düzensizlikleri, konvülziyonlar,

hipotoni görülebilir. Bu sırada bebeğin hematokritinde düşme, fontanelde bombeleşme, bradikardi, hipotansiyon ve ısı düzensizlikleri gelişebilir. En değerli bulgu hematokritin düşmesidir. Riskli bebeklerde ultrasonografi 24. saatte yapılmalı ve yedinci günde mutlaka tekrar edilmelidir. Ciddi İVK“da ölüm oranı %50“ye yakın olup, hidrosefali gelişimi %80“e yaklaşmaktadır (16,30) 1978 yılında Papile'nin bilgisayarlı tomografi kullanarak yaptığı evreleme Tablo 2.3'te gösterilmiştir (31).

Tablo 2. 3: Papile'in İntraventriküler kanama evrelemesi (31)

EVRE	Kanama yeri
Evre 1	Germinal matriks kanaması
Evre 2	Kanamamanın lateral ventrikülün %50"sinden azını doldurması
Evre 3	Kanamamanın lateral ventrikülü doldurup genişletmesi
Evre 4	İntraparenkimal kanama

İntraventriküler kanama olgularının %25'ünde ilerleyici kanamaya bağlı hidrosefali, diğer %25'ünde ise ilerleyici olmayan parenkim kaybına bağlı hidrosefali görülür. İVK tedavisi destek tedavisi olup en önemli koruma preterm doğumların önlenmesiyle olacaktır (32).

2.1.3.5. Bronkopulmoner Displazi

Geleneksel olarak BPD, postkonsepsiyonel 36. haftaya ulaşıldığında oksijen bağımlılığı olarak tanımlanır. Bu tanıma göre BPD, ÇDDA pretermelerde %10, ADDA bebeklerde ise %40 oranında görülmektedir (25,33). Günümüzde kabul edilen tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri "National Institute of Health" tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayınlanan ölçütlere dayanmaktadır (Tablo 4) (34).

Tablo 2.4: Bronkopulmoner displazi tanı kriterleri (34)

Gebelik yaşı	≤32 hafta	≥32 hafta
En az 28 gün %21'den fazla oksijene gereksine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken
HAFİF BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok
ORTA BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijengereksinimi %30'dan az	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az
ŞİDDETLİ BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP

BPD: Bronkopulmoner displazi, **NCPAP:** Nazal CPAP "Continuous Positive Airway Pressure", **PPV:** Positive pressure ventilation.

Bronkopulmoner displazi olgularının 2/3'ünü doğum ağırlığı <1000 g ve gebelik haftası <28 hafta olan preterm bebekler oluşturur (25). Hipoksemi ve hiperkarbi mevcuttur, metabolik olarak kompanse solunumsal asidoz eşlik eder. Ağır olgularda pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliğine neden olabilir. BPD tedavisinde oksijen ve mekanik ventilatör desteği, sıvı kısıtlaması, yeterli kalorinin sağlanması, diüretikler, bronkodilatatör ilaçlar ve kortikosteroidler yer alır (34,19). Pretermliğin ve RDS'nin önlenmesi ile korunma sağlanır. Mortalite oranı, ntenatal steroid ve postnatal sürfaktan kullanımı, daha iyi ventilasyon yöntemlerinin uygulanması ve daha iyi bakım ile azalmıştır (33,35).

2.1.3.6. Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi (ROP), preterm bebeklerde retinal kan damarlarının az gelişmesi ve oksijen tedavisi nedeniyle oluşan ciddi bir göz hastalığıdır (16). Prematüre retinopatisi etyolojisinde; retinal damarların immatüritesi, oksijen, sepsis, hipohiperkapni, hipoksi, asidoz, tekrarlayan apne, İVK, BPD, PDA, hızlı kan değişimi yapılması veya kan transfüzyonlarının etkisi vardır. Damarlanmanın henüz tamamlanmadığı oksijen tedavisi verilen preterm bebeklerin retinasında vazokonstriksiyon ve kalıcı kapiller tıkanıklık oluşur. Vazokonstriksiyon ilerleyip geri

dönüşümsüz hale gelir. Hipoksiye cevap olarak “vascular endothelial growth factor” salgılanır ve damarlanma artar. Artan damarlanma ile yeni damarlar oluşur ve vitreusa ulaşır. Ardından retinal ayrışma ve körlük gelişir (16,36).

Uluslararası ROP sınıflamasına göre;

- Evre I’de demarkasyon hattı vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayırır,
- Evre II’de demarkasyon hattının vitreus içine doğru hafif bir kabarıklık gösterir,
- Evre III’de kabartıyla beraber ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon görülür,
- Evre IV’te neovaskülerizasyonun vitreus içine ilerler, fibrozis ve skar oluşur ve subtotal retina dekolmanı gelişir,
- Evre V’te ise total retina dekolmanı görülür. Artı hastalıkta ise kabartının arkasındaki damarlarda kıvrılma ve dilatasyon görülür (33).

ROP gelişme riski yüksek olan doğum ağırlığı 1500 g ve altı, gebelik haftası 34 haftadan özellikle de 32 haftadan küçük olan tüm pretermelerin 4-6. haftalarda göz muayeneleri yapılmalıdır (16).

2.1.3.7. Hiperbilirubinemi

Preterm bebeklerde eritrosit ömrünün kısa oluşu, kanamalar, karaciğer enzim immatüritesi enterohepatik sirkülasyon artması ve kan grubu uyumsuzlukları sebebiyle serum bilirubin düzeyi sıklıkla yükselir (38). Bu etkenler pretermelerde daha belirgindir ve indirekt hiperbilirubinemi sıklığı ve bilirubin ensefalopatisi yönünden riski fazladır. Pretermelerde fototerapi ve kan değişimi gerektiren bilirubin seviyeleri daha düşüktür. Prematürlerde fizyolojik hiperbilirubinemi genelde 3-4. günde başlar, 5-7. günde tepe yapar, 8-12 günde kaybolur. Ancak son yıllarda pretermeler için fizyolojik sarılık terimi pek tercih edilmemektedir. Bunun nedeni 10 mg/dl gibi düşük değerlerde dahi ensefalopati gelişebilmesidir. Doğum ağırlığı 1500 gramdan düşük pretermelerde bilirubin düzeyinin 15mg/dl’den yüksek olmasının sensorinöronal sağlığa yol açabileceği gösterilmiştir (16,38).

2.1.3.8. Apne ve Bradikardi

Apne, 15-20 saniyeden uzun süren ve çoğu kez beraberinde bradikardi (kalp tepe atımı <100/dk) ve/veya hipoksemi (PaO₂ <50mmHg veya SaO₂ <%85) olan hava girişinin duraklamasıdır (16). Preterm bebeklerde apne solunum merkezinin baskılanması (hipoglisemi, menenjit, ilaç etkisi, perfüzyon bozukluğu) ya da ventilasyon bozukluğu

(solunum güçlüğü sendromu, pnömoni, fetal dolaşımın devam etmesi) sonucu olabilir. Bunların dışında herhangi bir nedene bağlı olmayan apneye, prematürünün idiyopatik apnesi adı verilir. Apne patogeneze göre santral, obstrüktif ve mikst tip olmak üzere üç şekilde görülebilir. Santral apne solunum merkezinin immatürite neden ile yeteri kadar uyarılamamasına bağlı oluşur. (29). Pretermelerde apne nedenleri arasında asfiksi, İVK, konvülziyon, ilaçlar, malformasyonlar, üst hava yolu obstrüksiyonu, RDS, pnömoni, pnömotoraks, kalp yettmezliği, anemi, hipotansiyon, şok, hipoglisemi, hipokalsemi, hipo-hipernatremi, hiperamonyemi, organik asidemi, hipo-hipertermi, sepsis, menenjit, NEK, respiratuar sinsityal virüs enfeksiyonu, gastroözofageal reflü ve enfeksiyonlar vardır (16).

Yaşamın 2-7. günleri arasında prematüre apnesi genellikle görülür. Herhangi bir sorunu olmayan pretermde ikinci haftadan sonra başlayan apne altta yatan ciddi bir hastalığa bağlı olabilir. Sık ve ağır bradikardinin eşlik ettiği apne serebral dolaşım bozukluğuna göstergesi olabilir (16).

2.1.3.9. Prematüre Anemisi

Prematüre anemisi genellikle gebelik yaşı 32 hafta altındaki pretermelerde 3-12. haftada ortaya çıkan düşük eritropoetin konsantrasyonu ile birlikte olan normositik, normokrom anemi olarak tanımlanır (35). Prematüre anemisi gelişmesinin nedenleri; eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, düşük demir depoları, laboratuvar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme ve eritropoetin eksikliğidir (29). Fizyolojik anemi yavaş yavaş düşen hemoglobin düzeyi, normokrom normositik ve tamamen normal bir eritrosit morfolojisi, hafif düşük retikülosit (%0,2) ve çekirdekli eritrositlerin olmamasıyla tanınabilir (16,40). Prematüre anemisi demir, folat, E vitamini gibi besinsel desteklerle düzelmez. Üç-altı aylar arasında kendiliğinden düzelebilir. Prematüre anemisinin ağırlık derecesi ve eritrosit transfüzyon gereksinimi iyatrojenik kan kaybının azaltılarak ve tüm pretermelere postnatal 4-6 haftadan başlayarak demir (3 mg/kg/gün) veya demirden zengin formül sütler verilmesi ve folik asit desteği (50 microgram/gün) yapılarak olabilir. Bir başka önlem ise gerektiğinde uygun dozlarda eritropoetin kullanımıdır (39).

2.1.3.10. Hipoglisemi

Neonatal hipogliseminin tanımı üzerine kesin bir fikir birliği yoktur. Yenidoğanın ilk 24 saatinde plazma glukoz değerinin bulgu vermeyen yenidoğanlar için < 40 mg/dl bulgu olmayan yenidoğanlar için < 45 mg/dl olması, 24 saatten büyük yenidoğanlarda ise plazma glukoz değerinin 50 mg/dl altında olması olarak tanımlanır (41). Preterm

yenidoğanlarda glikojen depolarının, kas kitesinin, yağ tabakasının az olması, glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin yetersiz olması nedeni ile term yenidoğanlara oranla hipoglisemi daha sıktır (29).

2.1.3.11. Hipotermi

Preterm yenidoğanlar, vücut yüzeyinin ağırlıklarına oranla fazla olması, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depolarının yetersiz olması nedeniyle term bebeklere göre hipotermiye daha çok eğilimlidirler. Hipotermiye ikincil olarak da; hipoksi, şok, hipoglisemi, apne, metabolik asidoz, pıhtılaşma bozukluğu ve İVK gelişebilir. Bu nedenle vücut ısılarını korumak için preterm bebeklerin çoğu zaman kütörde bakılmalıdır (16,29).

2.2. Yenidoğan Enfeksiyonu

Yenidoğan bebek; doğumu izleyen saat ve günlerde vücudunun hemen tüm sistemlerini içeren biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler ile ortama uyum göstermek zorundadır. Başta preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebekler olmak üzere birçok yenidoğan bebekte dış ortama uyum güçlüğüne olması ve prenatal, natal, postnatal dönemindeki olumsuz etkenler bu dönemde morbidite ve mortalitenin yüksek olmasına neden olmaktadır. Yenidoğan enfeksiyonları çeşitli tedavi yöntemlerine, antibiyotik kullanımının artmasına rağmen günümüzde hem term hem de preterm bebeklerde halen neonatolojinin önemli bir sağlık sorunu olarak devam etmektedir (42).

Kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis insidansı gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 1-10 iken sepsis ve enfeksiyonlara bağlı ölüm oranı %30-40'lardan %5-10'lara inmiştir. Ancak hala mortalite nedeni olarak devam etmektedir. Erken başlangıçlı sepsiste ise bazı ülkelerde %40'a kadar çıktığı bildirilmiştir (43).

2.2.1. Yenidoğan ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyonlar

2.2.1.1. Tanım

Hastane enfeksiyonları ya da nozokomiyal enfeksiyonlar (NE) hastanede alınan mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlardır. NE, sağlık bakımı alan hastalarda gelişen enfeksiyonlar olması sebebi ile sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon (Healthcare-Associated Infection) lar olarak da adlandırılır (44).

Tanımlamalar için dünya genelinde CDC tarafından geliştirilen kılavuzlar kullanılmaktadır. CDC (Centers for disease control and prevention)'nin "National

Healthcare Safety Network” (NHSN) tarafından yapılan tanımlamasına göre Nozokomiyal enfeksiyon, hastaneye yatışta bulunmayan veya inkübasyon dönemi içinde olmayan, hastaneye yatışından 48 saat sonrasında gelişen, bir enfeksiyöz ajanın veya toksinin varlığına karşı gelişen reaksiyondan kaynaklanan lokalize veya sistemik enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır (45-47). Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, yenidoğan yoğun bakım üniteleri (YYBÜ)’nde hastaların mortalitesini artıran ve hastanede yatış sürelerini uzatan en önemli faktörlerden birisidir (45).

Yenidoğan bir bebeğin doğum kanalından aldığı enfeksiyon hastane kaynaklıdır, fakat transplental yoldan geçen enfeksiyonlar hastane kaynaklı kabul edilmez. Hastaneye başvuru sırasında mevcut olan enfeksiyonun yayılımı ya da komplikasyonu ile ilişkili enfeksiyon, patojen değişmedikçe veya yeni kazanılmış bir enfeksiyonu destekleyen semptomlar olmadığı sürece ve klinik semptomlara neden olmayan kolonizasyonlar enfeksiyon olarak kabul edilmemektedir (45).

2.2.1.2. İnsidans

Nozokomiyal yenidoğan enfeksiyonları YYBÜ’lerinin gelişmesiyle önem kazanmış, hem gelişmiş ve hem de gelişmekte olan ülkelerde neonatal mortalite için önemli bir risk faktörüdür. Bu ünitelerde daha küçük bebeklerin yaşatılma olasılığının artması, yoğun invaziv girişimler uygulanması ve hastanede yatış süresinin uzaması ile nozokomiyal enfeksiyonların görülme sıklığı artmıştır (47,48).

Neonatal sepsis, hastane ilişkili enfeksiyona bağlı ölümlerin %13-69’unu oluşturmaktadır (48). ABD, Japonya ve Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerdeki nozokomiyal enfeksiyon insidansı çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda 2,7-22,8/1000 hasta günü olarak bildirilmiştir (48,49,50,51). Portekiz’de yapılan bir çalışmada 325 yenidoğan enfeksiyonu epizodunda %36,7 yenidoğanda hastane ilişkili enfeksiyon gelişmiş, %62,5’i sepsis iken <750 gram bebeklerde insidans 42,4/1000 hasta günü olarak bulunmuştur (48). Ülkemizde yenidoğanlarda nozokomiyal enfeksiyon özellikle düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde % 2,1-17 olarak geniş aralıkta bildirilmiştir (52,53). Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gram) bebeklerde sepsis oranı %22 olarak bildirilmiştir. Sepsis vakalarında mortalite ise %24,4 (0-75%) olarak raporlanmıştır. Oranların çok farklı olması doğum ağırlıkları ve risk faktörleri ile ilişkilidir (52).

YYBÜ’deki NE’lerin sıklığı sırasıyla kan akımı enfeksiyonu (KAE) % 45-55 ve hastane kaynaklı pnömoni % 16-30 dir (54,55). Amerika Ulusal Sağlık Hizmeti Güvenlik Ağı (NHSN)’nin 2006-2008 yıllarındaki YYBÜ verilerinde kateter ilişkili

KAE (kan akımı enfeksiyonları) 2,64/1000 kateter günü, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) hızı 1,64/1000 mekanik ventilatör günü iken gelişmekte olan ülkelerdeki NE'leri inceleyen Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Birliği (INICC)'nin 2004-2009 yılları arasında yaptığı çalışmasında kateter ilişkili KAE hızı 6,5/1000 kateter günü ve VİP hızı 9,0/1000 mekanik ventilasyon günü olarak bulunmuştur (56,57). CDC'nin 2016 NHSN raporunda kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonlarının 2013-2014 arasında %50 azaldığı bildirilmiştir (58). Ülkemizde 2012'de yapılan bir çalışmada nozokomiyal enfeksiyon gelişme insidansı 10,3/1000 iken %66,7 KAE, %16 VIP, %14,7 kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu olarak raporlanmıştır (59).

2.2.1.3. Nozokomiyal enfeksiyonların gelişimini etkileyen faktörler

2.2.1.3.1. Yenidoğanda hasta duyarlılığı

Tıp alanındaki hızlı gelişmeler ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin cihaz ve alt yapısındaki teknolojik gelişmeler sonucunda daha küçük prematüre veya doğumsal malformasyonu olan bebeklerin sağkalım oranlarının artması, yaşayan bebeklerin invaziv işlemlere daha çok maruz kalması ve immün sistemlerindeki yetersizlikler nedeniyle enfeksiyon için duyarlı yenidoğan hastasında artış olmuştur (52). Yenidoğanlarda artmış nozokomiyal kan akımı enfeksiyon oranlarından prematür doğum ile birlikte, antenatal steroid kullanımı, mekanik ventilasyon uygulanması, umbilikal kateterizasyon, kateterin süresi, immün yetersizlik, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral beslenme, steroid ve H2-reseptör antagonistlerinin kullanımı, altta yatan hastalık ve sağlık çalışanı elemanların yetersizliği ve hijyenik olmayan koşullar sorumludur (57,59,60). Yenidoğan servisinde yatan hastalarda nozokomiyal enfeksiyon için risk faktörleri Tablo 2.5'de gösterilmektedir (59,60,61,62).

Tablo 2.5: Yenidoğanda yatan hastalarda enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri

Risk Faktörü	
Düşük doğum ağırlığı veya < 37 haftada doğmak	Kateterin uzun süre kullanımı
Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam yüzdesinin artması	Yoğun bakımlarda hasta/hemşire oranının artması
YYBÜ'de kalış süresi	Sezeryan doğum
Uyumsuz yoğun bakım koşulları	Anne sütü kullanımının kısıtlı olması
Yaygın girişimsel işlemler	Yaygın geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
Mekanik ventilasyon tedavisi	Parenteral beslenme
Santral kateterizasyon	Enteral beslenmenin gecikmesi

Yenidoğanda NE'lerin kendine özgü özellikleri vardır. Yenidoğanın, özellikle preterm yenidoğanın immunolojik immatüritesi, yoğun bakım birimlerinde invaziv işlemlerin sık uygulanması, yenidoğanları enfeksiyonlara duyarlı kılar. İnsanda normal bakteriyel floranın parçası olan ve normalde zararsız mikroorganizmalar, vücudun immunolojik savunma mekanizmaları zayıfladığında patojenik olabilirler ve oportunistik enfeksiyonlara yol açarlar. Deri veya mukoz membranların hasar görmesi de doğal savunma mekanizmalarının bozulmasına yol açıp enfeksiyon riskini artırmaktadır (60,63) (Tablo 2.5).

Bunlara ek olarak, doğuma kadar olmayan flora nedeniyle bebek doğduktan sonra her karşılaştığı mikroorganizmayı florasına katabilir Yenidoğanlarda kısa sürede (24-72 saat) kolonizasyon meydana geldiği bilinmektedir. Oluşan deri ve mukoza florası maternal genital sistem ve hastane florasından etkilenir. Neonatal enfeksiyon sıklıkla bebeğin florasındaki mikroorganizma ile ortaya çıkmaktadır. (64).

Tablo 2.6: Yenidoğanda enfeksiyona yatkınlık oluşturan savunma sistemi problemleri (64)

1. Anatomik bariyerler riskleri
Doğum sırasında veya yoğun bakım yatışında meydana gelen deri sıyrıkları
Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan invaziv girişimler(kateterizasyon, entübasyon gibi)
2. Lökosit özellikleri ve fonksiyonları
lökosit havuzunun küçük olması
lökositlerin yapışma fonksiyonlarının yetersiz olması
lökosit ve monositlerin kemotaksisinin yetersiz olması
lökositler içindeki mikrobik öldürmenin yetersiz olması
3. Kompleman fonksiyonları
Kompleman düzeylerinin yetersiz olması (C3, C4, C5)
Kompleman aktivasyonunun yetersiz olması
4. Sitokin cevabı
Pronflamatuar ve antiinflamatuvar sitokin dengesinin kolaylıkla bozulması
Sitokin cevaplarının yetersiz veya abartılı olması
5. Hücresel immünite
T hücrelerinin immüno-regülasyonunda (Th2 ayrışması, antijen sunucu sistemde maturasyon eksikliği)
Th1/Th2 cevap farklılığı
6. Humoral immünite
IgA, IgM, IgG düşüklüğü

2.2.1.3.2. Çevresel Faktörler

Nozokomiyal enfeksiyonlarda bulaş, birçok şekilde meydana gelebilir. Doğrudan temas, dolaylı temas, damlacık yolu ile temas ve kontamine intravenöz solüsyonlar, ilaç, TPN ile şeklinde olabilir (47).

Nozokomiyal enfeksiyonlar için en önemli bulaş yolu, sağlık personellerinin elleridir (47). El üzerindeki mikroorganizmalar, taşınan flora ve kalıcı flora olmak üzere iki gruba ayrılır. Kalıcı flora, cildin derin katmanlarında bulunan patojenitesi düşük, hastane enfeksiyonu ile ilişkili olması beklenmeyen kuagülaz negatif stafilokoklar (KNS), difteroidler ve Micrococcus'lerden oluşmaktadır. Kalıcı flora el yıkama yoluyla elden kolaylıkla uzaklaştırılmayan mikroorganizmalardır. Geçici flora ise cildin yüzeysel katmanlarını kolonize eden direkt el teması ile cansız yüeyler ile insan cildi arasında transfer edilebilen bu yüzden kontaminant olarak da adlandırılabilen mikroorganizmalardan oluşur. Rutin el yıkama ile kolaylıkla uzaklaştırılır. Sağlık çalışanlarının elleri toplumdaki diğer kişilerden farklıdır, hastayala ya da kontamine çevreyle temas sonrası hastane enfeksiyonlarından sorumlu mikroorganizmalar (S.aureus, Acinetobacter, enterokoklar, Pseudomonas, Klebsiella) geçici flora ile oluşur. Bu nedenle, el yıkamanın amacı, hastalardan ve çevredeki yüzeylerden yakın zamanda kazanılmış olan taşınan floranın uzaklaştırılmasıdır (65).

Antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların bulunduğu hastane birimlerinde ise sabun yerine tıbbi el yıkama ajanları kullanılmalıdır. Klorheksidin ve izopropil alkol, çoklu-dirençli gram negatif mikroorganizmalar ve vankomisin-dirençli enterokokların elden uzaklaştırılmasında su ve sabuna kıyasla daha üstündür. Klorheksidin ayrıca kalıcı antibakteriyel etki de sağlamaktadır (65).

2.2.1.3.3. Etken Mikroorganizmalar

1940'lara kadar hastane enfeksiyonlarının en başta gelen nedeni Streptokoklar idi. Antibiyotiklerin daha sık kullanılması ile hastane enfeksiyonu etkeni olarak Stafilokoklar ön plana çıkmıştır. 1960-1970'li yıllarda penisilinlere dirençli Stafilokoklara etkili antibiyotiklerin kullanımının artmasıyla Enterobacteriaceae ailesindeki E.coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Citrobacter cinsleri ve Pseudomonas aeruginosa gibi gram negatif basiller ön plana çıkmıştır. Ancak 1980'li yılların başından itibaren tekrar gram pozitif kokların, hastane enfeksiyonu etkeni olarak önemlerinin arttığı gösterilmiştir. Hastane enfeksiyonlarının artışında S. aureus suşlarının yanı sıra koagülaz negatif Stafilokokların ve Enterokokların büyük pay sahibi olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca fırsatçı bakteriler de hastane enfeksiyonuna neden

olmaktadır. Antibiyotiklerin uzun süre kullanılması sonucu ortaya çıkan mantarlar, protozoonlar ve virüsler de hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadır.(61,66)

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ)'nde gelişen hastane enfeksiyonlarının etkenleri hastaneden hastaneye ve YBÜ'leri arasında farklılık gösterdiği gibi hastanenin kendi ünitesi içinde de zamanla değişiklik gösterebilir (67). Diğer taraftan, bu ünitelerde yoğun antibiyotik kullanımının hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde önemli oranda direncin oluşmasında katkısı vardır (68). Üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve karbapenem kullanımı dirençli bakterilerle oluşan NE'ların gelişiminde önemli rol oynamaktadır (68). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve diğer *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri, *Acinetobacter* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* günümüzde yoğun bakımlarda antibiyotik kullanımının neden olduğu değişik NE' lara sebep olan dirençli mikroorganizmalardandır (67,68).

Her YYBÜ özel endemik floraya sahiptir. Kolonize olan bebekler bu floranın yeni gelen bebeklere aktarılmasını kolaylaştırır. Yenidoğanlarda enfeksiyon riskinin yüksek olması, enfeksiyon tanımlaması ve etken izolasyonunda güçlükler geniş spektrumlu ampirik antibiyotik kullanımını gerektirir. Bunun sonucu olarak da YYBÜ florası çoğunlukla antibiyotiklere çoklu direnç gösterir (69-70).

YYBÜ'lerinde en sık nozokomiyal patojenleri gelişmiş ülkelerde KNS iken gelişmekte olan ülkelerde gram negatif bakterilerdir (5,69-71). Tablo 2.7'de YYBÜ'deki hastalarda NE'ler ve patojenleri belirtilmiştir (72).

Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği 2010 raporuna göre YYBÜ'lerinde nozokomiyal sepsis olan bebeklerde kan kültüründe en sık *Klebsiella* spp., *Serratia*, KNS, *Pseudomonas* spp. idi (53).

Tablo 2.7: Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlar ve patojenleri (72)

Enfeksiyon alanı	Sık gözlenen Patojenler	Nadir patojenler
Kan akımı/Sepsis	KNS S.aureus P.aeroginosa Candida spp	Enterococcus spp Enterobacter spp Klebsiella spp Serratia marcescens
Pnömoni	KNS S.aureus P.aeroginosa RSV	Enterococcus spp Klebsiella spp S marcescens Influenza
Üriner sistem	Gram negatif basiller Enterococcus spp	Candida spp
Cerrahi bölge, cilt, yumuşak doku	KNS S.aureus	Enterococcus spp Klebsiella spp
Gastro intestinal sistem	Rotavirüs	Anaerobik bakteriler Coronavirüs
Santral sinir sistemi	KNS S.aureus	S.marcescens Enterobacter spp Candida spp
Endokardit	KNS S.aureus	Candida spp

RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs, KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok

2.2.1.4. Bakteriyel Direnç

Son birkaç dekadda antimikrobiyal direnç bakteriyel, virüs ve fungal enfeksiyonun etkin tedavisini tehlikeye atmaktadır. Bakteriyel direnç tedavi etkinliğini azaltan, maliyeti arttıran, hatta tedaviyi imkansız hale getiren bir sorundur. Ek olarak hastalık süresini uzatır ve mortaliteyi arttırır. Gelişmiş ülkelerde büyük oranda kontrol altına alınmış olsa da antibakteriyel direnç durumu ve surveyansı hakkında hala bilinmeyen çok şey vardır (73).

Dünya çapında geniş spektrumlu antibiyotiklerin çok yaygın kullanımı dirençli bakterilerin seleksiyonu ile yayılmasına neden olmaktadır (73) İnvitro ve invivo çalışmalarda karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin YYBÜ'lerinde kullanılmasının, geniş spektrumlu beta laktamaz üreten gram negatif mikroorganizmaların üremesine neden olduğu ortaya konmuştur. Karbapenemlerin uygunsuz kullanımı karbapeneme dirençli suşların ortaya çıkmasına, vankomisinine sık kullanılması da vankomisine dirençli enterokok ve vankomisine dirençli S.aureus suşlarının oluşmasına neden olmaktadır (58,74,75). Ayrıca, uzun süreli geniş

spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı invaziv fungal enfeksiyon sıklığında artırmaktadır (62).

Nonfermantatif gram negatif çomaklar son yıllarda giderek artan oranlarda yoğun bakım ünitelerinde sorun oluşturan mikroorganizmalardır. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* tüm dünyada YBÜ'lerde sık rastlanan ve tedavisi çok zor olan etkenler haline gelmiştir. Son yıllarda bu etkenler için çoğul ilaç dirençli ya da multi-drug resistance (MDR) ve panrezistan izolatlar tanımlanmakta fakat bazen tanımlarda karışıklıklar görülmektedir. *P.aeruginosa* için MDR dendiğinde genelde antipsödomonal sefalosporinler, karbapenemler, beta-laktam-beta laktamaz inhibitörleri, kinolonlar ve aminoglikozid gruplarından en az üçüne karşı direnç varlığı anlaşılırken, panrezistan denildiğinde tüm kullanılan antibiyotiklere direncin anlaşılması gerektiği belirtilmiştir. Panrezistan kavramında kolistine direnç varlığı gerektiği konusunda görüş birliği henüz yoktur (76).

Acinetobacter baumannii 1970'lerin başından beri nozokomiyal patojenlerin arasında yer almıştır ve pek çok antibiyotiğe (ampisilin, gentamisin, kloramfenikol, nalidiksik asit) duyarlı bulunmuştur. Ancak günümüzde izolatların büyük kısmı aminopenisilinler, üreidopenisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler, çoğu aminoglikozidler, kinolonlar gibi sık kullanılan antimikrobiyal ajanlara dirençlidir (77).

Son yıllarda ortaya çıkan çoklu ilaç direnci (ÇİD), *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemlerin yoğun kullanımına neden olmuştur. Ancak günümüzde yüksek oranda karbapenem direnci dünyanın çok yerinde bildirilmiş, bu nedenle bazı türler geleneksel antibiyotiklere dirençli bulunmaktadır (76,77).

Acinetobacter baumannii, son yıllarda özellikle ülkemizde belirgin artış gösteren bir YBÜ patojeni olarak dikkatleri üzerine çekmektedir. Özellikle çevrede yoğun ve uzun süreli bulunabilmesi kalıcı sorunlar yaratmasının temel sebebidir. Klasik olarak kromozomal beta laktamazlar (Amp-C) taşıyabildikleri, VIM, IMP gibi karbapenemaz taşıyan ya da diğer mekanizmalarla direnç kazanan kökenlerin varlığı ve bu etkenlerle salgınlar bildirilirken günümüzde bilhassa OXA kaynaklı direnç ve bu izolatlarla oluşan salgınlar önem kazanmaktadır (76,78).

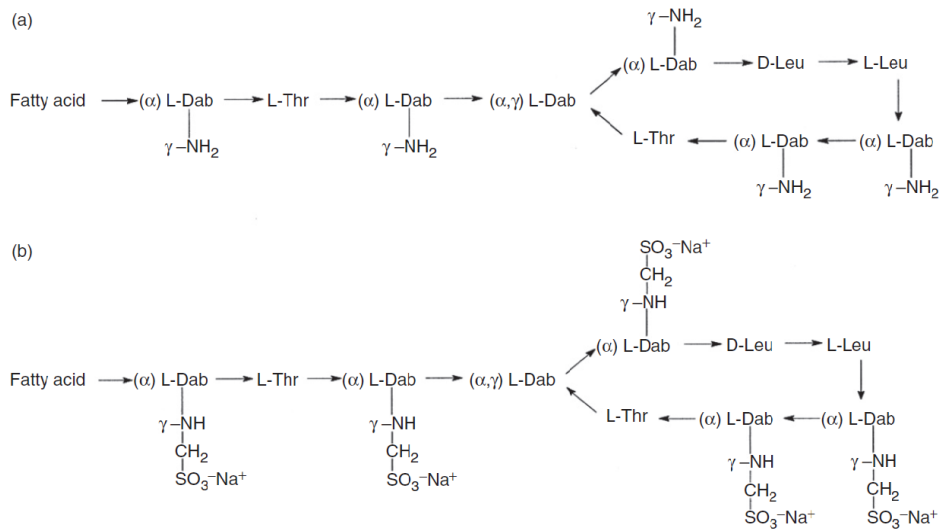
Ülkemizde yüksek düzey sefalosporin direncinden sorumlu olan özel enzim PER-1 enzimidir ve bu direnç yıllardan beri devam etmektedir. Ayrıca son yıllarda OXA 51,58,23 enzimleri yoğun olarak bulunmakta ve ülkemizdeki karbapenemler de dahil MDR *Acinetobacter baumannii* izolatlarında sık olarak tespit edilmektedir (78,79).

A.baumannii çoklu ilaç direncine sahip olması, tedavi sırasında karbapenemler dahil birçok antibiyotiğe kısa surede direnç geliştirmesi, farklı antibiyotik kombinasyonlarının kullanımını gündeme getirmiştir (80). Karbapenem dirençli izolatların tedavisinde kolistinun faydalı olduğu ifade edilmiştir (80-82).

Antimikrobik ajanların seçimi ve kullanım biçimi dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasına neden olan en önemli faktördür. Bu sebeple, antibiyotik tüketimi kontrol altında tutulmaya çalışılmalı ve direnç oluşumunu azaltmak amacıyla antimikrobik ajanların doğru ve yerinde kullanımı, kombine kullanımı, dönüşümlü olarak kullanımı gibi stratejiler geliştirilmelidir. CDC karbapenemlerin, üçüncü kuşak sefalosporin ve vankomisin ampirik olarak kullanımından mutlak kaçınılmasını önermektedir (75).

2.3. Kolistin

Kolistin polimiksin ailesinin bir üyesi olup, polipeptid yapıdadır. Polimiksin ailesinin Polimiksin B ve Polimiksin E (kolistin) olmak üzere iki parenteral formu vardır. Kolistin, *Basillus polymyxa subspecies colistinus*'tan üretilen, 10 aminoasitten oluşan hidrofilik polikasyonik peptit zinciri ve bir hidrofobik yağ asit kuyruğundan oluşan, 1200 Da ağırlığında bir moleküldür (83,84). Kolistin ve Polimiksin B benzer kimyasal yapıdadır. Şekil 2.1'de kolistin ve Polimiksin B'nin kimyasal yapısı gösterilmiştir (84).



Şekil 2.1: Polimiksinlerin yapısı. polimiksin B(A), CMS (kolistimetat sodyum)(B) (84)

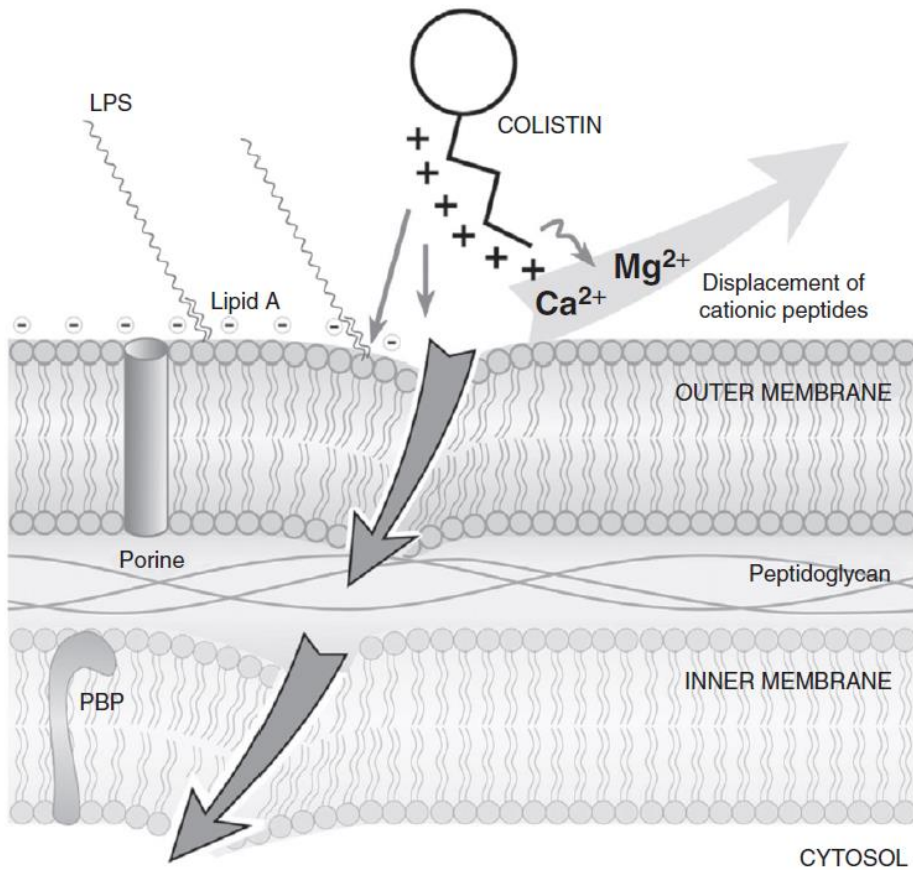
Kolistinin iki ticari formu bulunmaktadır. Bunlar kolistimetat sodyum (CMS) ve kolistin sülfat'tır. CMS kolistin sülfata göre hem etkinliği hem de toksisitesi daha az olan bir moleküldür. Kolistin sülfatın oral, topikal ve inhaler formları bulunur. Ancak oral biyoyararlanımı olmaması nedeni ile daha çok barsak dekontaminasyonu amacı ile kullanılır. CMS inaktif bir ön ilaç olup, aktif kolistine dönmesi için in vivo ortamda hidrolize olması gerekmektedir (84). Kolistimetat sodyum, kolistin sülfatla kıyaslandığında daha az terapötik etkinliğe ve yan etkilere sahiptir. Bununla birlikte kolistin sülfat ve polimiksin B ile karşılaştırıldığında daha az nefrotoksiktir. CMS ve polimiksin B'nin inhaler formu birçok ülkede kullanılmaktadır. CMS birçok ülkede (Kuzey ve Güney Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya) kullanılırken polimiksin B'nin paranteral formu Amerika, Brezilya ve Singapur'da kullanılmaktadır (85).

İlk defa 1947 yılında üretimi gerçekleşen polimiksinler, 1950 ve 1980 yılları arasında kullanılmış, ancak daha sonra görülen nefrotoksik yan etkileri nedeniyle yerini farklı ajanlara bırakmış ve uzun yıllar kistik fibrozisli hastaların tedavileri dışında tercih edilmemiştir. Ancak son yıllarda giderek artış gösteren dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar ve bu durumda kullanılacak antibiyotiklerin sınırlı olması, polimiksinlerin tekrar tedavi alanına girmesinin nedeni olmuştur. Kolistin ile ilgili geniş deneyimler önceki dekatta yapılan çalışmalar neticesinde kazanılmıştır. Çalışmaların çoğu çoklu antibiyotik direncine sahip *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* enfeksiyonlarına aittir. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonlarına ait daha az çalışma vardır. Bu çalışmalarda standart bir metodoloji olmamasına karşın her birinin içerdiği sonuçlar ve kazanılan deneyimler kabul edilebilir düzeydedir (86).

Polimiksinler 1960'lı yılların erken dönemlerine kadar ciddi gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmakta iken, o yıllarda *P.aeruginosa* kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde etkili bir ajan olan gentamisin gibi aminoglikozidlerin kullanıma girmesinin ardından daha az tercih edilmiştir. 1980'li yılların başında nefrotoksik etkilerinin daha iyi anlaşılmasından sonra polimiksinler daha çok rezerv konumunda tutulmaya başlanmış ve kullanımları gereğinde daha çok topikal ya da oral olarak tercih edilmiştir (87). Bununla birlikte son dönemlerde giderek artan çoklu antibiyotik dirençli enterik bakteri, panresistant *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının ardından parenteral polimiksin kullanımı yeniden artış göstermiştir (88).

2.3.1. Etki mekanizması

Kolistin etki mekanizması tam net olmamak ile birlikte 'self-promoted' teorisi kabul edilmiştir (85). Kolistin gram-negatif bakterilerin stoplazmik membranına etki eder. Dış membranda bulunan anyonik yapıdaki LPS'e bağlanır. Kolistin LPS'in stabilizasyonunda görevli Ca^{+2} ve Mg^{+2} köprüleri ile yer değiştirmek için yarışır. Mg^{+2} ve Ca^{+2} yer değişimi sonucu dış membranda geçirgenlik bozulur ve bakteri ölür (89) (Şekil 2.2). Kolistinin antibakteriyel özeliğinin yanında anti endotoksin özelliği de vardır (89). Yapılan bir çalışmada *Mycobakterium smegmatis*' te NADH dehidrogenaz (NDH-2) ve malat:kinon oksiredüktaz (MQO)'e karşı polimiksin B'nin inhibitör etkisi bildirilmiştir. Gram-negatif bakteriler için herhangi bir enzimatik aktivite bildirilmemiştir (85). Kolistin konsantrasyon bağımlı bakterisidal etki göstermektedir (90).



Şekil 2.2: Bakteri membranında kolistinin aktivitesi (89)

2.3.2. Antimikrobiyal aktivite

Kolistin dar bir antibakteriyel spektruma sahiptir. *Enterobacteriaceae* ailesinin büyük bir kısmına, *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkin olmak ile birlikte, gram-pozitif bakterilere, gram-negatif koklara, bazı anaerobik bakterilere, mantar ve parazitlere karşı etkisizdir. Tablo 2.8'de etki spektrumu gösterilmiştir (83). Kolistinin *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium phlei* ve *Mycobacterium smegmetis gibi* bazı mikobakteri türlerine karşı etkin olduğu bildirilmiştir (90).

Tablo 2.8: Kolistin etki spektrumu (83)

	Enterobacteriaceae	Pseudomonas	Diğer Gram negatif basiller	Anaerobikler
Duyarlı bakteriler	E.coli Citrobacter Klebsiella Enterobacter Salmonella Shigella	P.aeruginosa P. fluorescens P. putida P. maltophilia	Acinetobacter S. maltophilia Moraxella H. influenzae Bordetella Posteurella L. pneumophila	B. melaninogenicus B. oralis
Dirençli bakteriler	Proteus Campylobacter Providencia Morganella Serratia Brucella Nocardia	P. pseudomallei P. cepacia P. picketti	V. cholerae V. eltor	B.fragilis

2.3.3. İlacın atılımı

Kolistimetat sodyum bir ön ilaç olup, %60'ı glomerüler filtrasyon ile böbreklerden atılır. Diğer kısmı hidrolize olarak aktif olan kolistine dönüşür. Hidroliz işlemi vücut ısısında veya in-vitro test işlemlerinde gerçekleşebilir (91). Renal yetmezlik durumunda CMS'nin renal atılımı azalacağı için aktif form olan kolistinin düzeyi yükselir ve yarılanma ömrü uzar. Kolistin böbreklerde tübüler yeniden emilime uğrar ve esas olarak böbrek dışı yollarla elimine olur (83). Kolistin eliminasyonunun %1'den azı kısmı renal

yolla gerçekleşir (92). Ancak eliminasyon mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır (83).

2.3.4. Kullanım şekli

Piyasada kolistimetat sodyum veya baz kolistin içeren farklı formüllerin varlığı ve dozaj olarak bazı ürünlerin miligram (mg) bazılarının ise uluslararası ünite (IU) birimlerini kullanmasından kaynaklanan dozlarda farklılıklar olmuştur. Yaklaşık olarak 1 mg baz kolistin, 2,67 mg kolistimetat sodyuma denk gelir. Saf kolistin için 1 mg 30.000 IU'ye eşit iken, 1 mg kolistimetat sodyum 12.500 IU'dir (4).

Ülkemizde ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kolistimetat sodyum, böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda 2,5-5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg), 2-4 dozda, IV kullanımda onay almıştır. Kolistin yenidogan bebekler (term ve preterm) da dahil tüm pediatrik yaş grubunda FDA (Food and drug administration) onayı bulunmaktadır. Böbrek fonksiyonlarında bozulma bulunan hastalarda kolistin dozunun ayarlanması gerekir. 2010'da yayınlanan Sanford kılavuzunda böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kreatinin klirensine göre hangi dozların uygulanması gerektiği bildirilmektedir (93,94). Doz ayarlaması ile ilgili 2003 yılında yapılan bir çalışmaya göre; böbrek fonksiyonları normal ise doz 2,5-5 mg/kg/gün olup, kreatinin düzeyi 1,2-1,5 mg/dL ise 2,5-3,8 mg/kg/gün iki dozda, kreatinin düzeyi 1,6-2,5 mg/dL ise 2 mg/kg/gün tek dozda, kreatinin düzeyi \geq 2,6 mg/dL ise 1,5 mg/kg dozunda, 48 saatte bir verilmesi önerilmektedir (95).

Ülkemizde polimiksin E'nin Nisan 2010 tarihinde ruhsat almış kolistimetat sodyum içeren preparatı (Colimycin IM/IV-Koçak Farma) mevcuttur. Ülkemizde bulunan preparat 150 mg baz kolistin aktivitesine sahip olup, 2,5-5 mg/kg/gün, 2-4 dozda verilmesi önerilen kolistimetat sodyum içermektedir. Uygulama kolaylığı açısından bu preparat 4,5 MIU kolistimetat sodyum içermektedir. Sulandırılmış formu 2 cc olup, 3-5 dakikada infüzyon şeklinde verilir. Ülkemizde genellikle böbrek fonksiyonu normal olan hastalara tedavide 3 x 1-2 MIU kolistimetat sodyum verilmektedir. Kolistin sülfat oral yoldan intestinal dekontaminasyon amacıyla da uygulanmaktadır. Kolistin sülfatın oral preparatları ülkemizde yoktur.

2.3.5. Yan etkiler

Hastalarda en sık görülen yan etki nefrotoksisitedir. Nefrotoksisite doz bağımlıdır ve antibiyotiği kestikten sonra geri dönüşümlüdür (92). Nefrotoksik etkiler yapılan çalışmalarda bazı olgular için % 6-14 arasında, bir başka çalışma grubunda da % 32-55 arasında değişen oranlarda görülmüştür (96-98). Nefrotoksik yan etkilerle ilişkili tanımlanan risk faktörleri ileri yaş, önceden renal yetmezlik bulunması, hipoalbuminemi ve tedavi sırasında nonsteroid antiinflamatuvar ve vankomisin kullanımı olarak bildirilmiştir (4,99,100). Nefrotoksik yan etkilerin total alınan doz ya da günlük dozla ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte uzamış tedavi süresinin yan etkileri artırdığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmaların dördünde renal toksisitenin tedavinin ilk bir haftası içinde ortaya çıktığı bildirilmiştir (4,98,100,101). Diğer bir risk faktörü ise, nefrotoksik etkisi olan başka ilaçların birlikte verilmesidir. Kolistinin geçmişte toksisite nedeniye tercih edilen aminoglikozidlerden daha az nefrotoksik olduğu anlaşılmıştır. Yoğun bakım hastalarında da iyi tolere edilmektedir. Aminoglikozidlerle birlikte verilmesi önerilmemektedir (86,102). Çalışmaların çoğunda nefrotoksisite zamanı bildirilmemiştir. Rapor edilen çalışmaların çoğunda nefrotoksisitenin ilk bir hafta içinde geliştiği bildirilmiştir (102). İlaç kesildikten sonraki 1-3 ay içinde böbrek yetmezliğinin ~% 90 oranında düzeldiği görülmüştür. Kolistini 14 günden fazla alanlarda nefrotoksisite olasılığı ~4 kat artmaktadır. Nefrotoksisite çoğunlukla geri dönüşlüdür ve genellikle böbrek fonksiyonları 1 ay içinde normale döner (87). Klinik bulgular ; serum kreatininde artma, GFR (glomerüler filtrasyon hızı)'de azalma ve idrarda patolojik bulgular (glikozüri, proteinüri, hematüri, silendirüri, oligüri)'dir. Ayrıca akut tübüler nekroz da gelişebilmektedir (87).

Polimiksinlerin toksisitesi yapısındaki D-amino asit ve yağ asitleri ile ilişkili olabilir. Bu ilacın nefrotoksisitesi aminoglikozidlerle benzerdir. Her iki ilaç grubu da proksimal tübüllere etki etmektedir. Proksimal tübül hücreleri tarafından alınır ve hücre içinde yoğunlaşırlar. Bu iki grup ilacın hücre içine alınmasında membranda bulunan megalin maddesinin etkisi büyüktür. Sitoplazmik membran permeabilitesi artmakta ve hücre içine anyonların, katyonların ve suyun aşırı girmesi ile hücreler şişip lizise uğramaktadır. Toksik etki doz ve süreyle ilişkilidir. Kolistin nefrotoksisitesinde glomerüller yapı sağlamdır (87).

Nörotoksisiteye bağlı olarak uzun süre kullanımda parastezi, görsel değişiklikler, parsiyel sağırılık, halüsinasyonlar, ataksi, vertigo, konfüzyon ve nöromusküler blokaj

gelişimi izlenebilir. Nöromusküler blokaj kas güçsüzlüğüne ve apneye neden olur. Apne gelişimi durumunda, IV Ca^{+2} kullanımı apnenin geri dönüşümünü kolaylaştırır. Kolistimetat sodyum kullanımı sonrası bildirilmemiştir. Nörotoksisite oranı %0-7 olarak rapor edilmiştir (90). Daha az sıklıkla da psikoz, koma, konvülziyon, pitozis, diplopi, arefleksi, disfaji ve disfoni de görülebilir. En sık gözlenen nörotoksik yan etki parestezi (~% 27) olarak bildirilmiştir (103).

Kolistin kullanımından kaynaklanan diğer yan etkiler arasında özellikle inhale kullanımı sonrasında bildirilen boğaz ağrısı, nefes darlığı, öksürük, bronkospazm ve hipersensitivite reaksiyonları vardır (104). Kolistin kullanımına bağlı tedaviyi kesmeye gerek duyulmayacak şiddette alerjik reaksiyon %2, hafif kaşıntı %22 oranında bildirilmiştir (105). Kontakt dermatit (ekzema, eritematöz erüpsiyon) topikal kullanımında bildirilmiştir (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, 01.05.2014-31.11.2015 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde kolistin tedavisi verilen prematüre hastalarda, kolistin uygulamasının sonuçlarının değerlendirildiği retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin 08.06.2015 tarihli (oturum no:2015/08 karar no: 02) etik onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1- 37. gebelik haftasından önce doğma
- 2- Kolistin tedavisi uygulanmış olması
- 3- Şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon bulgusu olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- 37. gebelik haftasını tamamladıktan sonra doğma
- 2- Kolistin tedavisi almamış olmak
- 3- Kayıtlarında kayıp ve eksik verileri olması
- 4- Kolistin tedavisi öncesi renal, karaciğer fonksiyon bozuklukları olan olgular

Kolistin tedavisi verilen hastaların dosya notları, epikrizleri, hemşire gözlem formları ve laboratuvar sonuçları incelenmiştir. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yattığı süre içinde kolistin tedavisi başlanan 121 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmanın yapıldığı dönemde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi YYBÜ üçüncü basamak, birisi izolasyon odası olmak üzere yirmi beş yatak kapasitesiyle hizmet vermekteydi.

Hastaların adı ve soyadı, protokol numarası, cinsiyeti, doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, preeklampsi varlığı, respiratuar destek süresi, ROP öyküsü, kolistin başlama zamanı, yatış süresi, kolistin kullanım süresi, kolistin öncesi ve sonrası 7. güne ait laboratuvar değerleri, kan kültürü üremeleri, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, göbek kateteri ve/veya santral kateter varlığı, NEK gelişip gelişmediği sorgulandı ve bilgiler hastaya ait forma kaydedildi. Hemşire gözlemleri ve progreslerden hastalara kolistin uygulandıktan sonra ilaca bağlı görülen yan etkiler kaydedildi.

Çalışmamızda kolistin başlama endikasyonu kültürde üretilen patojenlerin antibiyogramında kolistin duyarlılığı tespit edildikten sonra olduğu gibi, kültürde üremesi olmayan diğer hastalarda kullanılan antibiyoterapiye klinik yanıt alınmaması

üzerine kan kültürü alındıktan sonra olmuştur. Ayrıca ünitemizdeki dönem dönem nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinden en sık *Acinetobacter baumannii* izole edilmesi nedeni ile salgın olduğu dönemde sepsis kliniğindeki bebeklere ampirik olarak başlanmıştır.

Kolistin öncesi ve tedavinin 7. gününden sonra çalışılan hemogram, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, elektrolitler (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor), kan üre azotu, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin, direkt bilirubin düzeyleri ve hastaların kan dolaşımı, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kateterde üreyen mikroorganizmalar dosya bilgilerinden elde edildi.

Kolistinin etkinliği ve renal, hepatik, hematolojik yan etkileri açısından kullanıma başlamadan hemen önce çalışılan ve kullanmaya başladıktan 7 gün sonra çalışılmış olan laboratuvar testleri karşılaştırıldı. Kolistin kullanımını gerektiren, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına klinik yanıt alınamayan hastalarda üreyen dirençli enfeksiyon etkenleri ve ürediği bölgeler kaydedildi. Dirençli enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler, hastanede yatış süreleri ve mortalite değerlendirildi.

Her hastada içeriğinde 150 mg colistimethate sodium (Colimycin; Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) içeren kolistin formülü kullanılmıştır. Bütün hastalarda 2,5-5 mg/kg/gün 2 doza bölünerek dozunda intravenöz olarak uygulamıştır.

3.1. Tanımlamalar

Prematürite: Son adet tarihine göre 37.gebelik haftasından önce doğan bebekler (5)

Şüpheli sepsis: Bir bebekte risk faktörleri varlığı (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündürülen klinik bulgu görülmesidir (43).

Klinik sepsis: Etkenin gösterilemediği, ancak klinik ve laboratuvar bulgularıyla sepsisin tanı dışı bırakılamamasıdır (43).

Kanıtlanmış sepsis: Etkenin kültürle saptandığı sepsistir (43).

Erken neonatal sepsis: Hayatın ilk 72 saatinde görülen sepsis olarak tanımlandı (5).

Geç neonatal sepsis: Hayatın 7-30. gününde görülen sepsis olarak tanımlandı (5).

Çok geç neonatal sepsis: Hayatın 30. gününden sonra görülen sepsis olarak tanımlandı (5).

Nekrotizan enterokolit: Walsh ve Kliegman'ın modifiye ettiği Bell sınıflaması kullanılarak tanı konuldu (Tablo 2.2) (28).

Akut Kidney İnjury Network (AKIN) kriterleri: Akut böbrek hasarını değerlendirmek için kullanılmıştır. Akut böbrek hasarı ile ilişkili diğer klinik durumlar, kanama, şok, cerrahi, birlikte kullanılan antibiyotikler hasta dosyalarından kontrol edildi.

Tablo 3.1: Akın Kriterleri (107)

AKIN	KREATİNİN DEĞERİ	İDRAR ÇIKIŞI
EVRE I	Kreatinin'de > 0,3 mg/dl veya 1,5-2 kat artış	İdrar < 0,5 ml/kg/saat (6 saatten uzun süre)
EVRE II	Kreatinin'de >2-3 kat artış	İdrar < 0,5 ml/kg/saat (12 saatten uzun süre)
EVRE III	Kreatininde > 3 kat veya >4 mg/dl üzerine artış	İdrar (24 saatten uzun süre) veya Anüri (12 Saat)

Nefrotoksisite hastaların tedavisinin 7.günündeki AKIN kriterlerine göre belirlendi. AKIN kriterlerine göre Evre I, Evre II ve Evre III olması nefrotoksisite olarak kabul edildi.

Hipomagnezemi için magnezyum değeri 1,5 mg/dl'nin altındaki değerler kabul edildi.

İyileşme ve tedaviye cevap klinik ve mikrobiyolojik olarak 2 şekilde tanımlandı. klinik cevap semptomların gerilemesi, akut faz reaktanların normale dönmesi ve sağkalım, mikrobiyolojik cevap ise kolistin başlandıktan sonra kültür negatifleşmesi olarak tanımlandı.

3.2. İstatistiksel değerlendirme

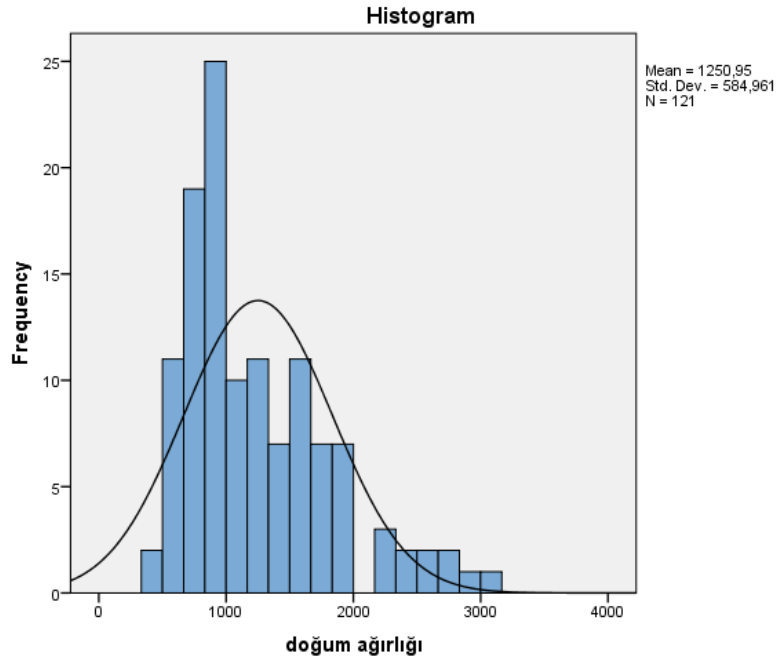
Verilerin analizinde Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri kullanıldı. Bu sonuçlara göre normal dağılmayan veriler için nonparametrik testler kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, minimum, maksimum, standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ile Ki- kare ve varyant analizi kullanıldı. Tekrarlayıcı ölçümler için Pair sample T test seçildi. Sonuçlar için %95'lik güven aralığında ve p <0,05 düzeyinde değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mayıs 2014- Kasım 2015 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı YYBÜ’de takip ve tedavi edilen hastalar arasından 37.gebelik haftasını tamamlamadan doğan ve intravenöz kolistin verilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya alınan 121 hastanın 54 (%44,6)’ü kız, 67 (%55,4)’si erkekti. Gestasyonel haftaları ortalama 29,1 ±3,3 (23-36) hafta, doğum ağırlıkları ise ortalama 1060 (410-3030) gram olarak hesaplandı. Hastaların doğum ağırlıklarının dağılımı Şekil 4.1’de gösterilmiştir Doğum ağırlıklarına göre dağılım yapıldığında; 750 gram altı 21 (%17,4), 750-1000 gram arası 35 (%28,9), 1000-1500 gram arası 29 (%24), 1500 gram üstü ise 36 (%29,8) preterm bebek mevcuttu (Şekil 4.2). Hastaların 15’i (%12,4) NSVYD ile 106’sı (%87,6) sezaryen ile doğmuştur. Hastaların 37 (%30,6)’si SGA, 84 (69,4)’ü AGA idi. Kolistin başlangıç günü ortalama 3 (1-51) gündü. Kolistin tedavi süresi ortalama 14 (2-26) gün olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların hastanede yatış süresi ortalama 33 (2-126) gündü. Hastaların hepsi karbapenem başta olmak üzere kolistin yanında geniş spektrumlu antibiyotik almıştı (Tablo 4.1).

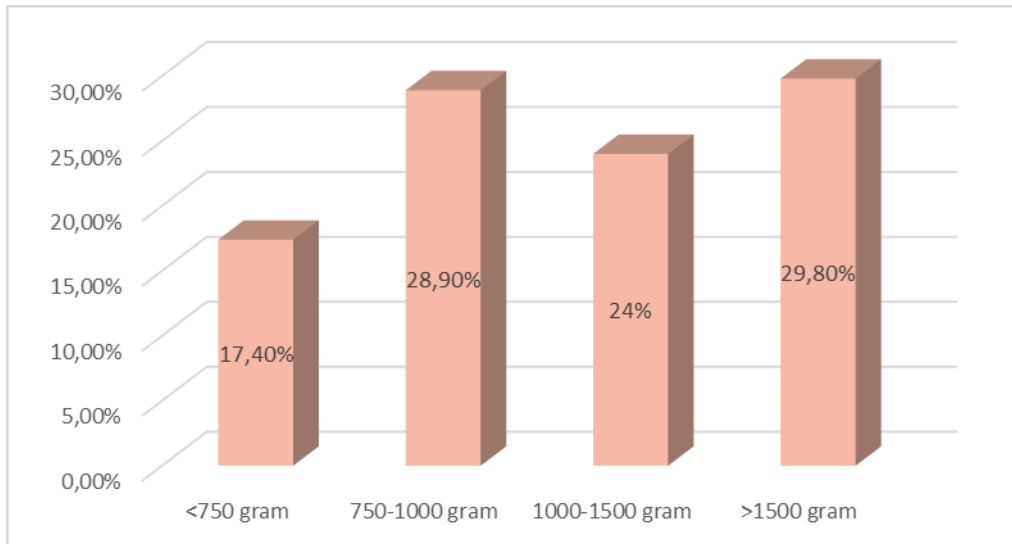
Tablo 4.1: IV Kolistin Tedavisi Alan Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarının Demografik Ve Klinik Özellikleri

Hastaların özellikleri	n=121 hasta sayısı
Ortalama gestasyonel yaş (hafta)	29.1±3.3 (23-36)
Erkek : kız oranı	67:54
AGA : SGA oranı	84:37
NSVYD: C/S	15:106
Preeklampsi	24 (%19.8)
Doğum ağırlığı (g)	1060 (410-3030)
Kateter	85 (%70.2)
Respiratuar destek süresi (gün)	13 (0-100)
Kolistin başlama yaşı (gün)	3 (1-51)
Kolistin kullanım süresi (gün)	14 (2-26)
Hastanede yatış süresi (gün)	33 (2-126)
Geniş spektrumlu antibiyotik	% 100



Şekil 4.1: Hastaları doğum ağırlıklarını dağılımı

Santral venöz kateter ise hastaların 85'inde (%70,2) mevcuttu. Preeklampsi 24 (%19,8) hastada mevcuttu (Tablo 4.1). Preeklampşik anne bebeği olan hastaların 8'i (%33,3'ü) eksitus olmuştur. Preeklampşik olan ve olmayan bebeklerin ölüm oranları arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.610$).



Şekil 4.2: Hastaların doğum ağırlıklarına göre gruplandırılması

Hastanede yatış süreleri boyunca uygulanan respiratuar destek süresi ortalama 13 (0-100) gündü. Hastaların ventilatörde kalış süreleri ağırlıklara göre kıyaslanmıştır.

Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). En fazla solunum desteği alan grup 750-1000 gram arası grup olarak bulunmuştur (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Doğum ağırlıklarına göre ventilatörde kalış süresi

Doğum ağırlığı	Hasta sayısı	Ortalama süre (gün)	Minimum-maksimum (gün)
<750 gram	21	9	2-100
750-1000 gram	35	15	0-89
1000-1500 gram	29	10	0-85
>1500 gram	36	13,5	0-100

Kolistinin başlangıç günü ve uygulanan toplam süresi en kısa <750 gram bebeklerde görülmekle birlikte ortalama başlangıç günü ortalama 3 (1-28), toplam süre ise 7 (2-21)'dür. Ağırlık alt grupları kendi arasında karşılaştırıldığında kolistin başlangıç günleri ve kolistin uygulanan toplam süreler arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

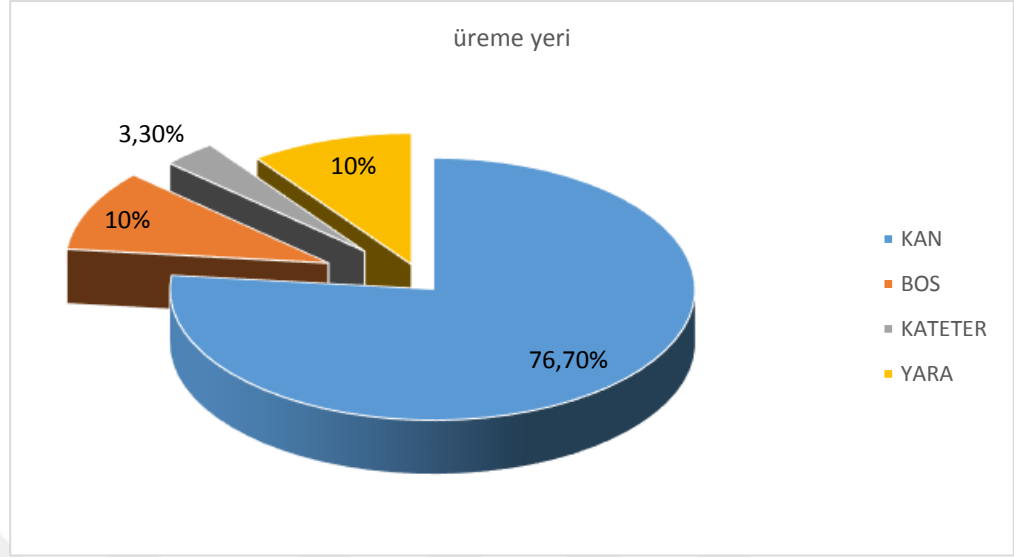
Ağırlıklarına göre kolistin başlangıç günü ve tedavi süresi Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Kolistin başlangıç günü ve toplam uygulanan sürenin ağırlıklara göre dağılımı

Ağırlık	Kolistin başlangıç günü ve toplam süresi	Ortalama süre (gün)
<750 gram	Başlangıç günü	3 (1-28)
	Kaç gün aldığı	7 (2-21)
750-1000 gram	Başlangıç günü	3 (1-42)
	Kaç gün aldığı	11 (3-26)
1000-1500 gram	Başlangıç günü	4 (1-30)
	Kaç gün aldığı	14 (2-25)
>1500 gram	Başlangıç günü	6 (3-51)
	Kaç gün aldığı	13,5 (2-26)

Hastaların 30 (%24,8)'unda üreme saptanırken 91 (%75,2)'inde üreme olmamıştır. Üreme yerine göre dağılıma bakıldığında 23 hastada (%76,7) kan kültüründe, VP şanti olan 3 hastada (%10) BOS kültüründe, 3 hastada (%10) yara yeri kültüründe, 1 hastada (%3,3) ise kan kültürü ile eş zamanlı kateter kültüründe üreme görülmüştür (Şekil 4.3). En sık izole edilen mikroorganizma 15 (%12,3) hastada

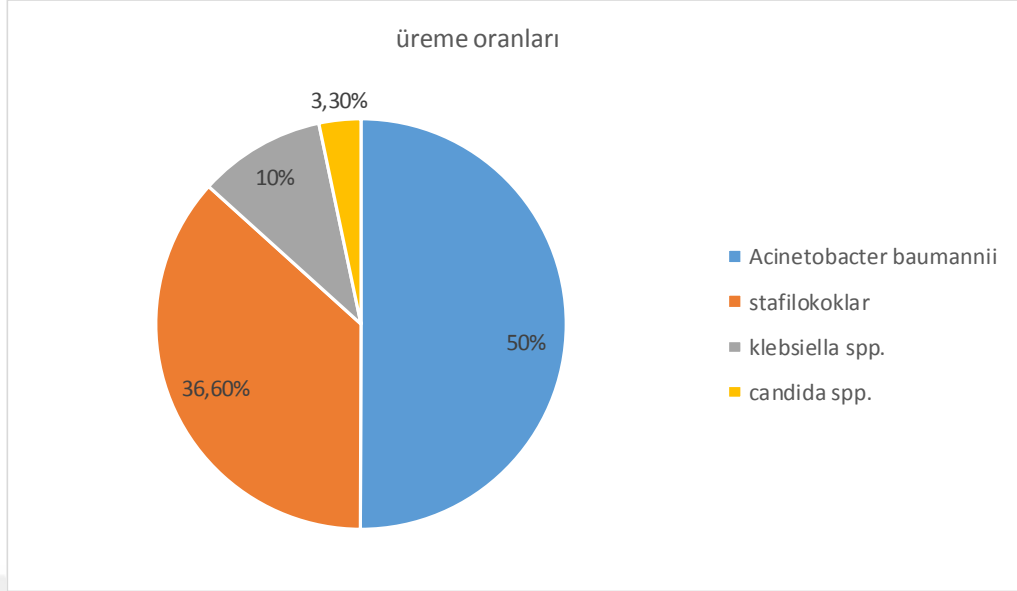
Acinetobacter baumannii iken tüm üremelerin %50'sini oluşturmaktadır (Tablo 4.4) (Şekil 4.4).



Şekil 4.3: Kültürde üreme yerine göre dağılım

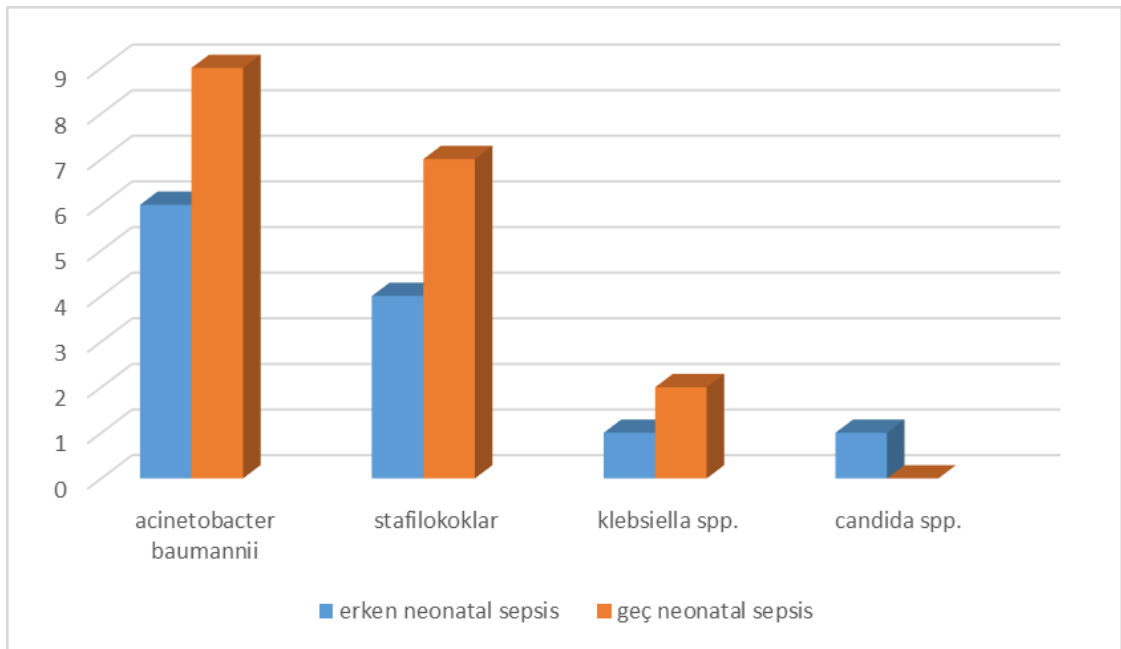
Tablo 4.4: IV Kolistin tedavisi alan hastalarının kültür üremeleri

Mikroorganizma	KAN	BOS	KATETER	YARA	TOPLAM
A.baumannii	9	2	1	3	15 (%50)
S.heamolyticus	4	-	-	-	4 (%13.3)
Klebsiella spp	3	-	-	-	3 (%10)
S.epidermidis	2	1	-	-	3 %10)
S.aureus	2	-	-	-	2 (%6.7)
S.lugdunensis	1	-	-	-	1 %3.3)
S.capitis	1	-	-	-	1 (%3.3)
Candida parapsilosis	1	-	-	-	1 (%3.3)
Toplam	23	3	1	3	30 (%100)



Şekil 4.4: Kültürde üreyen mikroorganizmalar

Kültür üremesi saptanan 30 hastadan 20'si yaşarken 10'u eksitus olmuştur. Üreme olan ve olmayan hastalar arasında eksitus açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$). Acinetobacter baumannii üreyen hastaların ise %40'ı eksitus olmuştur. Bu hastaların (4/6) %66,7'si <1000 gram pretermeleri oluşturuyordu. Yine bu hataların 5'i (%83,3) erken neonatal sepsis mevcuttu.



Şekil 4.5: Kültürde üreyen mikroorganizmaların erken ve geç neonatal sepsise göre oranları

Kültür üremelerinin %40'ı (12) erken neonatal sepsiste, %60'ı (18) geç neonatal sepsiste üremiştir (Şekil 4.5). Kültürde üreme ile kateter varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,425$).

Kolistin 2,5-5mg/kg/gün 2 doz olarak uygulandı. Hastaların 15 (%12,3)'i 3 günden az kolistin almış olup bu hastaların hepsi tedavilerinin 3.gününde eksitus olmuştur. Bu hastalardan %62,5'i 1000 gram altındaki bebekleri oluşturmaktadır. Kolistin alan bütün hastalarda başta karbapenem ve aminoglikozidler kullanılmış olup hiçbir hastada kolistin tek başına kullanılmamıştır. Hastaların %24,8'inde üreme olurken diğer hastalarda klinik olarak sepsis, pozitif akut faz reaktanları ve kullanılan antibiyotiklere cevap alınamaması nedeni ile ampirik olarak kolistin eklenmiştir. Kültür pozitifliğine bakılmaksızın klinik iyileşme %69,4 idi. A.baumannii üremesi olan 15 hastadan 10 (%66,7)'u mikrobiyolojik olarak temizlenmişti. Kalan 5 hasta tedaviye cevap alamadan eksitus olmuştur.

Acinetobacter baumannii üremesi olan 15 hastadan 7 (%46,6)'si 1000 gram altındaki bebekleri oluşturuyordu. A.baumannii üreyen, klinik ve mikrobiyolojik olarak iyileşme olan hastalarda kolistinin ortalama başlangıç günü 9 (3-29) gün, kolistin tedavi süresi ortalama 14 (11-25) gün, hastanede yatış süresi ise ortalama 51 (28-77) gündü. A.baumannii üremesi olup eksitus olan 6 hastanın kolistin başlangıç günü 3 (1-4) gündü.

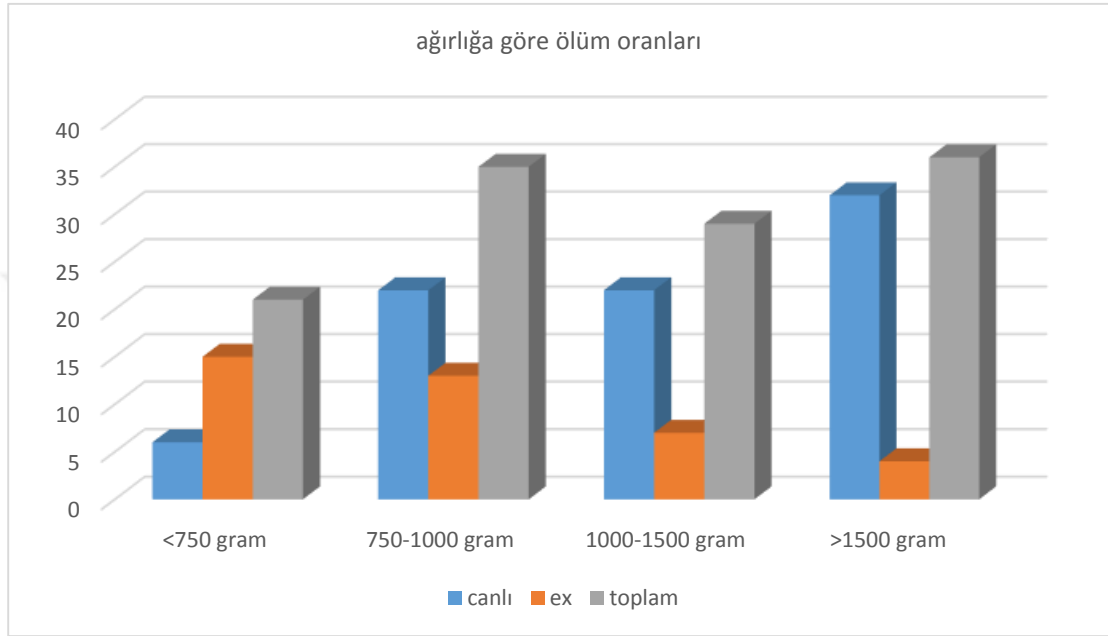
Çalışmaya alınan 121 hastanın 82'si (%67,9) yaşarken 39'u (%32,1) eksitus olmuştur. Ölen bebeklerin 19'i (%48,7) kız iken 20'si (%51,3) erkekti (Şekil 4.6). Cinsiyet ile ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 4.6: Cinsiyete göre ölüm oranları

Doğum ağırlıklarına göre kıyaslandığında 750 gram altı bebeklerin %71,4'ü eksitus olurken bu grup toplam ölümlerin %39,5'ünü oluşturmaktadır. 750-1000 gram

arası bebeklerin %37,1'ü eksitus olmuştur, tüm ölümlerin %33,3'ünü oluşturmaktadır. 1000-1500 gram arası bebeklerin %24,1'i eksitus iken toplam ölen bebeklerin %18,4'unu oluşturmaktadır. 1500 gram üstü bebeklerin %11,1'i eksitus olurken toplam ölen bebeklerin %10,5'ini oluşturmaktadır (Şekil 4.7). Ağırlığa göre ölüm arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$). Doğum ağırlığı azaldıkça ölüm oranı artmaktadır.



Şekil 4.7: Ağırlık ve ölüm oranları

Hastaların 66'sının (%54,5) kolistin tedavisi öncesi tranfontanel ultrasonografisi (TFUSG) yokken 47'sinin (%38,8) TFUSG'si normal, 8'inde (%6,6) ise intrakranial kanama bulguları görülmüştür. İntrakranial kanaması olan hastalarda kolistin tedavisi sırasında ultrasonografik olarak kanamada artış izlenmedi. Kanama bulguları olan 8 hastadan 2'si eksitus olmuştur.

Hastaların 4'ü (%3,3) ROP nedeni ile lazer tedavisi görmüştü. Lazer yapılan bebeklerin hiçbirisi eksitus olmamıştır. ROP için lazer olan bebeklerin sadece 1 tanesinde (%25) NEK gelişmiştir.

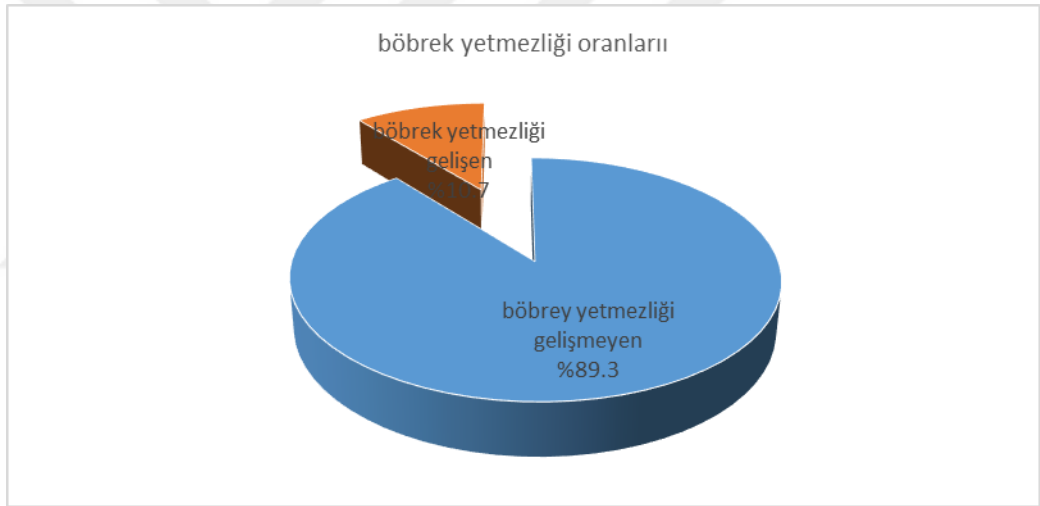
Tedavi sürecinde hastaların 11'inde (%9,1) gastrointestinal sistem intoleransı gelişmiştir. NEK sınıflamasına göre Evre 1A-1B, Evre 2A-2B ve 3B NEK görülmüştür. Nekrotizan enterokolit olan hastaların 2'si (%18) eksitus oldu. NEK ile ölüm oranı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). NEK gelişen olguların 8'i (%72,7) Evre IA NEK iken bunların 4'ünde kolistin kesilmesi ile bu bulgular düzelmiştir. Evre IIA NEK olan 1 hasta ise medikal tedavi ile düzelmiştir. Evre IIB NEK olan hasta medikal tedavi ile gerilemiş fakat yaşamının 43.günü eksitus olmuştur. Evre IIIB olan 1 hasta ise

intestinal perforasyon nedeni ile opere edildi ancak yaşamının 64.günü eksitus olmuştur. Üreme ile NEK arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0.188).

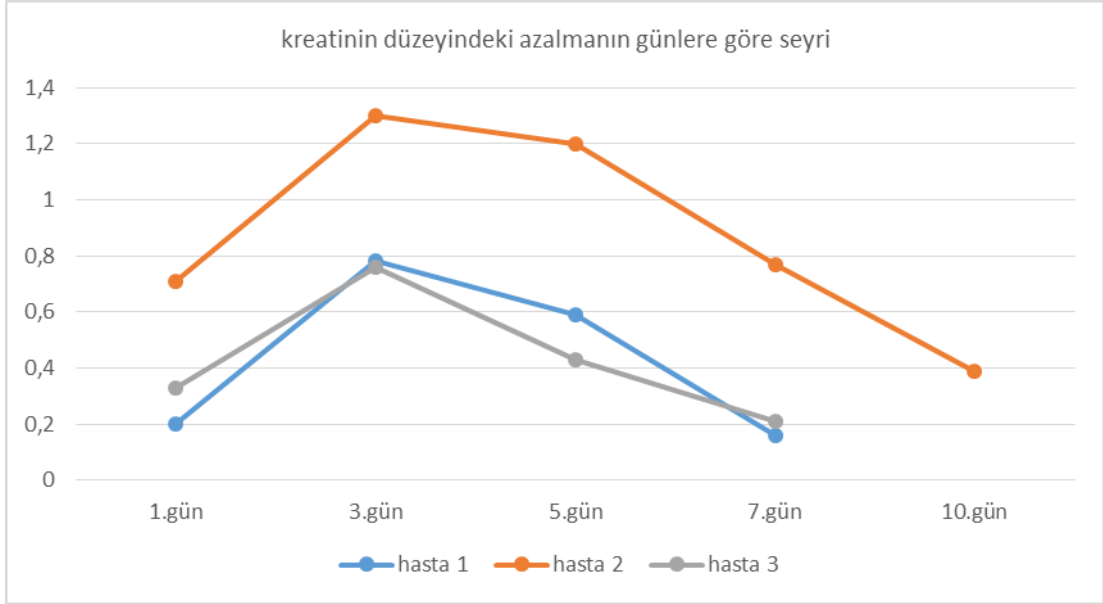
Kateteri olan hastalarda NEK gelişimi karşılaştırıldığında kateteri olmayanlara göre farklılık bulunmamıştır (p=0.308). Cinsiyet ve NEK gelişim arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.351).

Ağırlık grupları içerisinde NEK görülme oranları benzer bulunmuştur (p=0.137).

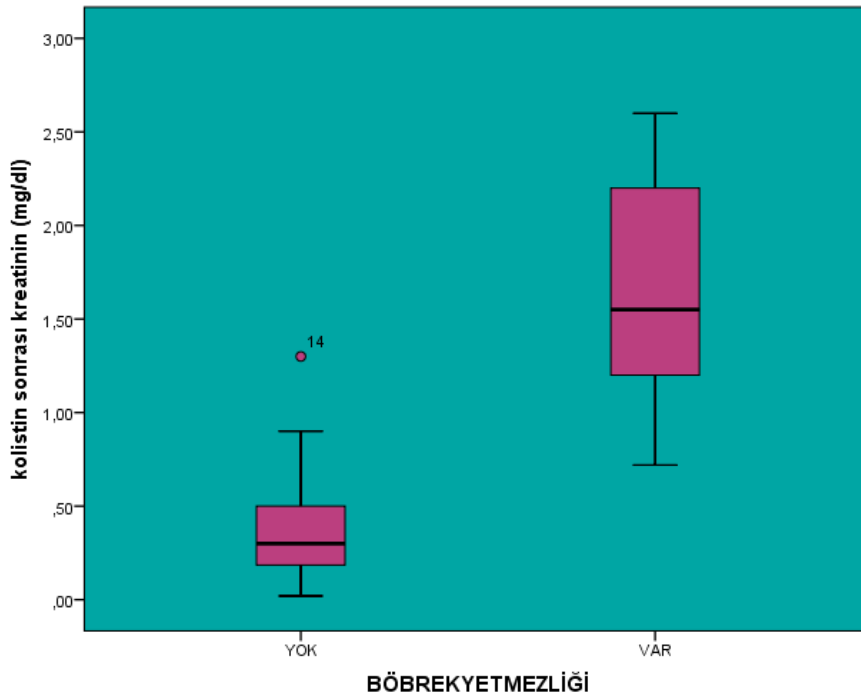
Tedavi sürecinde hastaların 13'ünde (%10,7) böbrek yetmezliği gelişmiştir. Bunlardan hiçbirinde renal replasman tedavisi gerekmedi. Böbrek yetmezliği gelişen hastaların 3'ü (%23,1) yaşarken 10'u (%76.9) eksitus olmuştur (Şekil 4.8). Yaşayan hastaların böbrek fonksiyonları normale 7 gün içerisinde dönmüştür. Böbrek fonksiyonları normale dönen hastaların günler içindeki kreatinin düzeyindeki azalma grafikte gösterilmiştir (Şekil 4.9). Kolistin sonrası böbrek yetmezliği olanlarda ve olmayanlardaki kreatinin düzeylerinin dağılımı Şekil 4.10'da gösterilmiştir.



Şekil 4.8: Böbrek yetmezliği gelişen hastaların oranı



Şekil 4.9: Böbrek yetmezliği düzelen hastalarda kreatinin günler içindeki seyri



Şekil 4.10: Tedavi sonrası böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastaların kreatinin düzeylerinin dağılımı

Böbrek yetmezliği ile ölüm arasında ileri derecede anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$). Böbrek yetmezliği ile eksitus arasında orta derecede pozitif korelasyon bulunmuştur

Ağırlık gruplarına göre böbrek yetmezliği gelişen bebekler eşit dağılmıştır. Ağırlıkla anlamlı ilişki bulunamamıştır. Böbrek yetmezliği gelişimi ile kolistin kullanım süresi arasında da anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0.146$).

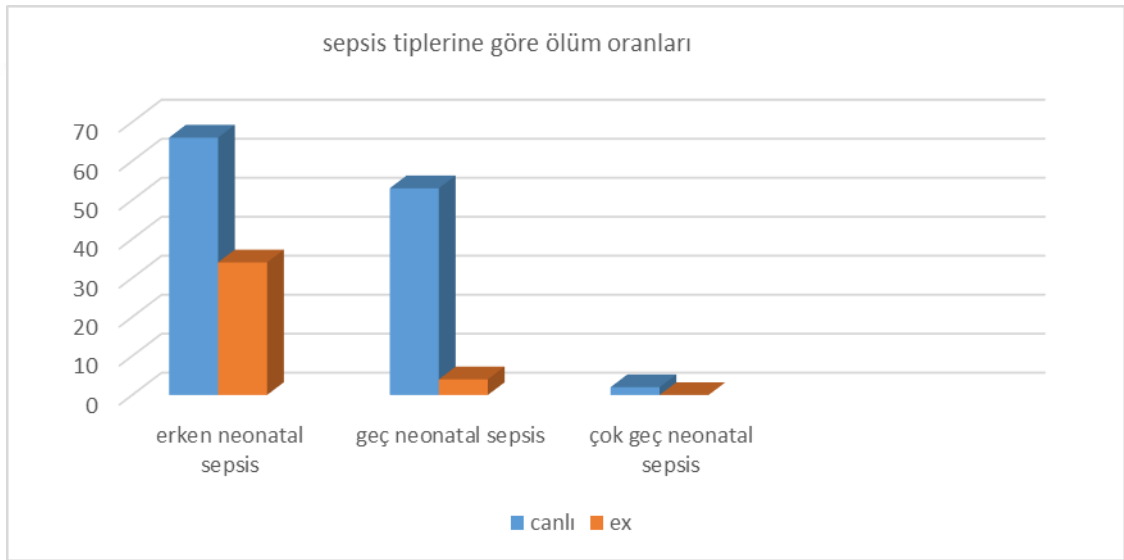
Hastaların kolistin başlanmadan önceki ve kolistin başlangıcından 7 gün sonra alınan hemoglobin, beyaz küre, platelet, CRP, prokalsitonin, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, ALT, total bilirubin ve direk bilirubin düzeyleri istatistiksel olarak Tablo 4.5'te karşılaştırılmıştır. BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, fosfor, beyaz küre, platelet ve ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Total bilirubin, direk bilirubin, hemoglobin, magnezyum, CRP ve prokalsitonin değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Magnezyum değeri kolistin öncesi ortalama $1,975\pm 0,4214$ mg/dl iken kolistin sonrası $1,835\pm 0,4281$ mg/dl, ALT'nin kolistin öncesi ortalama değeri 20,5 (3-329) IU/L iken kolistin sonrası 26,4 (1-220) IU/L, hemoglobinin kolistin öncesi ortalama değeri $14,653\pm 2,9067$ g/dl iken kolistin sonrası $13,339\pm 2,2756$ g/dl, total bilirubin kolistin öncesi ortalama değeri 6,4 (0,3-16,4) mg/dl iken kolistin sonrası 5,4 (0,1-16,8) mg/dl, direk bilirubin kolistin öncesi ortalama değeri 0,89 (0,1-3,5) mg/dl iken kolistin sonrası 1,4 (0,1-10) mg/dl, CRP'nin kolistin öncesi değeri 29 (3-123) mg/dl iken kolistin sonrası 12,9 (3-210) mg/dl, prokalsitoninin ortalama değeri 21,6 (0,19-199) ng/ml iken kolistin sonrası 9,8 (0,15-131) ng/ml olarak bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Kolistin öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

Laboratuvar değerleri	Kolistin öncesi	Kolistin sonrası	P değeri
BUN (mg/dl)	18 (2-62)	18 (2-97)	0,21
Kreatinin (mg/dl)	0,36 (0,01-1,80)	0,37 (0,02-2,60)	0,069
Sodyum (Na) (mEq/L)	140,44 \pm 5,053	139,27 \pm 6,265	0,115
Potasyum (K) (mEq/L)	5,263 \pm 0,9753	5,252 \pm 0,8571	0,051
Kalsiyum (Ca) (mg/dl)	8,539 \pm 1,2836	9,164 \pm 0,9880	0,000
Fosfor (P) (mg/dl)	5,436 \pm 1,6666	5,486 \pm 1,4412	0,783
Magnezyum (Mg) (mg/dl)	1,975 \pm 0,4214	1,835 \pm 0,4281	0,011
Hemoglobin (g/dl)	14,653 \pm 2,9067	13,339 \pm 2,2756	0,00
Beyaz küre (/mm ³)	7840 (1250-33080)	10200 (790-90140)	0,04
Platelet (/mm ³)	246000 (15000-679000)	211000 (12000-905000)	0,090
CRP (mg/dl)	29 (3-123)	12,9 (3-210)	0,000
Prokalsitonin (ng/ml)	21,6 (0,19-199)	9,8 (0,15-131)	0,000
ALT(IU/L)	20,5 (3-329)	26,4 (1-220)	0,223
Direk bilirubin (mg/dl)	0,89 (0,1-3,5)	1,4 (0,1-10)	0,035
Total bilirubin (mg/dl)	6,4 (0,3-16,4)	5,4 (0,1-16,8)	0,001

Kolistin öncesinde 18 hastanın trombositopenisi mevcut olup ($<100000 /\text{mm}^3$) 10'unun trombositopenisi kolistin tedavisinin 7.günü 100000 'in üzerine çıkmıştır. Kolistin öncesi trombositleri $>100000/\text{mm}^3$ olan 9 hastanın trombositlerinin kolistin tedavisinin 7.gününde $<100000 /\text{mm}^3$ olduğu görülmüştür.

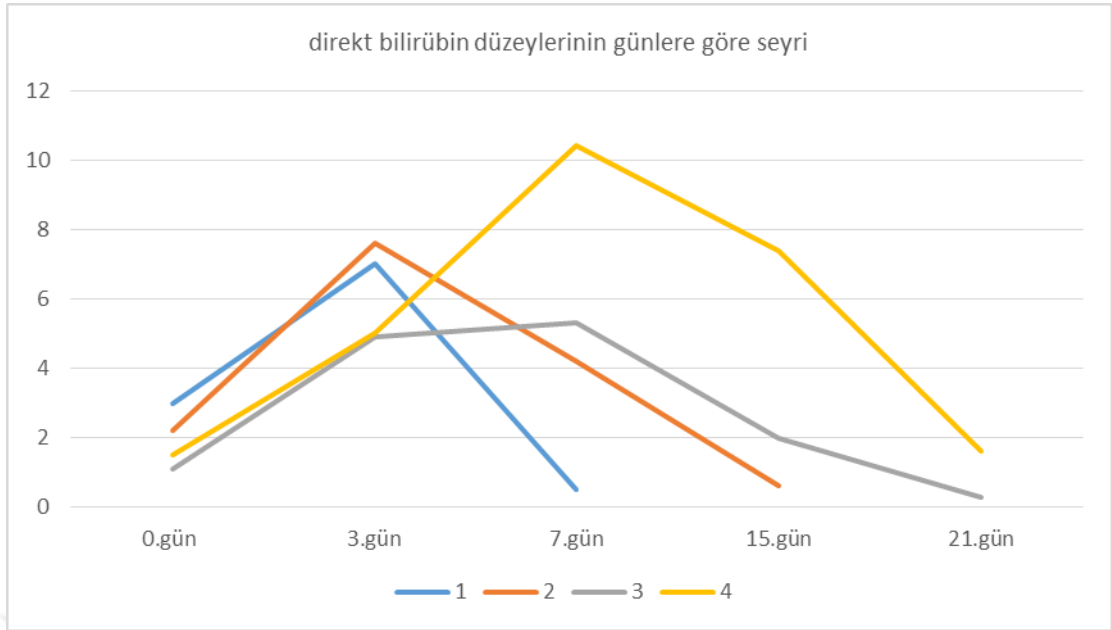
Hastaların 66'sında (%54,5) erken neonatal sepsis, 53'ünde (%43,8) geç neonatal sepsis, 2'sinde (%1,7) çok geç neonatal sepsis görülmüştür. Erken neonatal sepsisli hastaların 34'ü(%51,5)'i eksitus olmuştur. Tüm ölenlerin %89,5'ini erken neonatal sepsisli bebekler oluşturmaktadır. Geç neonatal sepsisli hastaların 4'ü(%7,5)'i eksitus olmuştur. Çok geç neonatal sepsisli 2 hasta ise yaşamına devam etmektedir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11: Erken, geç ve çok geç neonatal sepsiste ölüm oranları

Hastaların 10 (%8,2)'sinde kolestaz gelişmiş olup 3 hastada kolistin kesildikten sonra düzelme olmuştur. 6 hastada multiorgan yetmezliği ve sepsis nedenleri ile kolestaz gelişmiş olup eksitus olmuştur. Direkt bilirübindeki düzelme 1-3 hafta içinde olmuştur (Şekil 4.12).

Kolestaz gelişen hastaların kolistin öncesi ALT değeri ortalama 20,5 (3-329), kolistin sonrası ortalama 26,4 (1-220), total bilirübinin kolistin öncesi ortalama değeri 6,4 (0,3-16,4), kolistin sonrası ortalama değeri 5,4 (0,1-16,8), direkt bilirübinin kolistin öncesi ortalama değeri 0,89 (0,1-3,5), kolistin sonrası ortalama değeri 1,4 (0,1-10) olarak bulundu.



Şekil 4.12: Kolestaz gelişen hastaların direk bilirübin düzeylerinin günlere göre seyri

Hastaların 3'sinde tübülopati gelişti. Bu hastalarda poliüri, hipomagnezemi ve hipokalemi görüldü. Hastaların 2'sinde kolistin tedavisinin kesilmesi ile tübülopati düzeldi. Kalan 1 hasta çoklu organ yetmezliği nedeni ile eksitus oldu.

Eksternal ventriküler şanti olup BOS'ta A.baumannii üremesi olan 3 hastaya intraventriküler kolistin verildi. Bu hastaların hepsinde de klinik ve mikrobiyolojik iyileşme gözlemlendi.

Kolistin uygulama süresi boyunca hastalarda lokal etki, kızarıklık, döküntü, nörotoksisite görülmedi.

Doğum ağırlıklarına göre gruplandırıldığında böbrek yetmezliği gelişimi, kolestaz gelişimi, kolistin başlangıç günü, kolistin kullanım süresi, respiratuar destek süresi ve yatış süresi arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Son üç dekadda yenidoğan yoğun bakım koşullarının iyileşmesi, yaşam sınırlarının 23 haftaya kadar inmesi ve dolayısıyla çok daha riskli bebeklerin yaşatılması nedeni ile sepsis yeni doğan yoğun bakımların yükselen bir sorunu olarak karşımıza çıkmıştır. (1). Antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile MDR ajanların görülme sıklığı artmıştır. Dünyanın birçok yerinde MDR gram negatif bakteri kaynaklı neonatal sepsis bildirilmiştir. Bu dirençli suş ile ilgili sorunlar son yıllarda giderek artmaktadır. Buna bağlı olarak MDR gram negatif bakteri enfeksiyonları yenidoğanların mortalite ve morbiditesini arttıran majör risk faktörlerinden birisidir (3,108).

Gram negatif ajanlar özellikle MDR gram negatif bakteri enfeksiyonları uzun süre hospitalize olgularda genellikle erken ve geç ve çok geç sepsis etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır.(109). Çalışmamızda sepsisli bebeklerin %54,5'i erken neonatal sepsis, %43,8'i geç neonatal sepsis, %1,7'si çok geç neonatal sepsis olarak saptandı. Ülkemizdeki çalışmalarda erken neonatal sepsis görülme oranı %38-78 arasında değişmekle birlikte bazı çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde erken neonatal sepsis daha sık görülmüştür (110-112). Diğer ülkelerde erken neonatal sepsisin %9,8-85 arasında görüldüğü çalışmalar vardır (113-117).

Çalışmamız için taranan olgular içerisinde kolistin tedavisi alan 121 hastanın 30'unda (%24,8) kültürde üreme olmuştur. Literatürde ülkemizden de bildirilen kültür pozitifliği oranları farklılık göstermiştir. Bu oranlar %34-72 arasında bildirilmiştir. (110-112,114,118-120). Kültür pozitifliğinin çalışmamızda düşük olmasına yol açan sebepler kültür için alınan kan örneğinin yetersiz olmasıdır. Son yapılan çalışmalarda da benzer şekilde sepsisli hastaların ¼ 'ünde düşük sayıda koloni içeren bakteriyemi tespit edilmiştir. Negatif kültür çoğunlukla güvenilir değildir. (121). Çalışmamızdaki kültür pozitifliği oranı literatürle uyumludur.

Bazı çalışmalarda geç neonatal sepsisteki kültür pozitifliğinin çalışmamıza benzer şekilde olduğu, birkaç çalışmada ise erken neonatal sepsisteki kültür pozitifliğinin fazla olduğu görülmüştür (110,111,113,118,120). Bu çalışmamızda 30 kültür pozitifliğinin %40'ı erken sepsis ve %60'ı geç sepsisli olgularda saptanmıştır. Erken sepsisli olgulardaki düşük kan kültür pozitifliği maternal dönem antibiyotik kullanımı ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz (122).

Yenidoğan sepsisinin mortalitesi, erken neonatal sepsiste % 15-50 iken, geç neonatal sepsiste % 10-20'dir (42). Çalışmamızdan 39 eksitus olan olgunun 34'ü (%87,2) erken sepsiste ve 5'i (%12,8) geç sepsisteki olgulardır. Bizim çalışmamızdaki erken neonatal sepsisli vakaların %51,5'i, geç neonatal sepsisli vakaların %9,4'ü eksitus olmuştur. Sonuçlar erken neonatal sepsiste mortalitenin geç sepsise oranla daha yüksek olması açısından diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur (115,122). Ülkemizde nozokomiyal sepsisli yenidoğan hastalarda mortalite %24,9 (0-75) şeklinde farklı merklere göre çok değişkenlik göstermektedir (53).

Özellikle son yıllarda prematür doğumların artması ile prematüre enfeksiyonları daha sık görünür hale gelmiştir. Bu olgularda özellikle entübe kalma, santral kateterizasyon öyküsü gibi risk faktörleri söz konusudur (124). Gelişmiş ülkelerde <32 hafta pretermelerde invazif işlemlere maruziyet sonucu enfeksiyon insidansı %20 olarak bildirilmiştir (124-126). İtalya'daki bir YYBÜ'de yaptıkları 280 hastayı kapsayan çalışmada 32 haftadan küçük ve 1500 gramdan küçük olmanın, Japonya'daki 7 YYBÜ'deki 871 hastayı kapsayan çalışmada ise doğum ağırlığının 1500 gramın altında olmanın nozokomiyal enfeksiyon gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (51,127).

Gelişmekte olan ülkelerde insidans daha yüksektir (53). Ülkemizde bir YYBÜ'nde 6 yılı kapsayan 2832 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada düşük doğum ağırlığı ve prematüre olmanın nozokomiyal enfeksiyon gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (52). Bizim çalışmamızdaki hastaların hepsini prematüre, çoğunu çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gram) bebekler oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların ortalama gestasyonel yaşı 29,1 ±3,3 (23-36) hafta, ortalama doğum ağırlığı 1060 (410-3030) gramdı.

Nozokomiyal enfeksiyonunun gelişiminde en önemli risk faktörlerinden birisi de santral ven kateterizasyonudur (72,127). Brezilya'da yapılan 1443 yenidoğanı kapsayan çalışmada nozokomiyal enfeksiyon gelişen yenidoğanların % 87,6'sında kateter bulunurken, bu durum nozokomiyal enfeksiyon gelişimini yaklaşık 4 kat artırdığı gösterilmiştir(125). Danimarka'da yapılan prospektif bir çalışmada santral venöz kateter yenidoğanlarda nozokomiyal enfeksiyon için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (130). Bizim çalışmamızdaki yenidoğan hastalarının ise 85'ine (%70,2) santral venöz kateter yatışının ilk günü takılmıştı. Kolistin başlandığı sırada hepsinin santral venöz kateteri mevcuttu.

Nozokomiyal enfeksiyon ve pnömoni gelişimi açısından endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon önemli risk faktörüdür (128). Çalışmamızdaki vakaların 98'i (%80)'inde entübasyon öyküsü mevcuttu. Ortalama entübe kalma süresi 6 (0-80) gün iken toplam uygulanan respiratuar destek süresi ortalama 13 (0-100) gündü. Hastalarımızın hepsinin prematür olması nedeni ile büyük oranda akciğer sorunları bulunmaktadır ki; bu da ventilatör bağımlılığıyla yatış süresini uzatmakta, enfeksiyon riskini arttırmaktadır.

YYBÜ'lerinde en sık nozokomiyal enfeksiyon etkenleri gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda KNS'dir (115). Yale üniversitesinde 1989-2003 yıllarını içeren 939 yenidoğanı kapsayan bir çalışmada, nozokomiyal enfeksiyona neden olan etkenler sıklık sırasına göre KNS ve E.coli olarak saptandı (131). Çin'de 2007-2009 yılları arasında YYBÜ'de yaptıkları 6437 hastayı içeren çalışmada, nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak en sık üretilen patojen % 19,6 oranda Klebsiella türleri oldu (132). Türk Neonatoloji Derneği' nin 2010 yılında Türkiye' deki 16 YYBÜ'yü kapsayan çok merkezli çalışmasında ise, 16 merkezin 7'sinde Klebsiella türleri, 3'ünde KNS, 3'ünde Serratia ve 1 merkezde E.coli en sık üretilen patojen olarak bulunmuştur (53). Ülkemizde 25 yenidoğanı içeren bir çalışmada %33,3 Klebsiella pneumoniae, %28,5 Acinetobacter baumannii görülmüştür (133). Bizim çalışmamızda da gram negatif basil kaynaklı enfeksiyonu daha fazla görülmekle birlikte çalışma grubumuzda tüm kültür üremelerinde en fazla izole edilen mikroorganizma %50 oranında Acinetobacter baumannii idi.

Acinetobacter baumannii gibi MDR gram negatif nozokomiyal bakterilerin artması preterm infantlar dahil yoğun bakım hastalarında mortalite ve morbiditeyi arttıran büyük bir sorun haline gelmiştir. Son zamanlarda MDR gram negatif bakterilerin tedavisinde kullanılan yeni bir antimikrobiyal ilaç bulunmamıştır (134-135). Kolistin, 60 yıldan fazla süredir kullanılan, gram negatif bakterilere karşı güçlü aktivitesi olan ilk antibiyotiklerden biridir. Özellikle son iki dekada dünya genelinde MDR nozokomiyal gram negatif patojenlerin ortaya çıkması kurtarıcı tedavi olarak kolistin kullanımı artması ile sonuçlanmıştır (136,137).

Kolistinin etkinlik ve güvenilirliği konusunda yapılan çalışmalar erişkinlerde daha iyi tanımlanmış olup çocuklarda az sayıdadır. Çocukluk yaş grubunda kolistin sistemik kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar olgu serileri ve olgu sunumları şeklinde yayınlanmıştır. Falagas ve ark'ın (138) 2009'da kistik fibrozis olmayan çocuklarda MDR gram negatif enfeksiyonlarda intravenöz kolistin kullanımı ile ilgili literatür

derlemesinde 10 vaka serisi ve 15 olgu sunumu toplam 370 vakada kolistin kullanılmış, bunların 271'inin klinik bilgilerine ulaşılmış, 235' (%86,7) inde kür sağlanmış, %2,8 oranında nefrotoksisite gelişmiştir. Bu çalışma sonucunda intravenöz kolistin kullanımı çocuklarda etkin ve güvenilir bulunmuştur. Yedi vakadan oluşan intravenöz kolistin kullanılan Falagas ve ark.'ın (139) yaptığı çalışmada 5/7 vakada kür sağlanmış, kolistinle ilgili yan etki görülmemiş. İnhal kolistin kullanılan olgu serisinde 3'ü ventilatör ilişkili pnömoni, 2'si nozokomiyal pnömoni olan 5 vaka bildirilmiş. A.baumannı 3'ünde izole edilmiş, hastaların 4'ünde kür sağlanmış ve hiçbirinde kolistin ilişkili yan etki görülmemiş (140).

Ülkemizde Karlı ve ark.'ın (141) 2008-2013 yılları arasında çocuk yoğun bakımda kolistin tedavisi alan 31 hastada yaptıkları çalışmada 3 hastada nefrotoksisite geliştiğini ancak bu hastaların kolistinle eş zamanlı başka bir nefrotoksik etken daha aldığını bildirmişler. Törün ve ark.'ın (142) 2010'da ÇYBÜ'de izlenen intravenöz kolistin uygulanan 8 hastada yaptıkları çalışmada hiçbir hastada nefrotoksisite ve nörotoksisite gözlenmemiş, klinik cevap 7 hastada, mikrobiyolojik cevap tüm hastalarda alınmış. Florescu ve ark.'ın (143) geniş bir hasta ve kontrol grubu ile yaptıkları, kistik fibrozisi olmayan ventilatör ilişkili pnömonili hastalarda intravenöz ve inhaler kolistin kullanımının güvenilir ve etkili olabileceğini söylemişler, nefrotoksisite ve nörotoksisite saptamamışlardır. Karbuz ve ark.'ın (144) ÇYBÜ'de yaptıkları çalışmada, 29 kritik hastada kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu, bakteriyemi, ventriküloperitoneal şant enfeksiyonu, peritonit ve pnömoni nedeni ile kolistin kullanılmış olup %79 güçlü, %21 zayıf klinik cevap alınmıştır. Sadece 1 hastada nefrotoksisite bildirilmiş, o da çoklu organ yetmezliğine bağlanmış, nörotoksisite bildirilmemiş ve kolistin çoklu ilaç dirençli Gram (-) bakteri nozokomiyal enfeksiyonlarında iyi tolere edilen ve etkili bir ilaç olduğu söylenmiştir.

Yenidoğanlarda ve özellikle prematürelde oldukça kısıtlı sayıda çalışma literatürde yer almıştır. Jajoo ve ark.'ın (145) 2009' da 8'i preterm 18 yenidoğan olgusunda yaptıkları çalışmada pnömoni, menenjit, kan akımı enfeksiyonu ve ampiyem tedavisi için kolistin ortalama 13,1 (5-21) gün uygulanmıştır. Sadece 2 hastada serum kreatininde anlamlı yükselme görülmüş ancak her ikisinde de çoklu organ yetmezliği bulunmakta olup, bir tanesinde de netilmisin kullanımı olduğu belirtilmiş ve çoklu ilaç direnci olan Gram (-) enfeksiyonlarda hem preterm, hem ileri derecede düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar için IV kolistin kullanımının güvenli olabileceği öne sürülmüştür.

Alan ve ark.'ın (123) 21 pretermle yaptığı kolistinin etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren çalışmasında ortalama 28 (23-36) gestasyonel hafta ve 870 (620-2650) gram ağırlığında hastalar çalışmaya alınmış. Ortalama kolistin uygulanma süresi 9 (3-26) gün, uygulanan kolistin dozu 2,5-5 mg/kg/gün 3 doza bölünerek uygulanmış. Çalışmalarında kültür üremesi olan/olmayan 17/21 (%81) hastada klinik cevap görülürken, mikrobiyolojik temizlenme 9/13 (%69) oranında görülmüş. Hastaların %19'unda nefrotoksisite görülmüştür. Tedavi sırasında elektrolit replasmanı gerekmiş ve hipomagnezemi görülmüştür, bir hastada uzun süre kolistin kullanımına bağlı VEP (visuel evoked potential)'te uzama izlenmiştir. Hepatotoksisite ve diğer yan etkiler görülmemiş. Çalışmaların sonucunda kolistin kullanılan pretermelerde böbrek fonksiyonları ve elektrolitlerin yakın izlenmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda kolistin dozu Alan ve ark.'ın (123) çalışmasından farklı olarak 2,5-5 mg/kg/gün kullanılmış ancak 2 doza bölünmüştür. Bizim çalışmamızdaki tedavi etkinliği % 69,4 olup Alan ve ark.'ın (123) çalışmasına göre az bulunmuştur. Kolistin yarı ömrü, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri hakkında pretermelerde yapılan çalışma henüz yoktur. Farklı doz aralığı uygulanmasının tedavinin etkinliğindeki farklılığa neden olduğunu düşünmekteyiz.

Nefrotoksisite son yıllarda yapılan çalışmalarda %0-53,5 arasında bildirilmiştir (138,140,144-148,149). Literatürde intravenöz kolistinin pretermlerdeki etkileri ile ilgili yapılan sadece 1'i olgu sunumu, 3'si vaka serisinden oluşan 4 çalışma vardır (123,150-152)

Al-lawama ve ark.'ın (152) 18'i preterm 3'ü term, ortalama 33 hafta (26-39) ve 1700 gram (700-3600) olan, hepsinde A.baumannii kaynaklı geç sepsiste kolistin kullanmışlar. Ortalama 17 gün (10-21) kolistin kullanmışlar. Hastaların %9'u eksitus olmuş, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipokalemi görülmüş, nefrotoksisite izlenmemiş ancak kolistin sonrası eozinofil artışı izlenmiş ve MDR A.baumannii sepsisinde etkin ve güvenilir bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda kolistin başlangıç günü ortalama 3(1-51)'üncü gündü. Kolistin tedavi süresi ortalama 14 (2-26) gündü ve kolistin ortalama 2,5 mg/kg/gün 2 dozda uygulandı. Hastalarımızın 2 tanesinde kolistin dozu kültürde üremenin devam etmesi üzerine 5mg/kg/doz'a çıkılmış, bu hastalardan birinde kültür negatifleşip klinik ve mikrobiyolojik cevap alınırken diğer hasta eksitus olmuştur. Bazı çalışmalar kolistinin bu dozlarda etkinliğinin az olduğunu, hedef ilaç konsantrasyonuna ulaşmanın geciktiğini, öncesinde yükleme dozu gerektiğini savunmuşlardır (149). Bizim

çalışmamızda kolistin yükleme dozu kullanılmamıştır. Literatürde benzer şekilde yükleme dozu uygulamayan çalışmalar mevcuttur (123,145,150,152). Yükleme dozunun etkinliği için pretermler dahil yenidoğanlarda yapılan çaişma henüz yoktur. Farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızdaki 121 preterm bebekte kolistin sonrası 13 (%10,7)'ünde AKIN kriterlerine göre böbrek yetmezliği gelişmiştir. Kritere göre %8,3'ü Evre 1, %2,5'i Evre 2 olarak sınıflandı. Bunlardan 3 tanesinde böbrek fonksiyonları 7 gün içinde normale döndü. Yaşayan hastaların hepsinde bu yan etki geri dönüşümlüydü ve hiçbirine renal replasman tedavisi gerekmemiştir. Kalan 10 hasta multiorgan yetmezliği, ileri derecede düşük doğum ağırlığı, pulmoner kanama nedenleri ile eksitus olmuştur. Preterm bebeklerde böbreğin immatür fonksiyonu, klinik komorbid durumlar ve kullanılan diğer nefrotoksik ilaçlar böbrek yetmezliğine neden olabilir. Bu hastalara verilen diğer tedavilerin nefrotoksik olmamasına dikkat edilmelidir.

Kolistin tedavisi alan 3 hastada tübülopati gelişti. Bu hastalarda poliüri, hipomagnezemi, hipokalsemi ve hipokalemi görülmüştür. Bu hastaların ikisinin, kolistin kesildikten sonra tübülopatisi düzelmiştir. Diğer olgu tübülopati dirençli metabolik asidoz ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Bu olgu ileri derecede SGA olan bir olguydu. Kolistin ilişkili tübülopati literatürde daha önce bildirilmiştir. Ülkemizden, Çakır ve ark.'nın (151) da kolistin kullanımına bağlı kazanılmış bartter sendromu gelişen bir prematür bildirmişlerdir. Özellikle SGA olan olgularda kolistin daha dikkatli kullanımını gerektiğini düşünüyoruz.

Hastalarımızda kolistin tedavisi sonrası magnezyum değeri düşük izlenmiş olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Hipomagnezemi olan hastalara magnezyum replasmanı yapılmıştır. Alan ve ark.'nın (123) 2014'te 21 preterm bebeğe kolistin vererek yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde kolistin sonrası hipomagnezemi bulunmuştur.

Ülkemizde 2015 yılında YYBÜ ve ÇYBÜ'de kolistin kullanımı ile yapılan bir çalışmada 25 tane yenidoğan bebekte %23,8 Acinetobacter baumannii, %20'sinde Klebsiella pneumonia izole edilmiş, kolistin sonrası kreatinin ve AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış bulunmuştur ($p<0.05$) (133). Kreatinin ve AST'de artışın olduğu hastalarda bu değerlerin tedavi öncesinde de yüksek olduğu bulunmuş, sonuç olarak yenidoğanlarda kolistin kullanımının dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda güvenilir olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi en sık Acinetobacter baumannii izole edilmiş

ancak kolistin öncesi ve sonrası kreatinin ve karaciğer fonksiyonlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda kolistin öncesi ve sonrası BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, fosfor, beyaz küre, platelet, ALT değerlerinde anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Total bilirubin kolistin sonrası azalırken direk bilirubinde artış olmuştur. İstatistiksel olarak bu artış anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Tedavi öncei ve sonrası CRP ve prokalsitonin değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası bu değerler belirgin azalmış olup istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Akut faz reaktanlarında gerileme olması da tedaviye cevabı desteklemektedir. Ayrıca kolistin öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri arasında anlamlı istatistik fark bulunmuş, ancak tedavi sonrası hemoglobinin düşmesi kolistin yan etkisinden çok prematürelde tetkik için alınan kan örneğine bağlı iyatrojenik olabileceği düşünülmüştür. Yine hastalarımızda başlangıçta kalsiyum değeri daha düşük olup tedavi sonrasında anlamlı fark bulunmuştur. Bunun sebebi ise hastalarımızın hepsinin prematüriteye bağlı olması ve çoğunluğuna kalsiyum replasmanı yapılmış olmasıdır.

Hastalarımızın 10 (%8,2)'unda kolestaz gelişmiştir. Kolestaz gelişen hastalardan 6'sı sepsis ve multiorgan yetmezliğine bağlı eksitus olmuştur. Dört olguda kolistin kesilince düzelen kolestaz tespit edilmiştir. Bu hastalarda kolistin başlamadan önce de bakılan direk bilirubin düzeyleri hafif yüksek olsa da kullanım süresince daha da artmıştır. Literatürde kolistin kullanımı ve kolestaz bildirilen vaka yoktur. Kolistinin karaciğer enzimleri yüksekliği olan hastalarda izleminin yakın takip edilmesi gerektiği, kolestaza neden olabileceği ancak bunun da geri dönüşümlü olduğunu düşünmekteyiz.

Kolistinin kısa ve uzun dönem yan etkilerinden apne, konvülsiyon, parestezi, vertigo, konfüzyon, ataksi ve görsel sorunlar şeklinde nörotoksik etkileri vardır. (149) Bizim çalışmamızda nörotoksisite ile ilişkili semptomlar ve bulgular gözlenmemiştir. Ancak preterm bebekte bu bulguları tanımlamak zor olduğu için ve hastaların uzun dönem nörotoksiste açısından takibinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalardan farklı olarak kolistine bağlı gastrontestinal intolerans izlenmiştir. Evre 1A NEK olan 8 hastanın 3'ünde sadece gastrointestinal semptomlar olup kolistinin kesilmesi ile bulgular gerilemiştir. Diğer hastalardan 1'i evre 2A NEK olup medikal tedavi ile düzelmiştir. Kalan 2 hasta evre 2B ve 3B ise yaşamının ilerleyen günlerinde eksitus olmuştur.

Literatürde erişkinlerde kolistin kullanımı ile ilişkili lokal yan etki söz konusudur (105,106). Bizim çalışmamızda kolistin tedavisi sırasında hiçbir hastada lokal yan etki, kızarıklık, deri döküntüsü görülmemiştir.

Çalışmaya alınan eksternal ventriküler drenajı ve BOS'ta Acinetobacter baumannii üremesi olan 3 hastaya intravenöz kolistin ile eş zamanlı intraventriküler kolistin uygulanmıştır. Tedavi sırasında ve sonrasında komplikasyon görülmemiştir. Bu hastaların hepsinde mikrobiyolojik temizlenme ve klinik iyileşme izlenmiştir.

Acinetobacter baumannii gibi dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyon tedavisinde kolistin direnç gelişiminin önüne geçilmesi amacıyla tek başına kullanımından kaçınılması, kombinasyon tedavisinin tercih edilmesi önerilmektedir (153,154). Çalışmamızdaki tüm hastalarda kolistin öncesi veya beraberinde karbapenem glikopeptid başta olmak üzere geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mevcuttu.

Acinetobacter baumannii ile ilişkili neonatal sepsiste mortalite %13,9-83 arasında bildirilmiştir (155,156). Çelik ve ark.(157) MDR A.baumannii'ye bağlı %38'e varan mortalite bulmuşlardır ancak çalışmalarındaki 21 pretermden sadece 2'si inhale kolistin almıştır. Daha önceki çalışmalarda MDR gram negatif enfeksiyonlarda kolistin kullanımı sonucu klinik iyileşme %72-98 arasında görülmüş (123,138,150,158-160). Jajoo ve ark.(137) 8 pretermin olduğu çalışmada %76 klinik cevap almış, Alan ve ark.(123) %81 klinik iyileşme görmüştür. Bizim çalışmamızda da tedaviye cevap %69,4 idi. Acinetobacter baumannii üremesi kültürle tespit edilen 15 hastadan 6 (%40)'sı eksitus olmuştur. Bunlardan 5'inde mikrobiyolojik iyileşme gözlenemezken A.baumannii üremesi olan hastalardan 10 (%66,7)'unda mikrobiyolojik temizlenme gözlenmiştir. A.baumannii üremesi olup eksitus olan 6 hastadan 5'inde erken neonatal sepsis tespit edilmiş olup 4'ü %66,7 < 1000 gram pretermeldi. Çalışmamıza 3 günden az kolistin alan pretermeler de dahil edildi. Hastaların 15'i (%12,3) 3 günden az kolistin almış olup bu hastalar tedavilerinin 3.gününde eksitus olmuştur. Bu hastaların %62,5'in <1000 gram pretermeler oluşturmaktaydı. Mortalite oranının yüksek olmasında aşırı düşük doğum ağırlığı ve sistemik problemler dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Retrospektif bir çalışma olması ve kontrol grubunun olmaması çalışmamızın eksiklerindedir. Tedaviye cevabı etkileyen ve yan etkilere neden olan birçok faktörün bulunması kolistin etkisini değerlendirmeyi zorlaştırmıştır. Biz bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitemizin prematürelde özellikle gram negatif sepsisin tedavisinde kolistin kullanımını geriye dönük inceledik, kolistin prematüreldeki etkilerini, yan etkiler ve tedaviye cevabı bildirdik.

Sonuç olarak nozokomiyal enfeksiyonlar, YYBÜ'deki hastaların özellikle prematür bebeklerin morbidite ve mortalitesini arttıran, hastanede yatış süresini uzatan önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. MDR gram negatif bakterilerin, özellikle de *A.baumannii*'nin düşük doğum ağırlıklı pretermelerde sepsis nedeni olabileceğini görmekteyiz. Kolistin, çoklu antibiyotik dirençli enterik bakteri, panresistant *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının ardından parenteral kullanımı zorunlu olarak tekrar artış göstermiştir (10). Çalışmamız YYBÜ'nde özellikle *Acinetobacter baumannii*'nin neden olduğu nozokomiyal etkenlere bağlı şüpheli ya da kesin sepsiste kolistinin etkisinin ve güvenilirliğinin, tedavi sırasında gelişen yan etkilerinin değerlendirildiği preterm bebeklerde yapılan en geniş çalışmadır. Çalışmamız gösterdi ki preterm bebeklerin nozokomiyal sepsisinde kolistin kullanımı kabul edilebilir yan etkileriyle güvenilir olabileceğini düşünüyoruz. Kolistin ayrıca pretermelerde intraventriküler uygulaması da etkin ve güvenilir bulunmuştur. Tedaviye cevap alınamayan ve eksitusla sonuçlanan vakalar ise altta yatan komorbid sorunları olan çok düşük doğum ağırlıklı ve aşırı immatür (<1000 gram) bebeklerdir.

Kolistin kullanımı sırasında preterm bebeklerde reversibl karaciğer ve böbrek yan etkileri açısından yakın takip gerektiği, gastrointestinal intolerans ile tübülöpati yönünden dikkatli olunması ve hipomagnezemi açısından takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Mayıs 2014-Kasım 2015 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan ve kolistin tedavisi alan 121prematür hastanın demografik, klinik özellikleri, kolistin öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri, kültürlerden izole edilen mikroorganizmalar retrospektif olarak değerlendirildi.

2. Çalışmaya alınan hastaların 54 (%44,6)'ü kız, 67 (%55,4)'si erkekti. Hastaların ortalama gestasyonel haftası $29,1 \pm 3.3(23-36)$ hafta, doğum ağırlıkları ortalama 1060 (410-3030) gram, 37 (%30,6)'si SGA, 84 (69,4)'ü AGA idi. Kolistin başlangıç günü ortalama 3 (1-51)'inci gündü. Kolistin tedavi süresi ortalama 14 (2-26) gündü. Hastaların hastanede yatış süresi ortalama 33 (2-126) gündü.

3. Hastaların 30 (%24,8)'unda üreme saptanırken en sık izole edilen mikroorganizma 15 (%12,3) hastada *Acinetobacter baumannii* iken tüm üremelerin %50'sini oluşturmaktadır.

4. Çalışmaya alınan 121 hastanın 82'si (%67,9) yaşarken 39'u (%32,1) eksitus olmuştur. 750 gram altı bebeklerin %71,4'ü eksitus olurken, *Acinetobacter baumannii* üreyen hastaların %40'ı eksitus olmuştur. Bu hastaların (4/6) %66,7'si <1000 gram pretermeleri oluşturuyordu.

5. Kültür pozitifliğine bakılmaksızın klinik iyileşme %69,4 idi. *A.baumannii* üremesi olan 15 hastadan 10 (%66,7)'u mikrobiyolojik olarak temizlenmişti. Kalan 5 hasta tedaviye cevap alamadan ex olmuştur.

6. En sık gözlenen yan etki nefrotoksisite görülmüştür. Hastaların 13'ünde (%10,7) böbrek yetmezliği gelişmiştir. Bu hastaların 3'ü (%23,1) yaşarken 10'u (%76,9) eksitus olmuştur. Yaşayan hastaların böbrek fonksiyoları normale 7 gün içerisinde dönmüştür

7. Tedavi sürecinde hastaların 11'inde (%9,1) gastrointestinal sistem intoleransı gelişmiştir. 4'ünde kolistin kesilmesi ile bu bulgular düzelmiştir.

8. Kolistin öncesi ve kolistin sonrası BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, fosfor, beyaz küre, platelet ve ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Magnezyum değeri kolistin öncesi ortalama $1,975 \pm 0,4214$ iken kolistin sonrası $1,835 \pm 0,4281$, total bilirubin, direk bilirubin, hemoglobin, magnezyum, CRP ve prokalsitonin değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$).

9. Hastaların 10 (%8,2)'sinde kolestaz gelişmiş olup 3 hastada kolistin kesildikten sonra düzelme olmuştur.

10. Hastaların 3'sinde tübülopati gelişti. Bu hastalarda poliüri, hipomagnezemi, hipokalemi görülmüştür. Hastaların 2'sinde kolistin tedavisinin kesilmesi ile tübülopati düzeldi. Kalan 1 hasta çoklu organ yetmezliği nedeni ile eksitus oldu.

11. Eksternal ventriküler şanti olup BOS'ta A.baumannii üremesi olan 3 hastaya intraventriküler kolistin verildi. Bu hastaların hepsinde de klinik ve mikrobiyolojik iyileşme gözlemiştir.

12. Kolistin uygulama süresi boyunca hastalarda lokal etki, kızarıklık, döküntü, nörotoksisite görülmemiştir.

13. Doğum ağırlıklarına göre gruplandırıldığında böbrek yetmezliği gelişimi, kolestaz gelişimi, kolistin başlangıç günü, kolistin kullanım süresi, respiratuar destek süresi ve yatış süresi arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak, preterm bebeklerin nozokomiyal sepsisinde kolistin kullanımının kabul edilebilir yan etkileriyle güvenilir olabileceğini düşünüyoruz. Kolistin kullanımı sırasında preterm bebeklerde reversibl karaciğer ve böbrek yan etkileri açısından yakın takip gerektiği, gastrointestinal intolerans ile tübülopati yönünden dikkatli olunması ve hipomagnezemi açısından takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Tedaviye cevap alınamayan ve eksitusla sonuçlanan vakalar ise altta yatan komorbid sorunları olan çok düşük doğum ağırlıklı bebekler olması nedeni ile bu hastalarda kolistin etkilerinin değerlendirilmesinin zor olduğunu ve bu etkilerin belirlenebilmesi için pretermelerde farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinin gösterileceği prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatric Clinics of North America*, 60(2), (2013); 367-389.
2. Al-lawama, M. Neonatal Gram-negative Sepsis in a Tertiary Hospital in Jordan: When Fever Means Multidrug Resistance. *Pediat Therapeut* 4.212 (2014): 2161-0665.
3. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (Suppl 1): S11-23.
4. Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jarkowski A, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics and dosing. *Pharmacotherapy* 2010;30:1279-91.
5. Behrman RE, Kliegman R, Jenson H. Prematurity and Intrauterine Growth Restriction. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th editon W.B. Saunders Company. 2011; 555-564. 68.
6. Yurdakök M. Respiratuar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Tunçbilek E,Çevik N(ed).Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuar Distres Özel Sayısı.1991; 12:299-370.
7. Heron M, Sutton PD, Xu J, Ventura SJ, Strobino DM, Guyer B. Annual study of vital statistics: 2007. *Pediatrics* 2010; 125:4-15.
8. Prematüre ve Sorunlarına Genel Bakış. Hayata Prematüre Başlayanlar.(Ed.Okumuş N.). 2012; 1:13-20.
9. Türkiye’de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite -2004. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.(Ed.Yurdakök M.), Türk Neonatoloji Derneği. 2005; 12:10-14.
10. Türkiye’de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite -2010. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.(Ed.Yurdakök M.), Türk Neonatoloji Derneği. 2012; 24:60-61.
11. Ward RM, Beachy JC. Neonatal Complications Following Preterm Birth. *BJOG* 2003; 110-120.
12. Hathaway, Jessie R. Groothuis Prematüre Baby: CURRENT Diagnosis & Treatment:Pediatrics, 19th Edition:71-85.
13. Halliday HL. Respiratory Distres Syndrome. In:Neonatal Respiratory Disorders. 2nd Ed. Greenough A, Milner AD,(Eds). Arnold, The Hodder Headline Group, London, 2003; 247-271.

14. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Türkiye’de yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde mortalite 2005. 2006; 4:10-14.
15. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM. GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. BMC Pregnancy Childbirth 2010 Feb;10 Suppl 1:S2.
16. Can G, İnce Z. Preterm yenidoğanlar. İntrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik, Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) Pediatri 1’de. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi; 2010:367-85.
17. Duman N. Respiratuvar distres sendromu. Tekinalp G, Can G (bölüm Editörleri). Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (Editörler). Temel Pediatri’de. Ankara: Güneş Kitabevi; 2010:471-73.
18. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD et al. Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine, European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. J Perinat Med 2007;35(3):175-86.
19. Sarıcı Ü. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:60-7.
20. Yiğit Ş. Respiratuvar distres sendromu. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji’de. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004:439-43.
21. Gürkan B. Patent Duktus Arteriosus. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji’de. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004:512-6.
22. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID and the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-Month outcome. Pediatrics 2009;123(2):674–81.
23. Onel MY, Yurttutan S, Erdev O, Uras N, Altug N, Oguz SS. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. J Pediatr. 2014;164(3):510-4.
24. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. Pediatr Clin North Am 1996;43:409-32.
25. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. N Engl J Med 2008;358:1700-11.
26. Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. Acta Paediatr Suppl 2005;94(449):100-5.

27. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;115(1):1-4.
28. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of Surgery* 1978;187(1):1-7.
29. Dağoğlu T. Prematürite. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji*"de. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004:123-29.
30. Çoban A. İntrakranial kanamalar. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji*"de. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004:738-51.
31. Papile LA, Munsick BG. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983;103(2):273-7.
32. Wechsler SB, Wernovsky G. Cardiac Disorders. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (Eds). *Manual of neonatal care*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008:388-435.
33. Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda Solunum Sorunları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediyatri*"de. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010:425-50.
34. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1723-9.
35. Tansuğ N. Kronik akciğer hastalığı. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji*"de. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004:495-99.
36. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME et al. Vascular endothelial growth factor in eye diseases. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(4):331-71.
37. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-99.
38. Alpay F. Sarılık. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji*"de. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004:560-78.
39. Çoban A. Yenidoğanda hematolojik bozukluklar. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediyatri*"de. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010:491-504.
40. Acunaş B. Eritrosit Hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji*"de. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004:581-601.

41. Chan SW, Garcia-Prats JA, Wolfsdorf JI, Kim MS. Neonatal hypoglycemia. 2013. <http://www.uptodate.com>.
42. Edwards MS, Baker CJ: Sepsis in the newborn. In: Greshan AA, Hotez PJ, Katz SL, eds: Krugman's Infectious Diseases of Children 11 th ed. Philadelphia: Mosby; 2004.pp. 545-561.
43. Satar M, Arısoy AE. Yenidoğan enfeksiyonları tedavi ve izlem rehberi. Türk neonatoloji derneği. 2014. <http://www.neonatology.org.tr/images/stories/files/makaleler/2015/Enfeksiyon.pdf>
Erişim tarihi 02.05.2016
44. Rosenthal VD, Maki DG, Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities American Journal of Infection Control 2008; 36: 1-12.
45. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. American Journal of Infection Control 2008; 36: 309-332.
46. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. American Journal of Infection Control 1988; 16: 128-140.
47. Ovalı F. Nozokomial enfeksiyonlar. In: Ovalı F eds. Yenidoğan Enfeksiyonları. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006: 393-409.
48. Romanelli RM, Anchieta LM, Mourão MV, Campos FA, Loyola FC, Jesus LA, et al. Notification of healthcare associated infections based on international criteria performed in a reference neonatal progressive care unit in Belo Horizonte, MG. Rev Bras Epidemiol. 2013;16(1):77-86.
49. 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. The Journal of hospital infection 2001; 47: 223-229.
50. Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gastmeier P. Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. J Hosp Infect. 2008; 68(3):214-21.
51. Babazono A, Kitajima H, Nishimaki S, Nakamura T, Shiga S, Hayakawa M, et al. Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by the Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS). Acta Medica Okayama 2008; 62: 261-268.
52. Yapıcıoğlu H, Satar M, Ozcan K, Narlı N, Ozlu F, Sertdemir Y, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care

unit from southern part of Turkey. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2010; 46: 337-342.

53. Turkish Neonatal Society, Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2010; 52: 50-57.

54. Borghesi A, Stronati M. Strategies for the prevention of hospital acquired infections in the neonatal intensive care unit. *The Journal of Hospital Infection* 2008; 68: 293-300.

55. 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. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2003; 22: 599-609.

56. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A and INICC members. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *American Journal of Infection Control* 2012; 40: 396-407.

57. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *American Journal of Infection Control* 2009;37(10):783-805.

58. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 National and State Healthcare-Associated Infections Progress Report. Published March, 2016. Available at www.cdc.gov/hai/progress-report/index.html.

59. Bolat F, Uslu S, Bolat G, Comert S, Can E, Bulbul A. Healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Turkey. *Indian pediatrics*. 2012; 49(12), 951-957.

60. Polin RA, Denson S, Brady MT, the Committee on fetus and the Committee on Infectious Diseases. Epidemiology and Diagnosis of Health Care-Associated Infections in the NICU. *Pediatrics* 2012; 129: 1104-1109.

61. Hooven TA, Polin RA. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. *Early human development*. 2014; 90, S4-S6.

62. Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Archives of disease in childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2006; 91: 72-74.

63. Kılıç A. Yenidoğan yoğun bakımdaki nozokomiyal enfeksiyonların uluslararası standartlarla izleminin değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tez, Ankara, 2012.
64. Ovalı F. Yenidoğan İmmünolojisi. In Ovalı F eds. Yenidoğan Enfeksiyonları. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006: 27-68.
65. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garret DO, Sohn AH, Levine GL, Siegel JD, et al. Pediatric Prevention Network. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *The Journal of Pediatrics* 2002; 140: 432-438.
66. Ustagelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Mutlu G, imir T (editörler). Ankara, Güneş Kitabevi, 1999:734-735.
67. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G, Kıraklı C. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyalılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri, *ANKEM Derg* 2010;24(1):12-9.
68. Yalçın AN. Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımı ve direnç sorununa genel bakış, *ANKEM Derg* 2009;23(Ek 2):136-42.
69. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 2005; 365: 1175-1188.
70. Couto RC, Carvalho EAA, Pedrosa TMG, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *American Journal of Infection Control* 2007;35:183-189
71. Donn SM, Sinha SK. Assisted ventilation and its complications. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant (Vol.2)*. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby; 2011: 1116-1140.
72. Polin RA, Saiman L. Nosocomial Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Infectious diseases* 2003; 4: 81-89.
73. World Health Organization 2014. Antimicrobia resistance: global report on surveillance. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1 Erişim tarihi: 03.05.2016
74. Cipolla D, Giuffre M, Mammina C, Corsello G. Prevention of nosocomial infections and surveillance of emerging resistances in NICU. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2011; 24: 23-26.

75. 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. *American Journal of Infection Control* 2001; 29: 133-138.
76. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006 ; 43: S 43-48.
77. Çiftçi İH, Aşık G. *Acinetobacter baumannii*'nin antibiyotik direnç mekanizmaları. *ANKEM Derg* 2011; 25(3)196-207.
78. Vahapoğlu H, Budak F, Kasap M, Gacar G, Torol S, Karadenizli A, et al. High prevalence of OXA-51-type class D β -lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of *Acinetobacter* spp. co-existence with OXA-58 in multiple centres. *J Antimicrob Chemother* 2006;58: 537-542.
79. Kolaylı F, Gacar G, Karadenizli A, Sanic A, Vanaboglu H and The Study Group. PER-1 is still widespread in Turkish hospitals among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *FEMS Microbial Letters* 2005;249:241-245.
80. Yoon J, Urban C, Terzian C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(3): 753-7.
81. Huang YC, Su LH, Wu TL, Leu HS, Hsieh WS, Chang TM, et al. Outbreak of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a neonatal intensive care unit: clinical implications and genotyping analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(12): 1105-9.
82. Simhon A, Rahav G, Shazberg G, Block C, Bercovier H, Shapiro M. *Acinetobacter baumannii* at a tertiary-care teaching hospital in Jerusalem, Israel. *J Clin Microbiol* 2001; 39(1): 389-91.
83. Boisson, M, Gregoire, N., Couet, W., & Mimos, O. Colistin in critically ill patients. *Minerva Anestesiologica* 2013;79:200-208.
84. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infectious Diseases* 2015;15:225-34.
85. Li J, Nation RL, Coulthard K, In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolate from patients with cystic fibrosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009;53:4907-10.
86. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Colistin therapy for microbiologically documented

- multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients, *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(2):194-198.<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.005> PMID:20006471.
87. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies, *Crit Care* 2006;10(1):R27. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3995> PMID:16507149 PMCID:1550802.
88. Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, Falagas ME. Polymyxin B similarities to and differences from colistin (polymyxin E), *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(6):811-821.<http://dx.doi.org/10.1586/14787210.5.5.811> PMID:17914915.
89. Martis N, Leroy S, Blanc V. Colistin in multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* blood-stream infections: a narrative review for the clinician. *J Infect* 2014;69:1-12
90. Bergen, PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, Zhao M, Lee HJ, Nation RL et al. *Diagnosis Microbiology and Infectious Disease* 2012;74: 213-223.
91. Sümer Ş, Dikici N. Kolistin. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9(4):182-187.
92. Bergen PJ, Li J, Nation RL. Dosing of colistin-back to basic PK/PD. *Current Opinion in Pharmacology* 2011;11:464-469.
93. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1206-15.
94. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2010, 40th ed. Antimicrobial Therapy Inc., Sperryville, USA.
95. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36:1111-8.
96. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(6):504-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.004> PMID:16280245.
97. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin,

BMC Infect Dis 2005;5(1):1. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-5-1> PMid:15642116
PMCID:547910.

98. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T. et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system, *Clin Infect Dis* 2011;53(9):879-84.

99. Kim J, Lee KH, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity, *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(5):434-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.06.028> PMid:19726164.

100. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity, *J Infect* 2011;62(2):187-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2010.11.013> PMid:21129401.

101. Ko H, Jeon M, Choo E, Choo EJ, Lee E J, Kim TH, Jun JB, et al. Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin, *Nephron Clin Pract* 2011;117(3):c284-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000320746> PMid:20847571

102. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic, *Clin Microbiol Infect* 2012;18(1):18-29. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03734.x> PMid:22168320.

103. Fekety FR Jr, Norman PS, Cluff LE: The treatment of gram-negative bacillary infections with colistin. The toxicity and efficacy of large doses in forty-eight patients. *Ann Intern Med* 1962, 57:214-229.

104. Leong KW, Ong S, Chee HL, Lee W, Kwa AL. Hypersensitivity pneumonitis due to high-dose colistin aerosol therapy, *Int J Infect Dis* 2010;14(11):e1018-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.08.001> PMid:20947404.

105. Olesen S, Madsen PO: Intravenous administration of sodium colistimethate in urinary tract infections. *Curr Ther Res Clin Exp* 1967, 9:283-287.

106. Sasaki S, Mitsuhashi Y, Kondo S: Contact dermatitis due to sodium colistimethate. *J Dermatol* 1998, 25:415-417.

107. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock D. G et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.

108. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics*. 2014;133(2):e322-9.

- 109 Mc Grath EJ, Chopra T, Abdel-Haq N, Preney K, Koo W, Asmar BI, et al. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a neonatal intensive care unit: investigation and control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;18:34e41
110. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D, İçağasıoğlu D, Gültekin A, Toksoy HB, ve ark. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27(2): 63-8
111. Aygün C, Oran O, Portakal O. Yenidoğanlarda Prokalsitonin düzeyleri ve sepsis tanısındaki yeri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 83-9
112. Çelik T, Portakal O, Yiğit Ş, Haşçelik G, Korkmaz A, Yurdakök M. Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics International* 2016; 58, 119–125.
113. Kabwe M, Tembo J, Chilukutu L, Chilufya M, Ngulube F, Lukwesa C, et al. Antibiotic Resistance and Risk Factors for Neonatal Sepsis in a Large Referral Center in Zambia. *Pediatr Infect Dis J.* 2016.
114. Chapagain RH, Acharya R, Shrestha N, Giri BR, Bagale BB, Kayastha M. Bacteriological Profile of Neonatal Sepsis in Neonatal Intermediate Care Unit of Central Paediatric Referral Hospital in Nepal. *J Nepal Health Res Counc.* 2015 Sep;13(31):205-8.
115. Lee SM, Chang M, Kim K-S. Blood Culture Proven Early Onset Sepsis and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. *J Korean Med Sci* 2015; 30: S67-74.
116. Shehab El-Din EM, El-Sokkary MM, Bassiouny MR, Hassan R. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Implicated Pathogens: A Study from Egypt. *Biomed Res Int.* 2015 (2015).
117. Boo NY, Cheah IG. Factors associated with inter-institutional variations in sepsis rates of very-low-birth-weight infants in 34 Malaysian neonatal intensive care units. *Singapore Med J.* 2016 Mar;57(3):144-52.
118. Kara H, Ertuğrul S, Gündoğuş N, Akpolat N, Özmen Ö. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki kültür ile kanıtlanmış sepsisli hastaların değerlendirilmesi. *Dicle tıp dergisi* 2015; 42 (3): 355-360.

119. Meral C, Karademir F, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Tunç T, Kul M, ve ark. Neonatal Sepsis Olgularının ve Etkenlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin 2009; 8 (4): 329-332.
120. Perk Y. Yenidoğan Sepsisinde Antibiyotik Direncinin Altı (2002-2007) Yıllık Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deneyimi. Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi: İstanbul, 2010.
121. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. 2007. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. Pediatrics 119:891– 896. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-0440>.
122. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease revised guidelines from the CDC. MMWR. 2002;51(RR-11):1–12.
123. Alan S, Yıldız D, Erdeve O, Çakır U, Kahvecioğlu D, Okulu E, Ates C, Atasay B, Arsan S. Efficacy and safety of intravenous colistin in preterm infants with nosocomial sepsis caused by Acinetobacter baumannii. American journal of perinatology. 2014 Dec [PMID: 24584997].
124. Samanta S, Farrer K, Breathnach A, Heath PT. Risk factors for late onset gram-negative infections: a case-control study. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 2011;96(1):F15–8. [PUBMED: 20538712].
125. Berrington JE, Hearn RI, Bythell M, Wright C, Embleton ND. Deaths in preterm infants: changing pathology over 2 decades. The Journal of Pediatrics 2012;160:49–53.e1. [PUBMED: 21868028].
126. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 2011;96(1):F9–F14. [PUBMED: 20876594].
127. Auriti C, Maccallini A, Di Liso G, Di Ciommo V, Ronchetti MP. Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive-care unit. The Journal of Hospital Infection 2003; 53: 25-30.
128. Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Safdar N. The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units in 3 hospitals in Argentina: a prospective, matched analysis. American Journal of Infection Control 2005;33:157-161.

129. Brito DVD, Brito CS, Resende DS, O M, Abdallah VOS, Filho PPG. Nosocomial infections in a Brazilian neonatal intensive care unit: a 4-year surveillance study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2010; 43(6): 633-637.
130. Olsen AL, Reinholdt J, Jensen AM, Andersen LP, Jensen ET. Nosocomial infection in a Danish Neonatal Intensive Care Unit: a prospective study. *Acta Pædiatrica* 2009; ISSN 0803–5253.
131. Bizzaro M, Raskind C, Baltimore R, Gallagher P. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003 *Journal of Pediatrics* 2005; 116: 595-602.
132. Mai JY, Dong L, Lin ZL, Chen SQ. Investigation and analysis of nosocomial infection in neonates. *Zhonghua Er Ke Za Zhi. Chineses Journal of Pediatrics* 2011; 49: 915-920.
133. Özer E.P. Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde kolistin (colistimethate) kullanımı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2015.
134. Isturiz R. Global resistance trends and the potential impact on empirical therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl 4): S201–S206.
135. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y; ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrugresistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(3):813–821.
136. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22(6):535–543.
137. Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, Jódar R. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(1):39–47.
138. Falagas, ME, Vouloumanou, EK. & Rafailidis, PI. Systemic colistin use in children without cystic fibrosis: a systematic review of the literature. *International journal of antimicrobial agents*, 2009;33(6), 503-e1.
139. Falagas ME, Sideri G, Vouloumanou EK, Papadatos JH, Kafetzis DA. Intravenous colistimethate (colistin) use in critically ill children without cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(2):123–127.
140. Falagas ME, Siempos II, Rafailidis PI, Korbila IP, Ioannidou E, Michalopoulos A. Inhaled colistin as monotherapy for multidrug-resistant gram (–) nosocomial pneumonia: a case series, *Respir Med* 2009;103(5):707-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.11.018> PMID:19118994.

141. Karlı A, Paksu MS, Karadağ A, Belet N, Paksu Ş, Güney AK, et al. Colistin use in pediatric intensive care unit for severe nosocomial infections: experience of an university hospital. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013; 12: 32. Published online 2013 Nov 7. doi:10.1186/1476-0711-12-32 PMID: PMC3827824.
142. Törün SH, Aktürk H, Çalışkan B, Demirkol D, Somer A, Salman N. Pediatrik hastalarda kolistin kullanımı, *ANKEM Derg* 2011;25(Ek 1).
143. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Cezarina M, Fey PD, Kalil AC. What Is the Efficacy and Safety of Colistin for the Treatment of Ventilator Associated Pneumonia? A Systematic Review and Meta-Regression. *Clin Infect Dis*. (2012) 54 (5): 670-680.
144. Karbuz A, Özdemir H, Yaman H, Kocabaş BA, Ödek Ç, Güriz H, et al. The use of colistin in critically ill children in a pediatric intensive care unit. *The Pediatric infectious disease journal*, 2014, 33.1: e19-e24.
145. Jajoo M, Kumar V, Jain M, Kumari S, Manchanda V. Intravenous colistin administration in neonates, *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Mar;30(3):218-21.
146. Gounden R, Bamford C, van Zyl-Smit R, Cohen K, Maartens G. Safety and effectiveness of colistin compared with tobramycin for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *BMC Infect Dis* 2009;9:26.
147. Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(3):297–300.
148. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10(1):R27.
149. Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, Troubleyn J, Honoré PM. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):14.
150. Iosifidis E, Antachopoulos C, Ioannidou M, Mitroudi M, Sdougka M, Drossou-Agacidou V et al. Colistin administration to pediatric and neonatal patients. *Eur J Pediatr* 2010;169(7):867–874.
151. Cakir U, Alan S, Zeybek C, Erdeve, O, Atasay, B, Yalcinkaya, F, et al. Acquired bartter-like syndrome associated with colistin use in a preterm infant. *Ren Fail* 2013; 35(3):411–413.

152. Al-Lawama M, Aljbour H, Tanash A, Badran E. Intravenous Colistin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter* in neonates. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, . (2016). 15(1), 1.
153. Falagas ME, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* pneumonia, *J Cyst Fibros* 2005;4(2):149-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2005.02.003> PMID:15886070.
154. Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsouko A, Alamano I, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant gram-negative bacilli in critically ill patients, *Crit Care* 2003;7(5):78-83. <http://dx.doi.org/10.1186/cc2358>.
155. Al Jarousha AM, El Jadba AH, Al Afifi AS, El Qouqa IA. Nosocomial multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the neonatal intensive care unit in Gaza City, Palestine. *Int J Infect Dis* 2009; 13(5): 623-8.
156. Von Dolinger de Brito D, Oliveira EJ, Abdallah VO, da Costa Darini AL, Filho PP. An outbreak of *Acinetobacter baumannii* septicemia in a neonatal intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2005; 9(4): 301-9.
157. Celik IH, Demirel G, Tatar AH, Sayga S, Canpolat FE, Uras N, et al. *Acinetobacter baumannii*: an important pathogen with multidrug resistance in newborns [in Turkish]. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(4):716–722.
158. Celebi S, Hacımustafaoglu M, Koksall N, Ozkan H, Cetinkaya M. Colistimethate sodium therapy for multidrug-resistant isolates in pediatric patients. *Pediatr Int* 2010;52(3):410–414
159. Rosanova M, Epelbaum C, Noman A, Villasboas M, Alvarez V, Berberian G, et al. Use of colistin in a pediatric burn unit in Argentina. *J Burn Care Res* 2009;30(4): 612–615
160. Kapoor K, Jajoo M, Dubliss S, Dabas V, Gupta S, Manchanda V. Intravenous colistin for multidrug-resistant gram-negative infections in critically ill pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14(6):e268–e272.

TABLULAR

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Preterm doğumun önlenbilir nedenleri	3
Tablo 2.2. Nekrotizan enterokolit Bell evrelemesi	7
Tablo 2.3. Papile'in İntraventriküler kanama evrelemesi.....	8
Tablo 2.4. Bronkopulmoner displazi tanı kriterleri	9
Tablo 2.5. Yenidoğanda yatan hastalarda enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri.....	14
Tablo 2.6. Yenidoğanda enfeksiyona yatkınlık oluşturan immün sistem eksiklikleri..	15
Tablo 2.7. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlar ve patojenleri	18
Tablo 2.8. Kolistin etki spektrumu	23
Tablo 3.1 Akın Kriterleri	29
Tablo 4.1. IV Kolistin tedavisi alan yenidoğan yoğun bakım ünitesi hastalarının demografik ve klinik özellikleri	30
Tablo 4.2. Doğum ağırlıklarına göre ventilatörde kalış süresi.....	32
Tablo 4.3. Kolistin başlangıç günü ve toplam uygulanan sürenin ağırlıklara göre dağılımı	32
Tablo 4.4. IV Kolistin tedavisi alan hastalarının kültür üremeleri	34
Tablo 4.5. Kolistin öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri.....	39

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Polimiksinlerin yapısı. polimiksin B(A), CMS (kolistimetat sodyum)(B)...	21
Şekil 2.2. Bakteri membranında kolistinin aktivitesi.....	22
Şekil 4.1. Hastaları doğum ağırlıklarını dağılımı.....	31
Şekil 4.2. Hastaların doğum ağırlıklarına göre gruplandırılması.....	31
Şekil 4.3. Kültürde üreme yerine göre dağılım.....	34
Şekil 4.4. Kültürde üreyen mikroorganizmalar	34
Şekil 4.5. Kültürde üreyen mikroorganizmaların erken ve geç neonatal sepsise göre oranları	34
Şekil 4.6. Cinsiyete göre ölüm oranları	35
Şekil 4.7. Ağırlık ve ölüm oranları	36
Şekil 4.8. Böbrek yetmezliği gelişen hastaların oranı.....	37
Şekil 4.9. Böbrek yetmezliği düzelen hastalarda kreatinin günler içindeki seyri	38
Şekil 4.10. Tedavi sonrası böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastaların kreatinin düzeylerinin dağılımı	38
Şekil 4.11. Erken, geç ve çok geç neonatal sepsiste ölüm oranları	40
Şekil 4.12. Kolestaz gelişen hastaların direk bilirübin düzeylerinin günlere göre seyri	41