

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YENİDOĞAN VE ÇOCUK YOĞUN BAKIM
ÜNİTELERİNDE KOLİSTİN (COLİSTİMETHATE)
KULLANIMI**

Dr. Emine Pınar ÖZER

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2015**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YENİDOĞAN VE ÇOCUK YOĞUN BAKIM
ÜNİTELERİNDE KOLİSTİN (COLİSTİMETHATE)
KULLANIMI**

Dr. Emine Pınar ÖZER

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr. A. Neslihan TEKİN**

**ESKİŞEHİR
2015**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Emine Pınar ÖZER'e ait "Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde Kolistin (Colistimethate) kullanımı" adlı tez çalışması jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: ... / .. / 2015

Jüri Başkanı Prof. Dr. Ayşe Neslihan TEKİN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Metehan ÖZEN
Acıbadem Üniversitesi Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun Tarih
ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana değerli bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm hocalarıma, tezimin gerçekleşmesinde bana destek veren tez danışmanım hocam Prof. Dr. Ayşe Neslihan TEKİN' e teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen ve değerli katkıları olan Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ' ye teşekkür ederim.

ÖZET

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. Yoğun bakım ünitelerinde son yıllarda enterik bakteri, panresistant *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* infeksiyonlarının insidansının artmasıyla birlikte eski bir Polimiksin grubu antibiyotik olan ve nefrotoksik yan etkisi olan kolistin tekrar kullanıma girmiştir. Bu çalışmada Ocak 2011-Mart 2014 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde kolistin tedavisi alan hastaların retrospektif olarak demografik özelliklerini, kolistin etkinliğini ve olası yan etkilerini belirlemeyi amaçladık. Kolistin kullanılan 25 yenidoğan (ortalama gestasyonel yaş $31,4 \pm 4,7$ hafta), 50 çocuk hastanın (ortalama yaş $55,2 \pm 54,1$ ay) kolistin öncesi ve sonrası 7. güne ait CBC, CRP, elektrolitler (Na, K, Ca), BUN, kreatinin, ALT, AST değerleri ve üreyen mikroorganizmalar değerlendirildi. Tedavi süresi en az 7 gün olan hastalar çalışma kapsamına alındı. Kolistin tedavisi 5 mg/kg/gün 2 doz şeklinde uygulanmıştır. Yenidoğan hasta grubunda en sık *Klebsiella pneumonia* (%30) ve *Acinetobacter baumannii* (%23,8) izole edilmiştir. Kolistin tedavisinin tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik oluşturmadığı saptanmıştır. Çocuk hasta grubunda en sık izole edilen mikroorganizmalar *Acinetobacter baumannii* (%24) ve *Klebsiella pneumonia* (%20) olup kolistin sonrası kreatinin ve AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış bulunmuştur ($p < 0.05$). AST ve kreatininde artışın olduğu hastalarda bu değerlerin tedavi öncesinde de yüksek olması dikkat çekicidir. Sonuç olarak yenidoğanlarda kolistin kullanımının dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda güvenilir olduğu düşünülmüştür. Çocuk hastalarda ise kolistin renal ve hepatik sorunu olan hastalarda sorun oluşturabileceğini ve tedavi sırasında izlenmeleri gerektiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler : Kolistin, Yenidoğan, Çocuk, Nozokomiyal Enfeksiyon

ABSTRACT

Özer E.P. Usage of colistin (Colistimethate) in Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit, Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Pediatrics, Eskişehir, 2015. Due to an increase in the incidence of infections for Enteric bacteria, panresistant *Acinetobacter* and *P. aeruginosa* in intensive care units in the last years, re-use of colistin which is an old antibiotic with nephrotoxic side effect has increased. In this retrospective study, we aimed to evaluate the efficacy and possible side effects of colistin in patients who were hospitalized in Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Neonatal and Pediatric Intensive Care Units between January 2011-March 2014. Before treatment and after 7 days of colistin usage values for CBC, CRP, electrolytes (Na, K, Ca), BUN, creatinine, ALT, AST, microbiological cultures were evaluated for 25 neonatal (mean gestational age 31,4±4.7 weeks) and 50 children patient (mean age 55.2±54.1 months). This study includes the patients that has a treatment period at least 7 days. Colistin treatment was introduced as 5mg/kg/day in 2 doses. *Klebsiella pneumonia* (30% versus 20%) and *Acinetobacter baumannii* (23.8% versus 24%) were the most common pathogens isolated in neonatal group and pediatric group. Colistin treatment does not make any significant change in CBC, liver and kidney function tests in newborns. In pediatric age group the values of creatinine and AST were increased after colistin treatment and the difference was significant ($p<0.05$). The patients in this group also had high values before treatment. We concluded that colistin use in severe infections caused by resistant Gram-negative bacteria in newborns is safe but renal and hepatic functions must be monitored in children with hepatic and renal problems.

Key Words : Colistin, Neonatal, Child, Nosocomial Infections

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde Nozokomiyal Enfeksiyonlar	14
2.1.1. Tanım	14
2.1.2. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde İnsidans	15
2.1.3. Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde İnsidans	15
2.1.4. Nozokomiyal Enfeksiyonların Gelişimini Etkileyen Faktörler	16
2.2. Kolistin	24
2.2.1. Etki Mekanizması	26
2.2.2. İlacın Atılımı	26
2.2.3. Kullanım Şekli	26
2.2.4. Yan Etkiler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	333
5. TARTIŞMA	46

	Sayfa
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AİTK	Araç İçi Trafik Kazası
AMP-C	Kromozomal Beta Laktamazlar
ARK.	Arkadaşları
ÇİD	Çoğul İlaç Dirençli
ÇYBÜ	Çocuk Yoğun Bakım Üniteleri
ESBL	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
IDSA	The Infectious Diseases Society of America
INICC	Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Birliği
IU	Uluslararası Ünite
IV	Intravenöz
KAE	Kan Akımı Enfeksiyonları
KNS	Koagulaz Negatif Stafilokok
MRSA	Metisiline dirençli Staphylococcus aureus
MV	Mekanik Ventilasyon
NE	Nozokomiyal Enfeksiyonlar
NHSN	National Healthcare Safety Network
NHSN	Amerika Ulusal Sağlık Hizmeti Güvenlik Ağı
NP	Nozokomiyal Pnömoniler
VİP	Ventilatör İlişkili Pnömoni
VP	Ventriküloperitoneal
VRE	Vankomisine Dirençli Enterokoklar
YBÜ	Yoğun Bakım Üniteleri
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Yenidoğan bebeklerin demografik özellikleri ve mortalitesi	35
4.2. Yenidoğan hastaların NE risk faktörleri	35
4.3. Çocuk hastalarda NE için risk faktörleri	37
4.4. Yenidoğan hasta grubunda kültürlerde üreyen mikroorganizmalar	42
4.5. Çocuk hasta grubunda kültürlerde üreyen mikroorganizmalar	44

TABLolar

	Sayfa
2.1. Yenidoğanda nozokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörleri ve öngörülen mekanizmalar	17
2.2. Yenidoğanda enfeksiyona yatkınlık oluşturan immün sistem eksiklikleri	18
2.3. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlar ve patojenleri	21
2.4. Pediatrik yoğun bakım birimlerinde nozokomiyal enfeksiyon etkenleri (%)	22
4.1. IV Kolistin Tedavisi Alan Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarının Demografik Ve Klinik Özellikleri	33
4.2. Yenidoğan Hasta Grubunda Nozokomiyal Enfeksiyonlar için Risk Faktörleri ve Mortalite	34
4.3. IV Kolistin Tedavisi Alan Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarının Demografik Ve Klinik Özellikleri	36
4.4. IV Kolistin Tedavisi Alan Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Hasta Grubunda Nozokomiyal Enfeksiyonlar için Risk Faktörleri ve Mortalite	37
4.5. IV Kolistin Tedavisi Alan Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarının Kolistin Öncesi ve Sonrası Laboratuar Değerleri	39
4.6. IV Kolistin Tedavisi Alan Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarının Kolistin Öncesi ve Sonrası Laboratuar Değerleri	40
4.7. IV Kolistin Tedavisi Alan Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarının Kültür Üremeleri	41
4.8. IV Kolistin Tedavisi Alan Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarının Kültür Üremeleri	43
4.9. Postmortem Kültür Üremeleri	45

1.GİRİŞ

Hastane enfeksiyonları ya da nozokomiyal enfeksiyonlar (NE) hastanede alınan mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen enfeksiyonlardır. Nozokomiyal enfeksiyonlar, Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri (YYBÜ) ve Çocuk Yoğun Bakım Üniteleri (ÇYBÜ)' ndeki hastaların morbidite ve mortalitesini arttıran, hastanede yatış süresini uzatan önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (1).

Antibiyotik kullanımı hasta, hastane ve toplumun 'mikrobiyolojik çevre'sini bozar ve dirençli türlerin (species) seçilimine yol açar. Örneğin, artan sefalosporin ve florokinolon kullanımı, bu antibiyotiklere doğal dirençli olan enterokokların, önce fırsatçı, sonra dirençli etkenler olarak önem kazanmasında etkin olmuştur (2). Bakteri direnci toplumdaki antibiyotik kullanımıyla ilişkilidir. Ancak, direnç büyük ölçüde önce hastanelerde oluşur, sonra giderek topluma doğru yayılır.Hastane ortamında, yoğun antibiyotik kullanımı ile antibiyotiğe dirençli bakteriler yaygın görülmektedir. Bu nedenle hastane kaynaklı enfeksiyonlar toplum içinde edinilenlere göre, çok daha büyük olasılıkla, dirençli bakterilerce oluşturulur ve genelde çok sayıda antibiyotiğe direnç görülür. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) ve ampisiline dirençli Escherichia coli 'nin ortaya çıkış ve yayılımı durumun tarihsel örnekleridir (3). Benzer biçimde bir küme Gram-negatif çomak, yıllar içinde daha çok sayıda antibiyotiğe karşı ve artan oranlarda direnç geliştirerek özellikle hastane enfeksiyonu etkeni konumuna gelmiştir (4,5).

Kolistin, dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan eski, ancak önemi her geçen gün giderek artan 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(6).

Polimiksinler 1960'lı yılların erken dönemlerine kadar ciddi Gram negatif bakteri enfeksiyonların tedavisinde kullanılmakta iken, o yıllarda P.aeruginosa kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde etkili bir ajan olan gentamisin gibi aminoglikozidlerin kullanıma girmesinin ardından daha az tercih edilmeye başlanmıştır. 1980'li yılların başında nefrotoksik etkilerinin daha iyi anlaşılması sonucu polimiksinler daha çok rezerv konumunda tutulmaya başlanmıştır.

Polimiksinler A'dan E'ye kadar beş grupta sıralanmaktadır. Bunlardan polimiksin B ve polimiksin E tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Polimiksin B ve E moleküler ağırlıkları 1000 ve daha üzerinde olan geniş katyonik polipeptid deterjanlardır. Polimiksin B ilk olarak *Bacillus polymyxa*'dan, polimiksin E de *Bacillus colistinus*'dan izole edilmiştir. Polimiksin E aynı zamanda kolistin adıyla da bilinmektedir. Kolistinin, kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum olarak iki ticari formu vardır. Kolistin sülfat oral ve topikal ; kolistemetat sodyum parenteral formda kullanılmaktadır. Kolistimetat sodyum hidrolize olana kadar inaktif olup, hem invitro hem de invivo ortamda hidrolize olabilir. Bu nedenle kolistimetat sodyum yaklaşık dört ya da sekiz kat daha az aktif olan bir ajandır. Kolistimetat sodyum, kolistin sülfatla karşılaştırıldığında daha az teröpatik etkinliğe ve daha az yan etkiye sahiptir. Bununla birlikte kolistin sülfat ve polimiksin B ile karşılaştırıldığında daha az nefrotoksik etkiye sahiptir (6,7).

Kolistinin yan etkileri konusunda yapılan çalışmalar erişkinlerde daha iyi tanımlanmış olup çocuklarda bu konuda yapılan çalışmalar literatürde az sayıda bulunup yenidoğanlarda ise oldukça kısıtlı sayıdadır.

Biz bu çalışmada, çoklu ilaç direnci bulunan mikroorganizmalara karşı geçmişte kullanılan ve son yıllarda yeniden gündeme gelen kolistinin, son 3 yılda hastanemiz YYBÜ ve ÇYBÜ' nde kullanıldığı olguları demografik ve klinik özellikleri açısından retrospektif olarak değerlendirerek kolistinin etkinliğini ve olası yan etkilerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde Nozokomiyal Enfeksiyonlar

2.1.1. Tanım

Hastane enfeksiyonları ya da nozokomiyal enfeksiyonlar (NE) hastanede alınan mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen enfeksiyonlardır. Nozokomiyal terimi Yunanca nosos (hastalık) ve komein (hastane) kelimelerinden oluşur (8). NE, sağlık bakımı alan hastalarda gelişen enfeksiyonlar olması nedeni ile sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon (Healthcare-Associated Infection) lar olarak da tanımlanır (9).

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri (YYBÜ) ve Çocuk Yoğun Bakım Üniteleri (ÇYBÜ)' inde hastaların mortalitesini artıran ve hastanede yatış sürelerini uzatan en önemli nedenlerinden birisidir (1). Hastanelerdeki NE'ların cinsi, sıklığı ve buna etki eden faktörlerin belirlenmesi sürveyans çalışmaları ile sağlanır. Sürveyansın temel esaslarından biri enfeksiyon kategorilerinin tanımıdır. Zaman içinde toplanan verilerin güvenilirliği ve bunların eski verilerle ya da başka merkezlerle karşılaştırılması, tanımlar konusunda terminoloji birliğinin olmasını gerektirir. Tanımlamalar için bütün dünyada CDC tarafından geliştirilen kılavuzlar kullanılmaktadır.

CDC'nin "National Healthcare Safety Network" (NHSN) tarafından yapılan tanımlamasına göre NE, hastaneye yatışta bulunmayan veya inkübasyon dönemi içinde olmayan, hastaneye yatışından 48 saat sonra gelişen, bir enfeksiyöz ajanın veya toksinin varlığına karşı reaksiyondan kaynaklanan lokalize veya sistemik bir durum olarak tanımlanmaktadır (10,11).

Aşağıda belirtilen özel durumların sonucu olarak görülen enfeksiyonlar, NE'lar olarak kabul edilemez (10);

a. Yenidoğan bir bebeğin doğum kanalı pasajından aldığı enfeksiyon hastane kaynaklıdır, ancak transplental kazanılmış enfeksiyonlar (örneğin; herpes simpleks, toksoplazmozis, rubella, sitomegalovirüs veya sifiliz) hastane kaynaklı kabul edilmez,

b. Başvuru anında zaten varolan enfeksiyonun yayılımı ya da komplikasyonu ile ilişkili enfeksiyon, patojen değişmedikçe veya semptomlar yeni kazanılmış bir enfeksiyonu kuvvetle desteklemediği sürece hastane kaynaklı kabul edilmez.

c. Klinik bulgu veya semptomlara neden olmayan kolonizasyonlar enfeksiyon olarak kabul edilmemektedir.

2.1.2. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde İnsidans

Nozokomiyal yenidoğan enfeksiyonları YYBÜ'lerinin gelişmesine paralel olarak önem kazanmış bir sorundur. Bu ünitelerde daha küçük ve daha hasta bebeklerin daha fazla oranda yaşatılması, yoğun invaziv girişimler uygulanması ve daha uzun süre hastanede yatış ile NE'lerin de görülme sıklığı artmıştır (12).

YYBÜ'lerinde NE insidansı çeşitli kaynaklarda % 1,8 ile % 39,8 arasında değişmektedir (13). ABD, Japonya ve Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerdeki NE göstergelerine baktığımızda; NE insidansı % 3,9-7,0 olarak rapor edilmiştir (14,15,16). Ülkemizde yenidoğanlarda NE % 2,1- 29,7 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (17,18). Bu oranlar arasında farkın büyük olması; hastane kaynaklı enfeksiyon tanımlanmasındaki standardizasyon yetersizliği, çalışmaların farklı risk gruplarında yapılmış olması ve enfeksiyona yatkınlığı artıran tanı ve tedavi yöntemlerindeki farklılıklarla açıklanmaktadır.

YYBÜ'deki NE'lerin sıklığı sırasıyla kan akımı enfeksiyonları (KAE) % 45-55 ve hastane kaynaklı pnömoni % 16-30 dir (19,20). Amerika Ulusal Sağlık Hizmeti Güvenlik Ağı (NHSN)'nin 2006-2008 yıllarındaki YYBÜ verilerinde kateter ilişkili KAE 2,64/1000 kateter günü, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) hızı 1,64/1000 MV günü iken gelişmekte olan ülkelerdeki NE'leri inceleyen Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Birliği (INICC)'nin 2004-2009 yılları arasındaki çalışmasında kateter ilişkili KAE hızı 6,5/1000 kateter günü ve VİP hızı 9,0/1000 mekanik ventilasyon (MV) günü olarak bulunmuştur (21,22).

2.1.3. Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde İnsidans

NE hızı genelde çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir. Kabaca bu rakam hastaneye yatan her 100 çocuk için 6 veya 7 iken erişkinlerde 100 hasta için 4 civarındadır(23). Son yıllarda ABD'de yapılan gözlemsel çalışmalarda ÇYBÜ'de HE oranlarının %6-%13.7 arasında değiştiği bildirilmektedir (24). NE konusunda yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere gelişmekte olan ülkelerde yapılmış çalışmalar daha kısıtlı düzeydedir. Türkiye'de hastane enfeksiyonu kontrolü ile ilgili çalışmalar son 30 yıldır yürütülmektedir. Ülkemizde çocuklarda özellikle yoğun

bakım olmak üzere NE ile ilgili bilimsel kıstaslar dikkate alınarak yapılmış ve yayınlanmış az sayıda çalışma vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalardan; Pamukkale Üniversitesi'nde 2004-2006 yılları arasında tüm hastane genelinde yapılan sürveyans çalışmasında, çocuk ve çocuk cerrahisi servislerinde HE hızları yıllara göre sırası ile; %7.2, %5.9, %3.5 olarak bulunmuştur (25). Marmara Üniversitesi çocuk servisinde, 2004 yılında yapılan sürveyans çalışmasında ise yatan tüm hastaların %9.6'da (1063 hastanın 103 ünde) NE geliştiği görülmüş ve 1000 hasta gününe göre NE oranı 1.9 saptanmıştır (26).

2.1.4. Nozokomiyal Enfeksiyonların Gelişimini Etkileyen Faktörler

Yenidoğanda Hasta Duyarlılığı

Tıp alanındaki hızlı gelişmeler ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin cihaz ve alt yapısındaki teknolojik iyileşmeler sonucunda daha küçük prematüre veya doğumsal malformasyonu olan bebeklerin sağkalım oranlarının artması, yaşayan bebeklerin altta yatan hastalıkları için invaziv işlemlere daha çok maruz kalması ve immün sistemlerindeki yetersizlikler nedeniyle enfeksiyon için duyarlı yenidoğan hastasında artış olmuştur (27,17). Yenidoğanlarda artmış nozokomiyal kan akımı enfeksiyon oranlarından prematür doğum (22) ile birlikte, immün yetersizlik, invaziv girişimler (intravasküler kateterler, endotrakeal tüpler, orogastrik tüpler, üriner kateterler), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral nutrisyon (28), steroid ve H2-reseptör antagonistlerinin kullanımı, altta yatan hastalık ve sağlık çalışanı yetersizliği sorumludur (29). Yenidoğan servisinde yatan hastalardaki risk faktörleri ve öngörülen mekanizmaları Tablo 2.1'de özet olarak gösterilmektedir (29,30,31).

Tablo 2.1. Yenidoğanda nozokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörleri ve öngörülen mekanizmalar

Risk Faktörü	Öngörülen mekanizma
Düşük doğum ağırlığı veya < 37 haftada doğmak	İmmunolojik immatüriteye bağlı olarak gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile ters ilişkili risk artışı olmaktadır
YYBÜ’de kalış süresi	Uzamış yatış, riski artırır
Aşırı kalabalık ya da cihaz yetersizliği	Kalabalık, el yıkamanın ihmal edilmesi ve kontamine araçlar veya direk temas yoluyla enfeksiyonun yayılımına fırsat sağlar
Girişimsel işlemler	Deri ve müköz membran bariyerleri bozulması dolaşıma patojenlerin girişini sağlar
Mekanik ventilasyon tedavisi	Endotrakeal tüp, pozitif basınçlı hava enfeksiyon için yatkınlık oluşturur
Santral venöz kateter	Umbilikal arteriyel ve venöz kateterler, periferik santral venöz kateterler gibi yabancı cisimlerin varlığı ve süresi enfeksiyon riskini artırır
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	Yaygın ve uzun süre kullanımı çoklu antibiyotik dirençli mantar ve bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara eğilimi artırır
Parenteral beslenme	Lipid emulsiyonlar lipofilik patojenlerin üremesini kolaylaştırarak riski artırır
Enteral beslenmenin Gecikmesi	Tam enteral beslenmeye geçişte gecikme nozokomiyal patojenlerle GIS kolonizasyonu riskini artırır
Kontamine sıvılara Maruziyet	Patojenin direk inokulasyonu yoluyla enfeksiyon gelişmektedir

Doğuma kadar yenidoğanlarda endojen flora yoktur, sonradan her karşılaştığı mikroorganizmayı edinir. Oluşan deri ve mukoza florası maternal genital sistem ve hastane florasını yansıtır. Bu, başlangıçta birçok yenidoğanda bakteriyel

kolonizasyona yol açarken, neonatal enfeksiyon genellikle bebeğin florasındaki mikroorganizma ile oluşur. Yenidoğanın, özellikle preterm yenidoğanın immunolojik immaturitesi, yoğun bakım birimlerinde invaziv işlemlerin sık uygulanması, yenidoğanları enfeksiyonlara duyarlı kılar. Yenidoğanda enfeksiyona yatkınlık oluşturan immün sistem eksiklikleri Tablo 2.2’de verilmiştir (32).

Tablo 2.2. Yenidoğanda enfeksiyona yatkınlık oluşturan immün sistem eksiklikleri

1. Anatomik bariyerler
<ul style="list-style-type: none"> • Doğum sırasında meydana gelen deri sıyrık ve hasarları • Yenidoğan ünitesinde yapılan invaziv girişimler(kateter, entübasyon vb)
2. Fagositik hücreler
<ul style="list-style-type: none"> • Polimorf nüveli lökosit havuzunun küçük olması • Polimorf nüveli lökositlerin adheransının yetersiz olması • Polimorf nüveli lökosit ve monositlerin kemotaksisinin yetersiz olması • Polimorf nüveli lökositler içindeki mikrobik öldürmenin yetersiz olması
3. Kompleman
<ul style="list-style-type: none"> • Kompleman düzeylerinin yetersiz olması • Kompleman reseptörlerinin ekspresyonunun yetersiz olması
4. Sitokinler
<ul style="list-style-type: none"> • Sitokin düzeylerinin düşük olması (IFN-γ, TFN-α, IL-12)
5. Hücresel immünite
<ul style="list-style-type: none"> • T hücrelerinin immünoregülasyonunda (Th2 ayrışması, antijen sunucu sistemde maturasyon eksikliği)
6. Humoral immünite
<ul style="list-style-type: none"> • IgA, IgM düşüklüğü • Prematürelde IgG düşüklüğü • Antikor fonksiyonlarının yetersiz olması • Sitokin düzeylerinin düşüklüğü

Özellikle ÇYBÜ’de ve YYBÜ’lerinde komplike hastaların sıklığı ve damar yolu sorunları, çocukların kateterlerinin stabilizasyonunda erişkinlere göre daha fazla

sorun yaşanması, daha sık hemşire bakım ve manipülasyon gereksinimleri NE riskini erişkinlere kıyasla ek olarak artırıcı durumlardır (33).

Çevresel Faktörler

Nozokomiyal enfeksiyonlarda bulaş, bir çok yolla meydana gelebilir;

1. Doğrudan temas: Anneden veya sağlık personelinin elleri ile bulaş,
2. Dolaylı temas: Kontamine bir alet yoluyla bulaş. Örneğin rektal termometre, resüsitasyonda kullanılan aletler, probalar, nemlendiriciler.
3. Damlacıklarla temas: Enfekte bir kişinin öksürmesi, hapşırması sonucu ağız ve burnundan etrafa yayılan damlacıklar ile bulaş. Örneğin, stafilkoklar, viral solunum yolu enfeksiyonları.
4. Kontamine taşıyıcılar ile bulaş. Örneğin, kontamine intravenöz (IV) solüsyonlar, TPN solüsyonları, ilaç enjektörleri ve kan (12).

Nozokomiyal enfeksiyonlar için en önemli bulaş yolu, sağlık personelinin enfekte elleri ile bulaşın gerçekleşmesidir (12). El üzerinde yer alan mikroorganizmalar, taşınan flora ve kalıcı flora olmak üzere iki gruba ayrılır. Kalıcı flora, düşük virulansa sahip mikroorganizmalar olan KNS, Corynebacterium ve Micrococcus'lardan oluşmakta olup invaziv girişimlerin uygulanması dışında hastalara taşınması nadirdir. Kalıcı flora, el yıkama yoluyla elden kolaylıkla uzaklaştırılmaz. Primer olarak temas yoluyla edinilen taşınan florada ise, mikroorganizmalar, deriye gevşek bir şekilde bağlanır ve el yıkamayla kolaylıkla uzaklaştırılabilir. Bu nedenle, el yıkamanın amacı, hastalar ve çevredeki yüzeylerden yakın zamanda edinilmiş olan taşınan floranın uzaklaştırılmasıdır (34).

Antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların bulunduğu hastane ünitelerinde 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 göre daha üstündür. Klorheksidin ayrıca kalıcı antibakteriyel etki oluşturmasıyla nedeniyle sağlamaktadır (34).

Etken Mikroorganizmalar

Hastane enfeksiyonlarına yol açan mikroorganizmalar, hastane ortamını etkileyen faktörlere, tıbbi uygulamalara, yeni antibiyotiklerin kullanımına bağlı

olarak periyodik değişiklikler göstermektedir. 1940'lara kadar hastane enfeksiyonlarının en başta gelen nedeni Streptokoklardı. Antibiyotiklerin kullanım alanına girmesiyle 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 tespit edilmiştir. Hastane enfeksiyonlarının artışında S. aureus suşlarının yanı sıra koagülaz negatif Stafilokokların ve Enterokokların büyük pay sahibi olduğu saptanmıştır. Ayrıca fırsatçı bakteriler de hastane enfeksiyonu nedeni olmaktadır. Antibiyotiklerin uzun süre kullanımı sonucu ortaya çıkan mantarlar, protozoonlar ve virüsler de hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadır.(35)

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ)'nde gelişen hastane enfeksiyonlarının etkenleri hastaneden hastaneye hatta YBÜ'leri arasında farklılık gösterdiği gibi kendi ünitesi içinde de zamanla değişiklik gösterebilmektedir(36). Diğer taraftan, bu ünitelerde yoğun antibiyotik kullanımının hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde ciddi boyutlarda direncin oluşmasında önemli katkısı vardır(37). Üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ile karbapenem türevlerinin kullanımı dirençli bakterilerle oluşan NE'lerin gelişiminde önemli rol oynamaktadır(37). 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'lerden sorumlu tutulan dirençli mikroorganizmalardır(36,37).

Son 50 yılda yenidoğandaki NE'lerin patojenleri belirgin olarak değiştığı görülmüştür. 1950'li yıllarda S.aureus en yaygın nozokomiyal patojenken, 1960'larda gram negatif basiller (P.aeruginosa, Klebsiella spp, E.coli), 1970'lere gelindiğinde ise koagülaz negatif stafilokok (KNS) ve (MRSA) en yaygın patojenler olarak rapor edilmiştir. 1990'lara gelindiğinde ise Candida türleri (özellikle C.albicans ve C.parapsilosis) giderek artarak NE'lerin % 10'undan sorumlu

olmuştur. Halen *C.albicans* kandidemilerden en sık (%50'den fazlası) izole edilen türdür (38). Kandida türlerine bağlı gelişen invaziv enfeksiyonlar çoğunlukla hastaların kendi florasında kolonize olan kandida türlerinden (endojen) köken almaktadır. Bu nedenle fungal enfeksiyonlar nötropeni, kortikosteroid kullanımı, diyabet, T hücre fonksiyon bozuklukları, kemoterapi ve transplantasyon uygulanması gibi bağışıklık sisteminde baskılanmaya yol açan durumlarda fırsatçı enfeksiyon olarak ortaya çıkarlar.(39) Daha az oranda ise enfeksiyon kaynağı ekzojendir.(39,40) Ekzojen kaynağı sağlık personelinin elleri oluşturmaktadır. Bunun ile ilişkili olmak üzere total parenteral beslenmenin yapıldığı santral venöz kateterler de diğer ekzojen kaynağı oluştururlar.

Günümüzde ise NE'lerin en yaygın nedeni olarak gram pozitif koklar (MRSA, KNS ve VRE) bildirilmekte, gram negatif basiller ise, kan akımı enfeksiyonları (KAE)'nin % 20-30'undan ve nozokomiyal pnömoniler (NP)'in % 30'undan sorumlu tutulmaktadır (41,42).

Tablo 2.3. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlar ve patojenleri

Enfeksiyon Bölgesi	Yaygın Patojenler	Daha az yaygın patojenler
Kan akımı/Sepsis	KNS S.aureus P.aeruginosa Candida spp	Enterococcus spp Enterobacter spp Klebsiella spp Serratia marcescens
Pnömoni	KNS S.aureus P.aeruginosa 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

Tablo 2.3. ‘‘Devam’’ Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlar ve patojenleri

Enfeksiyon Bölgesi	Yaygın Patojenler	Daha az yaygın patojenler
Santral sinir sistemi	KNS S.aureus	S.marcescens Enterobacter spp Candida spp
Endokardit	KNS S.aureus	Candida spp

Tablo 2.4. Pediatrik yoğun bakım birimlerinde nozokomiyal enfeksiyon etkenleri (%)

Organizma	Hemming ve ark (10) %	Daschaer ve ark (4) %
S.aureus	47,3	41
Enterokoklar	5,4	3,5
S.epidermidis	-	7,0
E.coli	27	13,4
K.pneumoniae	7,7	7,6
P.aeruginosa	5,4	14,5
Candida türleri	3,6	4,1
Diğer Gram negatif çomaklar	4,5	4,6

Bakteriyel Direnç

Gereksiz ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanmak dirençli suşların artmasına ve invaziv mantar enfeksiyonuna neden olabilmektedir. İnvitro ve invivo çalışmalarda karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin YYBÜ’lerinde kullanılmasının, geniş spektrumlu beta laktamaz üreten gram negatif mikroorganizmaların çoğalmasına neden olduğu ortaya konmuştur. Karbapenemlerin uygunsuz kullanımı karbapenem rezistan suşların ortaya çıkmasına, vankomisin’in sık kullanılması da vankomisine rezistan enterokok ve vankomisine rezistan S.aureus suşlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (27,43,44). Ayrıca, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı invaziv fungal enfeksiyon sıklığını da artırmaktadır (31).

Enterobacteriaceae ailesi, Türkiye’de çeşitli hastanelerde, tüm hastane enfeksiyonlarının, yarısından fazlasına neden olmaktadır.(45) ve son yıllarda bu

aileye ait cinslerin, antibiyotiklere karşı gösterdiği dirençte bir artış gözlenmektedir. Bu artış, hastanelerde yaygın antibiyotik kullanımına bağlanmaktadır. Bazı türlerde kromozomal mutasyonlar sonucunda, antibiyotiklere karşı direnç olabilmektedir, ancak hastane epidemilerine yol açan bakteriler arasında, direncin yayılmasında rol oynayan en önemli mekanizma, direnç genlerinin plazmidler aracılığı ile bakteriler arasında geçiştir. Aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı oluşan direnç, sıklıkla bu antibiyotikleri inaktive eden plazmid kontrolündeki enzimlere bağlıdır. Yakın zamanda, tüm dünyada gözlenen bir sorun da, enterik bakterilerde üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç artışıdır. Bu direnç, tip 1 kromozomal beta laktamazlara bağlıdır.(46)

Nonfermantatif gram negatif çomaklar son yıllarda giderek artan oranlarda yoğun bakım ünitelerinde sorun oluşturan patojenlerdir. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* tüm dünyada YBÜ'leri için "korkulu rüya" olacak boyutta sık rastlanan ve tedavisi yapılamayan etkenler haline gelmiştir. Bazı merkezlerde ise *Stenotrophomonas maltophilia* nadir saptanan ve bazen salgınlar yapan bir etken olarak dikkat çekmektedir.(47,48) Son yıllarda bu etkenler için çoğul ilaç dirençli (ÇİD) ve panrezistan izolatlar tanımlanmakta fakat bazen tanımlarda karışıklıklar gözlenmektedir. *P.aeruginosa* için ÇİD dendiğinde genelde antipsödomonal sefalosporinler, karbapenemler, beta-laktam-beta laktamaz inhibitörleri, kinolonlar ve aminoglikozid gruplarından en az üçüne direnç varlığı anlaşılırken, panrezistan dendiğinde tüm rutin kullanılan antibiyotiklere direncin anlaşılması gerektiği belirtilmektedir. Panrezistan kavramında kolistine direnç varlığı gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur.(49,50)

Ülkemizde son yıllarda yapılan ve özellikle yoğun bakım ünitelerini temsil eden çalışmalarda son derece yüksek direnç oranları, ÇİD çok sayıda *P.aeruginosa* izolatı belirlenmektedir.(51,52) *P.aeruginosa* izolatlarında özellikle OXA-10 türevleri (sefalosporin direnci) sıklıkla bulunmaktadır. Özellikle plazmid kaynaklı bir sefalosporinaz olan PER-1 ülkemizde yaygın bir sorundur. OXA, PER-1, Opr-D eksikliği ve pompa sistemlerinin birlikte bulunduğu *P.aeruginosa* ise eldeki tüm antibiyotiklere dirençli bir izolat olarak ortaya çıkmaktadır.(47,53)

Acinetobacter baumannii, son yıllarda özellikle ülkemizde belirgin artış gösteren bir YBÜ patojeni olarak dikkat çekmektedir. Özellikle çevrede yoğun ve

uzun süreli olarak bulunabilmesi kalıcı sorunlar yaratmasında başlıca rolü oynamaktadır. Klasik olarak kromozomal beta laktamazlar (Amp-C) taşıyabildikleri, VIM, IMP gibi karbapenem taşıyan ya da diğer mekanizmalarla direnç kazanan kökenlerin varlığı ve bu etkenlerle salgınlar bildirilirken günümüzde özellikle OXA kaynaklı direnç ve bu izolatlarla oluşan salgınlar önem kazanmaktadır.(54,50)

Ülkemizde yüksek düzey sefalosporin direncinden sorumlu olan özel enzim PER-1 enzimidir ve bu direnç yıllardan beri sebat edegelmektedir. Ayrıca son yıllarda OXA 51,58,23 enzimleri yoğun olarak bulunmakta ve ülkemizdeki karbapenemler dahil ÇİD Acinetobacter baumannii izolatlarında sık olarak saptanmaktadır.(53,55)

Stenotrophomonas maltophilia, özellikle nemli hastane ortamlarında bulunan ve salgınlar oluşturarak sorun yaratan bir etkidir. Özellikle immun sistemi bozuk hastalar ve karbapenem kullanımı en önemli riski oluşturur.(56)

2.2. Kolistin

Kolistin dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılan eski, ancak önemi her geçen gün giderek artan spesifik ajanlardan biridir. Polimiksinler çoklu antibiyotik direnci geliştiren Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii ve karbapenemaz üreten enterik bakteriler gibi sorunlu mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde zorunlu olarak tercih edilen antibiyotiklerdir.

İlk olarak 1947 yılında üretimi gerçekleşen polimiksinler, 1950 ve 1980'li yıllar arasında kullanılmış, ancak daha sonra ortaya çıkan nefrotoksik yan etkileri nedeniyle tedavi alanındaki yerini farklı ajanlara bırakmış ve uzun yıllar kistik fibrozisli hastaların tedavileri dışında tercih edilmemiştir. Ancak son yıllarda giderek artış gösteren dirençli bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar ve bu alanda kullanılabilecek antibiyotiklerin sınırlı olması, polimiksinlerin tekrar tedavi alanına girmesine ve tercih edilmesine neden olmuştur.

Kolistin ile ilgili geniş deneyimler önceki dekatta yapılan çalışmalar sonucunda kazanılmıştır. Çalışmaların çoğu çoklu antibiyotik direncine sahip A.baumannii ve P.aeruginosa infeksiyonlarına aittir. Daha az çalışma da karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae infeksiyonlarına aittir. Bu çalışmalarda standart bir metodoloji bulunmamasına karşın her birinin içerdiği sonuçlar ve

kazanılan deneyimler kabul edilebilir düzeydedir. Çalışmaların biri dışında tümü retrospektif olup, kolistimetat sodyum tedavide kombine olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalarda takip edilen olguların çoğu pnömonili (ventilatörle ilişkili pnömoni) olup mortalite % 20-52 arasında değişiklik göstermiştir. Toplam 258 hastayı içeren en geniş kohort çalışmada, olguların % 60'ı pnömonili olup, hastane mortalitesi % 34 olarak saptanmıştır (57).

Polimiksinler A'dan E'ye kadar beş grupta sıralanmaktadır. Bunlardan polimiksin B ve polimiksin E tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Polimiksin B ve E moleküler ağırlıkları 1000 ve daha üzerinde olan geniş katyonik polipeptid deterjanlardır. Polimiksin B ilk olarak *Bacillus polymyxa*'dan, polimiksin E de *Bacillus colistinus*'dan izole edilmiştir. Polimiksin E aynı zamanda kolistin adıyla da bilinmektedir. Kolistin, kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum olarak iki şekilde kullanımda yer alır. Kolistimetat sodyum hidrolize olana kadar inaktif olup, hem invitro hem de invivo ortamda hidrolize olabilir. Bu nedenle kolistimetat sodyum yaklaşık dört ya da sekiz kat daha az aktif olan bir ajandır. Kolistimetat sodyum, kolistin sülfatla karşılaştırıldığında daha az teröpatik etkinliğe ve başta daha az yan etkilere sahiptir. Bununla birlikte kolistin sülfat ve polimiksin B ile karşılaştırıldığında daha az nefrotoksik etkiye sahiptir(6,7).

Polimiksinler 1960'lı yılların erken dönemlerine kadar ciddi Gram negatif bakteri infeksiyonların tedavisinde kullanılmakta iken, o yıllarda *P.aeruginosa* kaynaklı infeksiyonların tedavisinde etkili bir ajan olan gentamisin gibi aminoglikozidlerin kullanıma girmesinin ardından daha az tercih edilmeye başlanmıştır. 1980'li yılların başında nefrotoksik etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi sonucu polimiksinler daha çok rezerv konumunda tutulmaya başlanmış ve kullanımları gerektiğinde daha çok topikal ya da oral ajan olarak tercih edilmiştir(58).

Bununla birlikte son dönemlerde giderek artan çoklu antibiyotik dirençli enterik bakteri, panresistant *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* infeksiyonlarının ardından parenteral polimiksin kullanımı tekrar artış göstermiştir (6).

Son yıllarda kolistimetat sodyum, polimiksin grubu antibiyotikler içinde en fazla kullanılan parenteral formları oluşturmaktadır. Kolistimetat sodyum, kistik fibrozisli hastalarda nebulizatör ile inhaler uygulanması, ayrıca intratekal ve intraventriküler enjeksiyona müsait olması ile önemli bir avantaja sahiptir. Kolistin sülfat

olarak topikal ve oral formlar bazı ülkelerde kullanılmakla birlikte, ABD’de yalnızca kolistimetat sodyum ve polimiksin B kullanımı mevcuttur.

2.2.1. Etki Mekanizması

Kolistinin hedef bölgesi bakteri membranıdır. Bakterilerin hücre membranında bulunan anyonik lipopolisakarid yapısındaki moleküller, katyonik bir peptid olan polimiksin için yüksek bir bağlanma bölgesi oluşturur. Elektrostatik bir etkileşim sonucunda hücre membran yapısında bulunan yarışmalı divalan katyonik değişim sonucu hücre membran yapısında bozulmalara neden olur. Bozukluğuna neden olan mekanizma, polimiksinin hücre membran yapısının stabilitesini sağlayan kalsiyum ve magnezyum iyon dengesini bozmasıdır. Bu da membran permeabilitesini bozarak hücre içeriğinin dışarı sızması ve bakteri ölümüne neden olur(58,59).

2.2.2. İlacın Atılımı

Kolistimetat sodyumun önemli bir kısmı böbrek yoluyla atılır. Bir kısmı da metabolize olarak kolistin formuna dönüşür. Ancak kolistine dönüşen miktar, ilk 24 saat içinde böbrekten değişmeden atılan miktara oranla çok daha azdır. Bu nedenle klinik kullanım esnasında polimiksinlerin renal yoldan atılımı göz önünde bulundurulmalı, ilaç uygulanımı öncesinde renal fonksiyonlar değerlendirilmelidir.

2.2.3. Kullanım Şekli

Kolistinin dirençli infeksiyonlarda kullanılan formları ve dozları ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların esas nedenini piyasada kolistimetat sodyum veya baz kolistin içeren farklı formülasyonların varlığı ve dozaj olarak bazı ürünlerin miligram (mg) bazılarının ise uluslararası ünite (IU) birimlerini kullanmasından kaynaklanmaktadır. Yaklaşık olarak 1 mg baz kolistin, 2.67 mg kolistimetat sodyuma eşittir. Saf kolistin baz için 1 mg 30.000 IU'ye eşit iken, 1 mg kolistimetat sodyum 12.500 IU'dir. Farklı ülkelerde farklı formlar ve farklı birimler kullanılmaktadır (60).

Ülkemizde ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kolistimetat sodyum, böbrek fonksiyonları normal hastalarda 2.5-5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg), 2-4 dozda, IV kullanımda onay almıştır. Kolistinin yenidoğan (term ve preterm) da dahil tüm pediatrik yaş grubunda FDA onayı bulunmaktadır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda kolistin dozunun ayarlanması gerekir. Sanford kılavuzunda (2010) böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kreatinin klirensine göre hangi dozların uygulanması gerektiği bildirilmektedir (61,62). Doz ayarlaması ile ilgili olarak 2003 yılında yapılan bir çalışmada, 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 ≥ 2.6 mg/dL ise 1.5 mg/kg dozunda, 48 saatte bir verilmesi önerilmektedir (63).

Ülkemizde polimiksin E'nin Nisan 2010 tarihinde ruhsat almış kolistimetat sodyum içeren preparatı (Colimycin IM/IV-Koçak Farma) mevcuttur. Ülkemizde bulunan preparat 150 mg kolistin baz aktivitesine sahip olup, 2.5-5 mg/kg/gün, 2-4 dozda verilmesi önerilen kolistimetat sodyum içerir. 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 olarak intestinal dekontaminasyon amacıyla da uygulanmaktadır. Kolistin sülfatın oral preparatları ülkemizde bulunmamaktadır.

Polimiksinlerin parenteral tedavide kullanımlarını öneren literatürlerin çoğu eski tarihlidir. Bununla birlikte, kolistimetatın parenteral kullanımını çoklu antibiyotik direncine sahip Gram negatif basillerin neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömonide kullanımı konusunda bir çok yeni literatür yayınlanmıştır(64,65,66). Kolistin alt solunum yolunda inhaler kullanımı ile elde edilen sonuçlar, intravenöz kullanımı ile elde edilen sonuçlardan daha başarılıdır. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda parenteral formlarla birlikte inhale kullanımının pnömonili hastalar üzerinde daha başarılı sonuçlar ortaya koyduğu saptanmıştır.

2.2.4. Yan Etkiler

Polimiksin kullanımı konusunda görülebilecek en önemli yan etkiler nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Nefrotoksik etkiler yapılan çalışmalarda bazı olgular için % 6-14 arasında, bir başka çalışma grubunda da % 32-55 arasında değişen oranlarda saptanmıştır(67,68,69).

Nefrotoksik yan etkilerle ilişkili tanımlanan risk faktörleri arasında ileri yaş, önceden renal yetmezlik bulunması, hipoalbuminemi ve tedavi esnasında non-steroid antiinflamatuvar ve vankomisin kullanımı bulunmaktadır(60,70,71). Nefrotoksik yan etkilerin total doz ya da günlük dozla ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte uzamış tedavi süresinin yan etkileri artırıcı rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmaların dördünde renal toksisitenin ilk bir hafta içinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (60,69,71,72).

Diğer bir risk faktörü ise, diğer nefrotoksik ilaçların birlikte verilmesidir. Geçmişte toksisite nedeniye kolistin yerine tercih edilen aminoglikozidlerden, günümüzde daha az nefrotoksik olduğu anlaşılmıştır. Yoğun bakım hastalarında da iyi tolere edilmektedir. Aminoglikozidlerle birlikte verilmesi önerilmez(57,73). Çalışmaların çoğunda nefrotoksisite zamanı rapor edilmemiştir. Rapor edilen çalışmaların çoğunda nefrotoksisitenin ilk hafta içinde geliştiği bildirilmiştir(73). İlaç kesildikten sonraki 1-3 ay içinde ABY'nin ~% 90 oranında düzeldiği görülmüştür. İV kolistine inhalasyonla verilen kolistin ek nefrotoksisite oluşturmamaktadır. MDR Acinetobacter baumannii MSS infeksiyonlarında kolistin monoterapisi sadece intratekal/intraventriküler verilmesiyle yüksek oranda klinik iyileşmeler elde edilebilmektedir. Bu yolla kullanıldığında konvülziyon ve kimyasal ventrikülit yapabilmektedir. Kolistini >14 gün alanlarda nefrotoksisite olasılığı ~4 kat artmaktadır. Nefrotoksisitesi çoğunlukla reversibldir ve genellikle börek fonksiyonları 1 ay içinde normale döner.

Klinik bulgular ; serum kreatininde artma, GFR'de düşme ve idrarda patolojik bulgular (glikozüri, proteinüri, hematüri, silindirüri, oligüri)'dir. Ayrıca akut tübüler nekroz da gelişebilir.

Kolistimetat sodyumun nefrotoksisitesi polimiksin B'den daha azdır. Çocuklarda kilo başına verilmesi nedeniyle daha az toksisite görülmektedir.

Nefrotoksisite olasılığını arttıran durumlar:

1. Nefrotoksik ilaçlar (diüretikler, aminoglikozidler, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar).
2. Geriatrik yaş gurubu (>65 Y)
3. Hipoalbuminemi
4. Kontrast madde

5. Dehidratasyon
6. Diyabetes mellitus
7. KBY'nin olması
8. Paraproteinemiler.

Toksisite durumunda ilacın erkenden kesilmesi çok önemlidir. İlacın renal klirensini arttırarak serum düzeyini düşürmek için mannitolla diürez de önerilebilir. Aldığı-çıkardığı ve sıvı-elektrolit dengesi izlenmelidir. İlacın diyaliz ile (hemo veya periton) uzaklaştırılabilirliği netleştirilememiştir. “Exchange” transfüzyonla uzaklaştırılmaktadır. Bu nedenle nefrotoksisite ile uğraşılması yeterlidir.

Falagas ve Kasiakou(57,73) kolistimetat sodyum toksisitesi ile ilişkili eski ve yeni çalışmalardan oluşan sistemik bir literatür derlemesi yapmışlardır. Kolistimetat sodyum 1975 öncesi çoğunlukla IM ve günümüze göre yüksek dozlarda kullanılmıştır; nefrotoksisite oranı ise ~% 30 (% 20-50) olarak saptanmıştır. Son 15 yıllık dönemdeki çalışmalarda ise nefrotoksisite oranı ~% 15 (% 6-55) dolaylarındadır(57,73).

Polimiksinlerin toksisitesi yapısında bulunan bulunan D-amino asit ve yağ asitleri ile ilişkili olabilir. Bu ilacın nefrotoksisitesi aminoglikozidlere benzemektedir. Her iki grup ilaç da proksimal tübülüsler etki etmektedir. Proksimal tübülüs hücreleri tarafından alınır ve hücre içinde yoğunlaşırlar. Bu iki grup ilacın hücre içine alınmasında membranda bulunan megalin maddesinin önemi büyüktür. Sitoplazmik membran permeabilitesi artmakta ve hücre içine anyonların, katyonların ve suyun aşırı girmesi gerçekleşmekte ve hücreler şişip lizise uğramaktadır. Toksik etki doz ve süreyle ilişkilidir. Kolistin nefrotoksisitesinde glomerüller sağlamdır.

Nörotoksisiteye nefrotoksisiteden çok daha az (<% 7) rastlanılmaktadır. Bu yan etki çoğunlukla uzun süre alınmasıyla ortaya çıkmaktadır. Nörotoksik yan etkiler genellikle hafiftir ve ilacın kesilmesiyle hemen düzelir. Nörotoksik yan etkiler yönünden kolistin emniyetli kabul edilir.

Nörolojik toksisiteler arasında sersemlik, halsizlik, fasiyal ve periferik parestezi, vertigo, görme bozukluğu, parsiyel sağırılık, konfüzyon, halüsinasyonlar, ataksi ve konvülziyon vardır. Nöromusküler blokajın bir komplikasyonu olan apne ve solunum yetmezliği IV kolistimetat sodyumdan sonra bildirilmemiştir. İnhal verilmesi sonucu bronkospazm ve hipersensitivite pnömonisinden ender olarak söz

edilse de son yıllarda yapılan çalışmalarda bu yan etkiden söz edilmemektedir. Daha az sıklıkla da psikoz, koma, konvülsiyon, pitozis, diplopi, arefleksi, disfaji ve disfoni de görülebilir. En sık gözlenen yan etki parestezi (~% 30) olarak bildirilmiştir. Çoğu hastada toksisite ilk dört günde gözlenir ve kadınlarda daha sıktır, fakat yaşla artış gözlenmez. 1999 yılından beri rapor edilen altı seride, 230 hastanın sadece ikisinde kolistin ile ilişkili olduğu düşünülen nörotoksisite bildirilmiş ve bunlar da ilacın bırakılmasıyla düzelmiştir(80). Liyofilize halde bulunan kolistimetat sodyum sulandırıldığında konsantrasyona bağımlı olarak hızla aktif olan kolistine dönüşür. Kolistin kolistimetat sodyumdan daha toksiktir. Bu nedenle intratekal/intaventriküler verileceğinde sulandırıldıktan sonra hemen verilmelidir.

Kolistin kullanımından kaynaklanan diğer yan etkiler arasında özellikle inhale kullanımı sonrasında bildirilen bronkospazm ve hipersensitivite reaksiyonları olabilir(74). Ancak kistik fibrozisli hastalarda yapılan son dönemdeki çalışmalarda inhale kolistin kullanımından kaynaklanan böyle bir yan etki tanımlanmamıştır(75,76).

Kolistin ile ilgili son dönemlerde yapılan çalışmalarda geçmiş tecrübelerin aksine, nörotoksik ve nefrotoksik yan etkiler beklenenden daha az olarak bildirilmiştir(77). Bunun en önemli nedenleri arasında hastaların daha iyi monitörize edilmesi, nefrotoksik ilaçların kolistinle birlikte kullanımının sınırlandırılması ve bu konuda artış gösteren farkındalık düzeyi ile kolistinin önceki dekatlarda kullanıldığı esnada içeriğinde bulunan nefrotoksik maddelerin azaltılıp daha pürifiye hale getirilmiş olmasıdır. Bununla birlikte kolistimetat uygulamadan önce oluşabilecek yan etkiler açısından hastanın durumu iyice değerlendirilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, 01.01.2011-31.03.2014 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde kolistin verilen hastalarda, kolistin etkinliğinin ve yan etkilerinin değerlendirildiği retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin 80558721/239 sayılı ve 02.09.2014 tarihli onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

Kolistin tedavisi verilen hastaların dosya notları, epikrizleri, hemşire gözlem formları ve laboratuvar sonuçları incelenmiştir. Kolistin kullanımı 7 günden az olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. 25 tanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, 50' si Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nden olmak üzere 75 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmanın yapıldığı dönemde ESOGÜ Hastanesi YYBÜ on üç, ÇYBÜ ikisi izolasyon odası olmak üzere dokuz yatak kapasitesiyle hizmet vermekteydi. Kolistin kullanan hastaların tanımlanmasında yenidoğan ve çocuk yoğun bakım hastaları için 2 ayrı hasta profili formu hazırlandı, demografik ve klinik özellikler hazırlanan form üzerine kaydedildi.

Hastaların adı ve soyadı, cinsiyeti, hastaneye yatış tarihi, primer yatış tanıları, kolistin başlama zamanı, kolistin öncesi yatış süresi, kolistin kullanım süresi, kolistin öncesi ve sonrası 7. güne ait laboratuvar değerleri, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, göbük kateteri ve/veya santral kateter varlığı, taşikardi, düşmeyen ateş, hipoksiye maruziyet, mekanik ventilasyon, TPN kullanımı, VP şant, nörolojik sekel varlığı, eşlik eden konjenital kalp hastalığı, pnömoni ve metabolik hastalık öyküsü sorgulandı ve bilgiler hastaya ait forma kaydedildi.

Yenidoğan bebeklerde ek olarak doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, hipoksik doğum öyküsünün varlığı kaydedildi. Prematürite gestasyonel yaşın <37 hafta olması olarak tanımlandı. Hipoksik doğum öyküsü 1. dk Apgar skorunun 4, 5. dk Apgar skorunun 7' nin altında olması, metabolik asidoz (kord kanı veya doğumdan sonra bir saat içinde bakılan arteriyel kan gazında BE >-16 mEq/L), solunumun ≥ 5 dakika süre ile olmaması, doğumun fetal distres nedeni ile sezaryenle gerçekleşmesi kriterleri göz önüne alınarak belirlendi. YYBÜ ve ÇYBÜ hastaları 2 ayrı grup olarak değerlendirildi ve istatistiksel analizler iki grup için ayrı hazırlandı.

Kolistin öncesi ve tedavinin 7. gününden sonra çalışılan CBC, CRP, elektrolitler (Na, K, Ca), BUN, kreatinin, ALT, AST düzeyleri ve hastaların geçirdikleri kan dolaşımı, idrar, kateter enfeksiyonları ile üreyen mikroorganizmalar dosya bilgilerinden elde edildi.

Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalar ayrı ayrı değerlendirildi. 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.

İstatiksel değerlendirmede SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Çalışma grubumuzun tanımlayıcı verileri sıklık ve ortalama olarak verildi. Verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2011-Mart 2014 yılları arasında YYBÜ' nde izlenen hastalardan IV kolistin tedavisi aldığı saptanan 25 hasta çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya alınan hastaların ortalama doğum ağırlığı 1725 ± 910 g (630-3440 g) ve gestasyonel yaşı $31,4 \pm 4,7$ (25-40) hafta idi. % 84' ü AGA, %12' si SGA, % 4'ü LGA olarak doğan bebeklerin 14' ü erkek (%56), 11' i kızdı (%44). Bebeklerin kolistin başladığı sırada ortalama yaşı $47,4 \pm 23,4$ gün olup, kolistin öncesi hastanede yatış süresi $46,7 \pm 23,7$ gün ve kolistin kullanım süresi $17,9 \pm 6,1$ gündü. (Tablo 4.1) (Şekil 4.1)

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

Hastaların Özellikleri	Hasta sayısı n=25
Ortalama gestasyonel yaş (hafta)	$31,4 \pm 4,7$ (25-40)
Preterm ortalama gestasyonel yaş (hafta)	$29,65 \pm 3,30$
Erkek : kız oranı	14 : 11
AGA : SGA : LGA oranı	21 : 3 : 1
Preterm : term oranı	20 : 5
Doğum ağırlığı (g)	1725 ± 910 (630-3440)
Preterm bebeklerin doğum ağırlığı (g)	1382 ± 642
Kolistin başlama yaşı (gün)	$47,4 \pm 23,4$ (12-100)
Kolistin öncesi hastanede yatış süresi (gün)	$46,7 \pm 23,7$ (12-100)
Kolistin kullanım süresi (gün)	$17,9 \pm 6,1$ (7-28)

Nozokomiyal enfeksiyon için risk yaratacak faktörler açısından değerlendirildiklerinde hastaların 18' inde göbek kateteri (%72), 23' ünde santral kateter (%92), 25' inde hipoksik doğum öyküsü ve/veya hipoksiye maruz kalma (%100), 24' ünde mekanik ventilasyon (%96), 25' inde TPN desteği (%100), 6' sında ventriküloperitoneal (VP) şant (%24), 9' unda konjenital kalp hastalığı (%36), 6' sında pnömoni (%24), 14' ünde BPD (%56), 3' ünde metabolik hastalık (%12) mevcuttu. (Şekil 4.2) (Tablo 4.2)

Eksitus olan hasta sayısı 16 olup (%64), bu hastaların 14' ü preterm (%56), 2'si term (%8) bebek idi (Tablo 4.2)

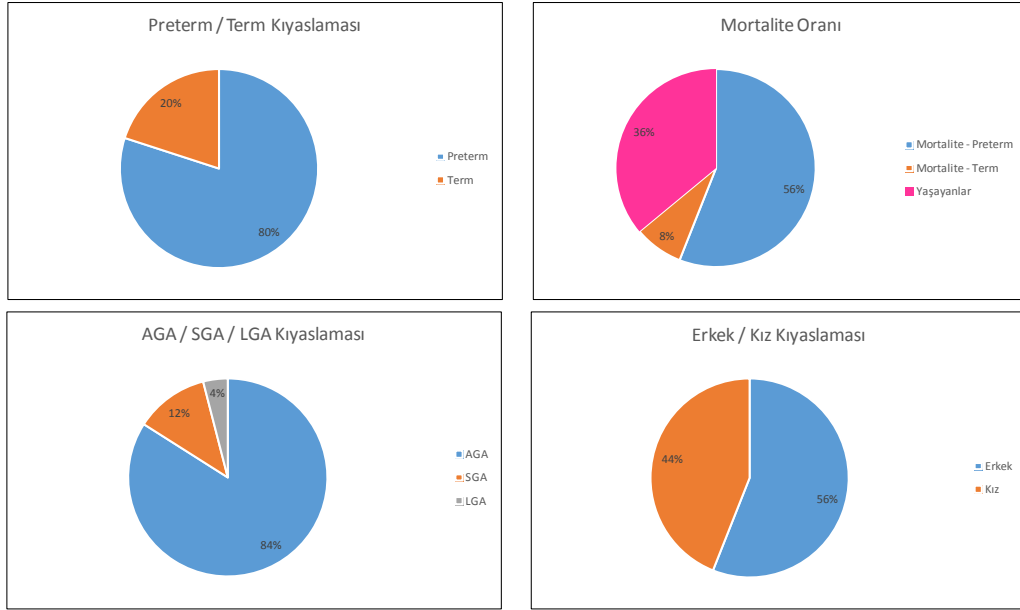
Eksitus olan term bebeklerin ikisinde de hidrosefali ve meningomyelosele olup santral kateter, hipoksi maruziyeti, mekanik ventilasyon, TPN alımı öyküsü mevcuttu.

Eksitus olan pretermelerin 6' sının gestasyon haftası 29' un altında olup ileri derecede düşük doğum ağırlığına sahiplerdi. Bir hastaya intestinal obstrüksiyon eşlik etmekle birlikte hepsi RDS nedeniyle postnatal surfaktan tedavisi almıştı. Eksitus olan hastaların tümünde göbek kateteri, 4 hastada santral kateter, tümünde hipoksik doğum, mekanik ventilasyon desteği, TPN alımı mevcuttu.

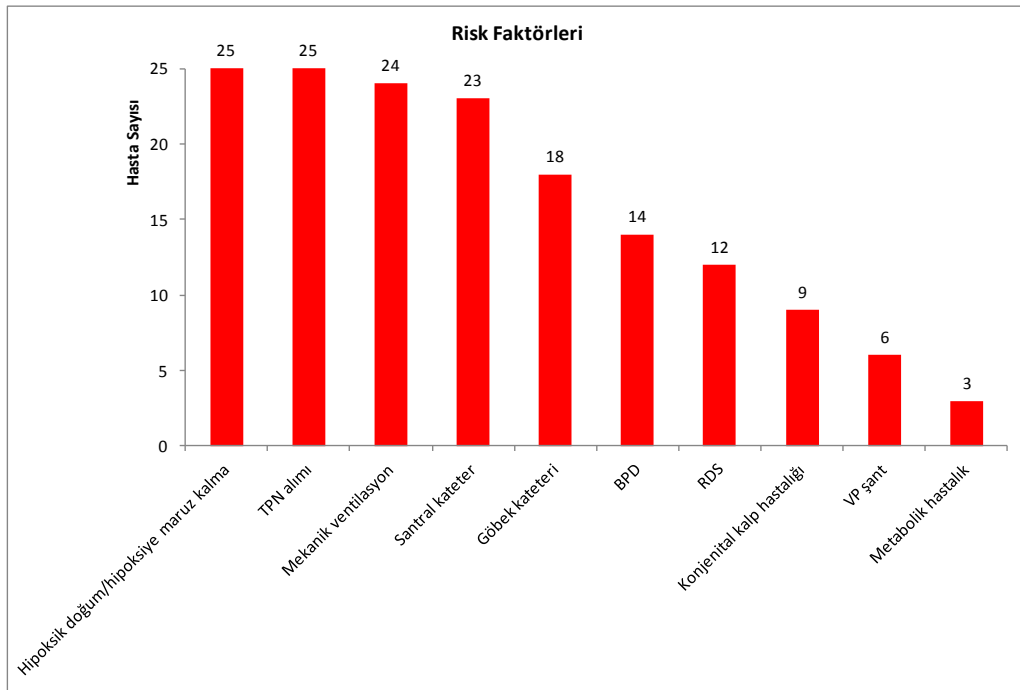
Gestasyon yaşı 30 hafta ve üzerinde olan diğer eksitus pretermelerin ise eşlik eden konjenital diafragma hernisi, intestinal obstrüksiyon, NEK, hidrosefali, pulmoner hipertansiyon gibi patolojileri bulunmakla beraber tümünün santral kateteri, hipoksik doğum öyküsü, mekanik ventilasyon desteği, TPN alımı ve BPD' si mevcuttu.

Tablo 4.2. Yenidoğan Hasta Grubunda Nozokomiyal Enfeksiyonlar için Risk Faktörleri ve Mortalite

Risk faktörleri	Hasta sayısı n=25 (%)
Göbek kateteri	18 (%72)
Santral kateter	23 (%92)
Hipoksik doğum öyküsü / hipoksiye maruz kalma	25 (%100)
Mekanik ventilasyon	24 (%96)
TPN alımı	25 (%100)
VP şant	6 (%24)
Konjenital kalp hastalığı	9 (%36)
BPD	14 (%56)
RDS	12 (%48)
Metabolik hastalık	3 (%12)
Mortalite	16 (%64)
Mortalite – Preterm	14 (%56)
Mortalite – Term	2 (%8)



Şekil 4.1. Yenidoğan bebeklerin demografik özellikleri ve mortalitesi



Şekil 4.2. Yenidoğan hastaların NE risk faktörleri

Ocak 2011-Mart 2014 yılları arasında ÇYBÜ' nde izlenen 50 hasta IV kolistin tedavisi aldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 26' sı erkek (%52), 24' ü kızdı (%48). Kolistin başlandığı sırada hastaların ortalama yaşı $55,2 \pm 54,1$ ay olup,

kolistin öncesi hastanede yatış süresi $38,5 \pm 26,5$ gün ve kolistin kullanım süresi $13,2 \pm 4,2$ gündür. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. IV Kolistin Tedavisi Alan Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarının Demografik Ve Klinik Özellikleri

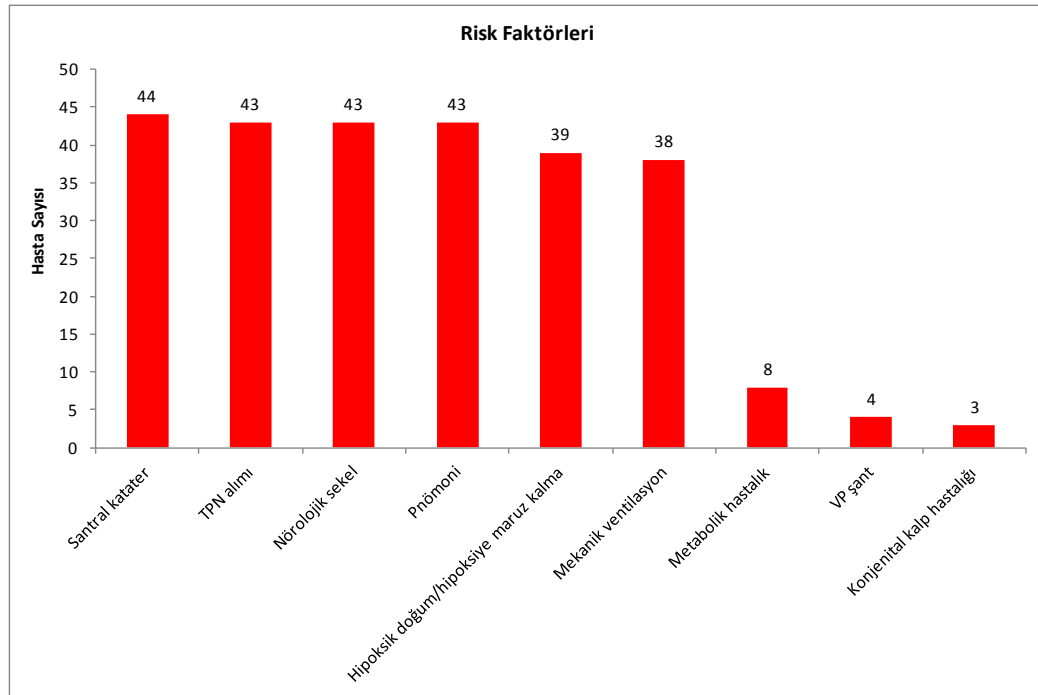
Hastaların Özellikleri	Hasta sayısı n=50
Ortalama yaş (ay)	$55,2 \pm 54,1$ (1-168)
Erkek : kız oranı	26 : 24
Kolistin başlama yaşı (ay)	$56,2 \pm 53,7$ (3-170)
Kolistin öncesi hastanede yatış süresi (gün)	$38,5 \pm 26,5$ (7-120)
Kolistin kullanım süresi (gün)	$13,2 \pm 4,2$ (7-26)

Hastaların 44' ünde santral kateter (%88), 39' unda hipoksik doğum öyküsü ve/veya hipoksiye maruz kalma (%78), 38' inde mekanik ventilasyon (%76), 43' ünde TPN desteği (%86), 4' ünde VP şant (%8), 43' ünde nörolojik sekel (%86), 3' ünde konjenital kalp hastalığı (%6), 43' ünde pnömoni (%86), 8' inde metabolik hastalık (%16) mevcut olup , 20 hasta eksitus (%40) olmuştur. (Tablo 4.4) (Şekil 4.3)

Eksitus olan hastaların 2'si terminal dönemde olan hematolojik malignite, 2'si multipl organ yaralanmasının eşlik ettiği araç içi trafik kazası (AİTK) hastası olup diğer 16 hastanın hepsi de primer hastalıklarına sekonder nöromotor gelişim geriliği, solunum yetmezliğine bağlı uzun süreli mekanik ventilasyon desteği alan ve ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastalardır. Hepsinde santral kateter, TPN alımı olup 3 hastada altta yatan metabolik hastalık öyküsü bulunmaktadır.

Tablo 4.4. IV Kolistin Tedavisi Alan Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Hasta Grubunda Nozokomiyal Enfeksiyonlar için Risk Faktörleri ve Mortalite

Risk Faktörleri	Hasta sayısı n=50 (%)
Santral kateter	44 (%88)
Hipoksik doğum öyküsü / hipoksiye maruz kalma	39 (%78)
Mekanik ventilasyon	38 (%76)
TPN alımı	43 (%86)
VP şant	4 (%8)
Nörolojik sekel	43 (%86)
Konjenital kalp hastalığı	3 (%6)
Pnömoni	43 (%86)
Metabolik hastalık	8 (%16)
Mortalite	20 (%40)



Şekil 4.3. Çocuk hastalarda NE için risk faktörleri

Tüm hastalarda kolistinden önce başta karbapenem olmak üzere geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmış ve hiçbir hastada kolistin tek başına kullanılmamıştır. Kolistin tedavisi 5 mg/kg/gün 2 doz şeklinde uygulanmıştır.

Kolistin başlama endikasyonu üretilen patojenlerin antibiyogramında kolistin duyarlılığı tespit edildikten sonra olduğu gibi (“sadece kolistine duyarlı” bulunan patojenler yenidoğanda 7, çocuk hasta grubunda 6 hastada mevcuttu), diğer hastalarda endikasyon en az 7 gün kullanılan antibiyoterapiye klinik yanıt alınamaması üzerine kan kültürü alındıktan sonra olmuştur.

Çalışmada kolistin kullanımının yan etkileri de değerlendirilmiştir.

Yenidoğan hasta grubunda kolistin öncesi ve sonrası 7. güne ait laboratuvar değerleri tablo 4.5’ de karşılaştırılmıştır .

Kolistin öncesinde 25 hastadan 14 tanesinde (%56) trombositopeni mevcut olup (<100.000), bu hastaların 2’ sinde (%8) tedavinin 7. gününde trombosit sayısının 100.000’in üzerine çıktığı, kolistin öncesi trombosit sayısı 150.000’ in üzerinde olan 2 hastanın (%8) ise tedavinin 7. gününde trombositopenisi olduğu (<50.000) saptanmıştır. Kolistin kullanımından önce 18 hastaya eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldığı, kolistin kullanırken 20 hastaya eritrosit transfüzyonu yapıldığı kayıtlardan elde edilmiştir.

Kolistin öncesi ve sonrası hemoglobin, beyaz küre, absolü nötrofil sayısı, trombosit, C-reaktif protein, sodyum, potasyum, kalsiyum, kan üre azotu, kreatinin düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. IV Kolistin Tedavisi Alan Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarının Kolistin Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerleri

Laboratuvar Parametreleri	Kolistin Öncesi Laboratuvar Değerleri	Kolistin Sonrası Laboratuvar Değerleri	p değeri
Hb (g/dl)	12,5 ± 2,8 (6,6-19,3)	12,1 ± 1,7 (8,1-15)	0,548
WBC(/mm ³)	14844 ± 8422 (5200-31800)	13802 ± 9042 (5900-44400)	0,647
ANS(/mm ³)	8685 ± 6899 (1000-27100)	7837 ± 6296 (2100-20300)	0,893
PLT(/mm ³)	147440 ± 136893 (6000-440000)	128240 ± 100072 (19000-327000)	0,979
CRP (mg/dl)	6,47 ± 5,78 (0,3-18,4)	5,20 ± 6,02 (0,3-21,1)	0,123
Na (mEq/L)	139 ± 4,8 (134-150)	139 ± 4,5 (130-145)	0,725
K (mEq/L)	4,68 ± 0,83 (2,86-6,35)	4,55 ± 0,87 (3,2-5,9)	0,573
Ca (mg/dl)	8,56 ± 1,11 (6,1-10,7)	9,08 ± 1,15 (7,8-12,4)	0,215
BUN (mg/dl)	18,1 ± 9,5 (2,8-44,2)	18,7 ± 14,1 (3,8-71,9)	0,904
Kreatinin (mg/dl)	0,31 ± 0,18 (0,04-0,45)	0,39 ± 0,33 (0,2-1,82)	0,484
AST (IU/L)	55,9 ± 35,8 (28-204)	76,4 ± 63,8 (23-275)	0,113
ALT (IU/L)	29,4 ± 22,1 (6-100)	43,3 ± 49,3 (13-187)	0,149

Çocuk hastaların kolistin öncesi ve sonrası 7. güne ait laboratuvar değerleri tablo 4.6' da karşılaştırılmıştır. Kolistin öncesi ve sonrası hemoglobin, beyaz küre, absölu nötrofil sayısı, trombosit, C-reaktif protein, sodyum, potasyum, kalsiyum, kan üre azotu, ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, kreatinin ve AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur. ($p < 0.05$) Kreatininin kolistin öncesi ortalama değeri $0,27 \pm 0,18$ iken, kolistin sonrası $0,33 \pm 0,45$; AST' nin kolistin öncesi ortalama değeri $65,3 \pm 73,6$, kolistin sonrası $133,50 \pm 435,70$ bulunmuştur. (Tablo 4.6)

Kolistin öncesinde 50 hastadan 11 tanesinde (%22) trombositopeni mevcut olup (< 150.000), bu hastaların 3 tanesinde (%6) tedavinin 7. gününde trombosit sayısının 150.000 'in üzerine çıktığı, kolistin öncesi trombosit sayısı 150.000 ' in

üzerinde olan 2 hastada (%8) ise tedavinin 7. gününde trombositopeni (<150.000) saptanmıştır. 8 hasta (%16) ise hem tedavi öncesi, hem tedavi sonrasında trombositopenik (<150.000) seyretmiştir. Kolistin kullanımından önce 17 hastaya eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldığı, kolistin kullanırken 21 hastada eritrosit transfüzyonu yapıldığı kayıtlardan elde edilmiştir.

Tablo 4.6. IV Kolistin Tedavisi Alan Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarının Kolistin Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerleri

Laboratuvar Parametreleri	Kolistin Öncesi Laboratuvar Değerleri	Kolistin Sonrası Laboratuvar Değerleri	p değeri
Hb	10,2 ± 1,66 (7,3-13,6)	10,3 ± 1,93 (6,7-15,4)	0,866
WBC	14166 ± 8544 (500-44800)	15589 ± 15498 (300-40500)	0,821
ANS	9110 ± 7298 (0-35600)	8815 ± 7184 (0-31200)	0,866
PLT	308580 ± 174383 (11000-756000)	321980 ± 213168 (6000-1083000)	0,574
CRP	4,11 ± 5,29 (0,3-23,6)	4,05 ± 5,04 (0,3-27)	0,810
Na	139 ± 5,60 (131-162)	138,4 ± 4,95 (124-148)	0,808
K	4,40 ± 0,74 (2,2-5,9)	4,50 ± 0,66 (3,3-5,8)	0,514
Ca	8,99 ± 0,79 (6,7-10,8)	9,19 ± 1,00 (6,8-12,7)	0,229
BUN	11,50 ± 7,30 (2,2-37)	13,10 ± 17,00 (2,5-100)	0,406
Kreatinin	0,27 ± 0,18 (0,02-0,9)	0,33 ± 0,45 (0,02-2,78)	0,044 ***
AST	65,3 ± 73,6 (10-413)	133,50 ± 435,70 (13-3118)	0,044 ***
ALT	42,20 ± 37,10 (1-177)	83,90 ± 212,30 (5-1503)	0,157

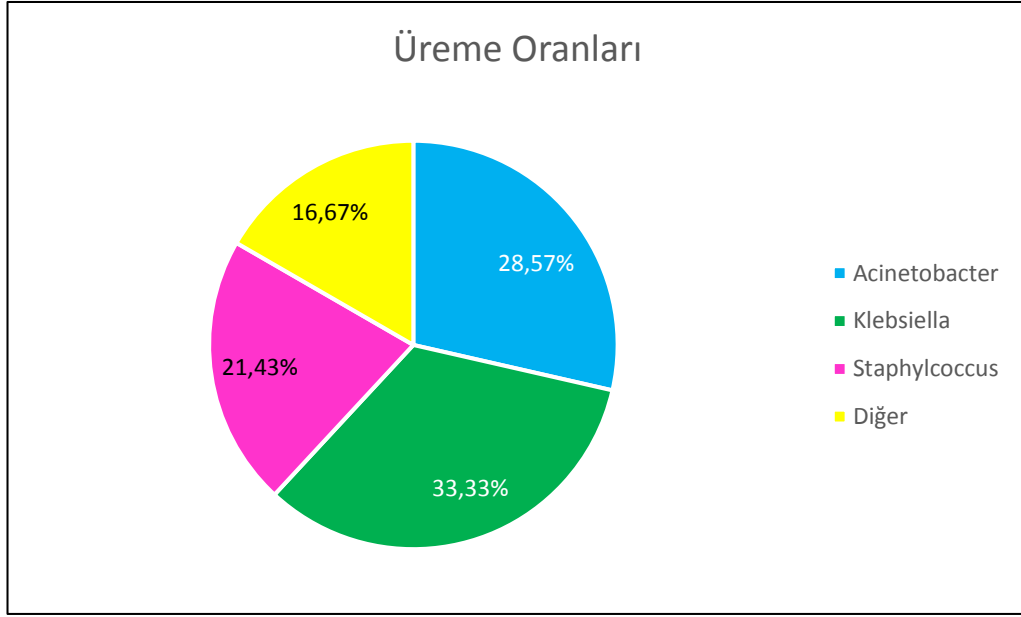
Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan kan, idrar, trakeal aspirat kültürleri alındı.

Yenidoğanda VP-şanti olan 3 hastadan alınan BOS örneklerinde 3 hastada da üreme saptanmış ve kateteri olan hastaların 4 tanesinde çalışılan örneklerde üreme saptanmıştır. (Tablo 4.7) 25 hastanın 3'ünde (%12) alınan örneklerin hiçbirinde üreme saptanmamıştır. Toplam 42 adet üreme saptanmış olup; en sık izole

edilen mikroorganizmalar *Klebsiella pneumonia* (%30) ve *Acinetobacter baumannii* (%23,8)' dir. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. IV Kolistin Tedavisi Alan Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarının Kültür Üremeleri

Mikroorganizmalar	Kan	İdrar	Trakeal Aspirat	BOS	Kateter	Toplam
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	-	3	1	1	7
<i>Acinetobacter baumannii/calcoeticus comp.</i>	-	2	-	-	-	2
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	-	-	-	-	1	1
<i>Klebsiella pneumonia</i>	3	3	-	-	1	7
<i>Klebsiella pneumonia + enterococcus faecium</i>	-	1	-	-	1	2
<i>Klebsiella pneumonia + stentrophomonas maltophilia</i>	1	-	2	-	-	3
<i>Klebsiella pneumonia + acinetobacter lwoffii</i>	-	-	1	-	-	1
<i>Klebsiella oxytoca + acinetobacter baumannii</i>	-	-	1	-	-	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	1	-	-	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	-	1	-	-	2
<i>Enterococcus faecium</i>	-	3	-	-	-	3
<i>Serratia marcescens</i>	1	-	1	-	-	2
KNS	3	1	-	-	-	4
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	-	-	-	-	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	-	-	1	-	2
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	-	-	1	-	-	1
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	1	-	1
Toplam	14	10	11	3	4	42



Şekil 4.4. Yenidoğan hasta grubunda kültürlerde üreyen mikroorganizmalar

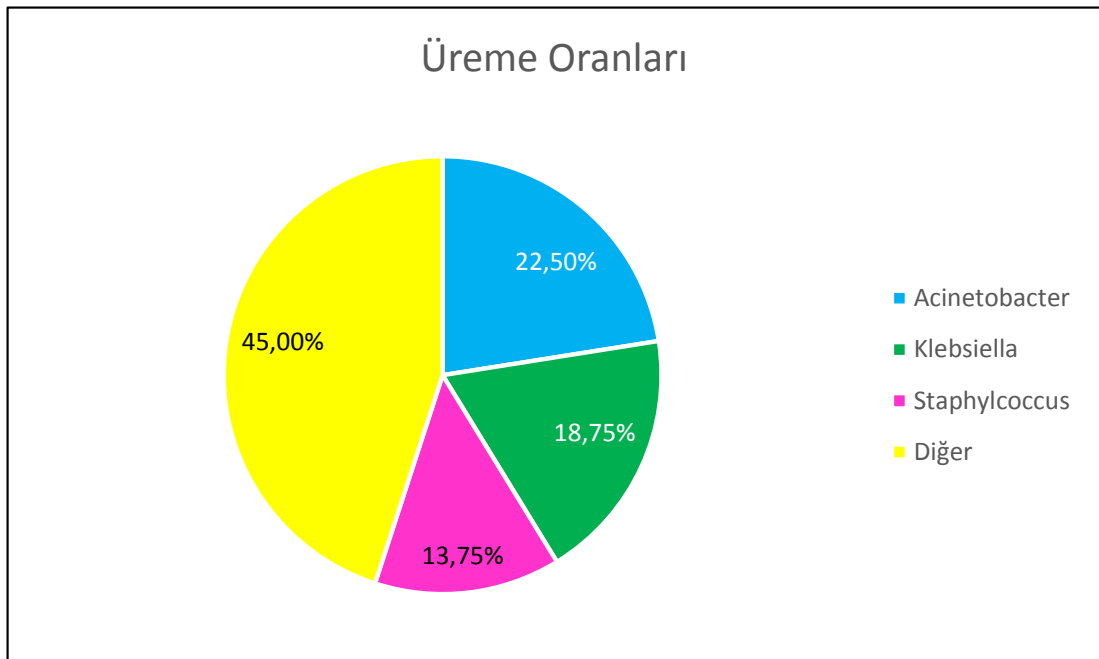
Çocuklarda VP-şantı olan 4 hastadan alınan BOS örneklerinde 3 hastada üreme saptanmış ve kateteri olan hastaların 5 tanesinde çalışılan örneklerde üreme saptanmıştır (Tablo 4.8) 50 hastanın 5 tanesinde (%10) alınan örneklerin hiçbirinde üreme saptanmamıştır. Toplam 70 adet üreme saptanmış olup; en sık izole edilen mikroorganizmalar *Acinetobacter baumannii* (%24) ve *Klebsiella pneumonia* (%20) 'dir. (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. IV Kolistin Tedavisi Alan Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarının Kültür Üremeleri

Mikroorganizmalar	Kan	İdrar	Trakeal Aspirat	BOS	Kateter	Toplam
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	1	3	1	-	9
<i>Acinetobacter baumannii</i> /calcoeticus comp.	2	1	2	1	2	8
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	-	-	-	-	1
<i>Klebsiella pneumonia</i>	3	3	8	-	-	14
<i>Klebsiella oxytoca</i> + <i>staphylococcus epidermidis</i>	1	-	-	-	-	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	1	1	-	-	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	2	4	-	1	7
<i>Enterococcus faecium</i>	-	2	-	-	-	2
<i>Serratia marcescens</i>	1	-	3	-	-	4
<i>Serratia plymuthica</i>	-	-	2	-	-	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	-	3	-	-	4
<i>Corynebacterium</i> species	1	-	-	-	-	1
<i>Escherichia coli</i>	-	1	1	-	-	2
<i>Alcaligenes faecalis</i>	-	-	-	-	1	1
KNS	1	-	-	-	-	1
<i>Staphylococcus aerius</i>	-	-	1	-	-	1

Tablo 4.8. “Devam” IV Kolistin Tedavisi Alan Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarının Kültür Üremeleri

Mikroorganizmalar	Kan	İdrar	Trakeal Aspirat	BOS	Kateter	Toplam
Staphylococcus hominis	3	-	-	-	-	3
Staphylococcus hominis + Enterococcus raffinosus	1	-	-	-	-	1
Staphylococcus epidermidis	1	-	-	1	-	2
Staphylococcus haemolyticus	3	-	-	-	-	3
Candida parapsilosis	-	-	-	-	1	1
Toplam	23	11	28	3	5	80



Şekil 4.5. Çocuk hasta grubunda kültürlerde üreyen mikroorganizmalar

Postmortem 33 kan, 33 BOS kültürü alınmış olup, kan kültüründe 18, BOS kültüründe 6 üreme olmuştur. Üreyen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 4.9’ da verilmiştir.

Tablo 4.9. Postmortem Kültür Üremeleri

Mikroorganizmalar	YYBÜ		ÇYBÜ		Toplam
	BOS	KAN	BOS	KAN	
Klebsiella	3	3	-	3	9
Serratia	1	2	-	2	5
Acinetobacter	1	1	1	1	4
Staphylococcus	-	1	-	1	2
Stenotrophomonas	-	1	-	-	1
Candida	-	1	-	2	3
Toplam	5	9	1	9	24

5.TARTIŞMA

Nozokomiyal enfeksiyonlar, yoğun bakım ünitelerinde yatan yenidoğan ve çocuk hastalar için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (21,78). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin cihaz ve alt yapısındaki teknolojik iyileşmeler, tedavi ve uygulamalardaki yenilikler ve deneyimli işgücünün artması ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalım oranları artmıştır. Bu bebeklerde sağkalımın artması ile hastane yatış sürelerinin uzaması, altta yatan hastalıkları için invaziv işlemlere daha çok maruz kalmaları ve immün sistemlerindeki yetersizlikler nedeniyle NE'ler artmıştır (79,80).

NE hızı genelde çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir. Kabaca bu rakam hastaneye yatan her 100 çocuk için 6 veya 7 iken erişkinlerde 100 hasta için 4 civarındadır(23). Özellikle ÇYBÜ ve YYBÜ' lerinde komplike hastaların sıklığı ve ince damar, kontrolsüz hareketlere bağlı damar yolunun devre dışı kalması gibi damar yolu sorunları, ilaçların yüksek doz uygulanmasına bağlı oluşacak toksik etkiden kaçınmak için doz ayarlanarak gün içinde daha sık uygulanması, çocukların kateterlerinin stabilizasyonunda erişkinlere göre daha fazla sorun yaşanması, daha sık hemşire bakım ve manipülasyon gereksinimleri NE riskini erişkinlere kıyasla ek olarak artırıcı durumlardır (33). Son yıllarda ABD'de yapılan gözlemsel çalışmalarda ÇYBÜ'nde NE oranlarının %6-13.7 arasında değiştiği bildirilmektedir (81).

Farklı yenidoğan yoğun bakım üniteleri arasındaki NE'lardaki farklılıklar, sadece enfeksiyon kontrol önlemlerinin başarısı ile ilişkili olmayıp aynı zamanda aktif sürveyansın varlığı, düşük doğum ağırlıklı ve anomalili bebekleri izleme oranı, invaziv işlem uygulama sayıları ve hasta/sağlık çalışanı sayısı gibi bir çok faktörle ilişkilidir (9).

Yapılan çok sayıdaki sürveyans çalışmasında; gestasyon yaşı, çok düşük doğum ağırlığı, TPN, mekanik ventilasyon ve kateter kullanımının NE ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16,82,83).

Auriti ve ark.nın (84) 2002 yılında İtalya' da YYBÜ'de yaptıkları 280 hastayı kapsayan çalışmasında 32 haftadan küçük olma ve 1500 gramdan küçük olmanın NE gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğu, Babazono ve ark.nın (16) 2002-2003 yıllarında Japonyadaki 7 YYBÜ'deki 871 hastayı kapsayan

çalışmasında ise doğum ağırlığının 1500 gramın altında olmanın NE gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir. Yapıcıoğlu ve ark.nın (17) 2001-2006 yılları arasındaki 6 yıllık sürede Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi YYBÜ’de yaptıkları 2832 hastayı kapsayan prospektif çalışmalarında düşük doğum ağırlığı ve prematüre olmanın NE gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki yenidoğan hastalarının önemli kısmını prematüre, düşük doğum ağırlıklı bebekler oluşturmaktadır; ortalama gestasyonel yaş $31,4 \pm 4,7$ (25-40) hafta, doğum ağırlığı 1725 ± 910 (630-3440) gramdır.

Nozokomiyal kan akımı enfeksiyonunun gelişiminde en önemli risk faktörü, santral vasküler kateterizasyondur (41,85,86). Brito ve ark.nın (83) 2006-2009 yılları arasında Brezilya’daki YYBÜ’de yaptıkları 1443 hastayı kapsayan çalışmasında NE gelişen yenidoğanların % 87,6’sında kateter bulunurken, NE gelişmeyenlerin % 62,5’unda kateter bulunuyordu ve bu durum NE gelişimini 4,2 kat artırıyordu ($p < 0,001$). Bizim çalışmamızdaki yenidoğan hastalarının %92’ sine, çocuk hastaların %88’ inde santral kateter vardı. Yenidoğan hastaların %72’sine doğumdan sonra göbek kateteri takıldığı, kolistin başlandığı sırada hiçbirinin göbek kateterinin bulunmadığı ve kolistin başlandığı sırada %92’ sinin santral kateteri olduğu saptanmıştır.

Parenteral beslenmenin süresinin uzaması, enfeksiyon ve metabolik komplikasyonlara yol açarak mortaliteyi, hastanede yatış süresini, büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (87). Sohn ve ark.nın (82), 1999 yılında A.B.D.’deki 29 YYBÜ’de yaptıkları 827 hastayı, Brito ve ark.nın (83), 2006-2009 yılları arasında Brezilya’daki YYBÜ’de yaptıkları 1443 hastayı kapsayan çalışmalarında NE gelişiminde TPN’nin istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir. Ülkemizde Bolat ve ark.nın (88) 2008 yılında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yaptıkları 807 hastayı kapsayan çalışmasında prematürelde NE gelişiminde TPN kullanımının istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Çalışma kapsamına aldığımız tüm yenidoğan bebeklerin TPN desteği aldıkları saptanmıştır. ÇYBÜ hastalarında bu oranın %86 olduğu saptanmıştır.

Endotrakeal entübasyon uygulaması bakterilerin havayolu defans mekanizmalarını geçerek akciğerlere daha kolay ulaşmasına neden olduğu gibi aynı zamanda entübasyon konak savunma mekanizmalarını, öksürük ve mukosilyer aktiviteyi bozar. Nozokomiyal enfeksiyon ve nozokomiyal pnömoni gelişimi açısından mekanik ventilasyon önemli bir risk faktörüdür. Ventilatörde kalış süresi uzadıkça ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) olma riski artmaktadır. VİP'in azaltılmasında en önemli faktör ventilatörde kalış süresinin kısa tutulmasıdır. Fagon ve ark.nın (89) 1988 yılında Fransa'da ki mekanik ventilasyon uygulanan 567 hastayı kapsayan çalışmasında mekanik ventilasyonda geçirilen her gün için VİP gelişme riski % 1 (VİP riski; 10 gün MV'de kalınca % 6,5, 20 gün kalınca % 19 ve 30 gün kalınca % 28) olarak bulunmuştur . Yalaz ve ark.nın (90) 2008-2010 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi YYBÜ'de yaptıkları 600 hastayı kapsayan çalışmasında ise ortalama MV süresi; VİP'li hastalarda 50,9 gün iken VİP gelişmemiş hastalarda 2,7 gün olarak bulunmuştur. Çalışmamızda yenidoğan hasta grubunda %96, çocuk hasta grubunda %76 oranında mekanik ventilasyon desteği mevcuttu. Yenidoğanda aynı zamanda %56 oranında BPD bulunmaktadır ki; bu da ventilatör bağımlılığıyla yatış süresini uzatmakta, oksijenlenmedeki bozukluk enfeksiyon riskini ve VİP riskini arttırmaktadır.

Altta yatan hastalıklar hem immün sistemi zayıflatarak hem de uzamış hastanede yatış sürelerine neden olarak enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Çalışmamızda kronik hastalık varlığının mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır. Gray ve arkadaşlarının yaptığı sürveyans çalışmasında 3 yılda 131 KDE epizotu tespit edilmiş, bu hastaların %87'sinde kronik hastalık (%60,3'ü konjenital hastalıklar) saptanmıştır. Literatürde hematoloji-onkoloji hastalarında, transplantasyon yapılan hastalarda, immun supresif kullananlarda NE riski yüksek bulunmuştur (91,92,93). Elward ve ark. (94) yaptığı prospektif kohort çalışmasında konjenital kalp hastalığı (KKH), büyüme ve gelişme geriliği, genetik sendrom varlığı ile NE arasında anlamlı ilişki saptamış, genetik sendrom varlığı bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. KKH, nörolojik hastalık, metabolik hastalığı olanların yaşa göre ağırlıkları genellikle düşük olduğu için NE sıklığı daha fazladır. Yine kronik hastalarda damaryolu problemi olması nedeniyle kateter kullanımı daha fazladır, bu da enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Ayrıca bu hastaların savunma fonksiyonlarının etkilenmiş olması, eşlik

eden hastalıkları nedeniyle yatarak tedavi gereksinimlerinin daha sık ve uzun sürmesi, invaziv işlemlere daha fazla ihtiyaç duyulması NE riskini artırmaktadır. Bizim çalışmamızda eksitus olan term bebeklerin ikisinde de hidrosefali ve meningomyelosele olup , gestasyon yaşı 30 hafta ve üzerinde olan diğer eksitus pretermelerin ise eşlik eden konjenital diafragma hernisi, intestinal obstrüksiyon, NEK, hidrosefali, pulmoner hipertansiyon gibi patolojileri bulunmaktaydı. Çocuk hasta grubunda ise eksitus olan hastaların 2'si terminal dönemde olan hematolojik malignite, 2'si multipl organ yaralanmasının eşlik ettiği AİTK hastası olup diğer 16 hastanın hepsi de primer hastalıklarına sekonder nöromotor gelişim geriliği, solunum yetmezliğine bağlı uzun süreli mekanik ventilasyon desteği alan ve ventilatör ilişkili pnömonisi olan hastalardı.

Kolistin, dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan eski, ancak önemi her geçen gün giderek artan 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(6). Kolistinin yan etkileri konusunda yapılan çalışmalar erişkinlerde daha iyi tanımlanmış olup çocuklarda bu konuda yapılan çalışmalar literatürde az sayıda bulunup yenidoğanlarda ise oldukça kısıtlı sayıdadır.

Jajoo ve ark.nın (95) 2009' da 10' u term, 8'i preterm 18 kritik durumdaki YYBÜ hastasında yaptıkları çalışmada pnömoni, menenjit, kan akımı enfeksiyonu ve ampiyem tedavisi için kolistin uygulanmış olup, çalışmamızdakine benzer şekilde en sık *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumonia* izole edilmiştir. Sadece 2 hastada serum kreatininde anlamlı yükselme saptanmış 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 tartışılmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde böbrek fonksiyon testlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Kolistin öncesi ve tedavinin 7. gününde bakılan parametrelerin tümü için $p>0.05$ hesaplanmıştır.

Çocuklarda kolistinin sistemik kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar olgu serileri ve olgu sunumları şeklinde yayınlanmıştır. Falagas kistik fibrozisi olmayan

çocuklardaki kolistin kullanımı ile ilgili literatürü gözden geçirmiştir. 10 olgu serisi ve 15 olgu sunumunda 326 çocuk değerlendirmeye alınmıştır. Bu çocukların 271'inde klinik sonuçlar değerlendirilebilir nitelikte olup %90'ından fazlasında tam kür veya klinik iyileşme sağlanmıştır. Nefrotoksisite %2.8'inde saptanmış olup hiçbirinde nörotoksisite tanımlanmamıştır. Bu yayınlardaki klinik endikasyonlar sepsis, menenjit, pnömoni ve pyelonefriti içermektedir (75). Karlı ve ark. (96) 2008-2013 yılları arasında 200 yataklı bir çocuk hastanesinde kolistin tedavisi alan 31 hastada yaptıkları çalışmada 3 hastada nefrotoksisite geliştiğini ancak bu hastaların da kolistinle eş zamanlı başka bir nefrotoksik etken daha aldığını bildirmişler ve çoklu ilaç direnci olan ağır pediatrik NE' de kolistinin kabul edilebilir bir tedavi seçeneği olabileceğini belirtmişlerdir. Törün ve ark.nın (97) 2010' da İÜTF ÇYBÜ' nde izlenen kolistin uygulanan 8 hastada yaptıkları çalışmada da yine hiçbir hastada nefrotoksisite ve nörotoksisite gözlenmemiş, klinik cevap 7 hastada, mikrobiyolojik cevap tüm hastalarda alınmış ve kolistinin etkin ve güvenilir olduğu düşünülmüştür. Florescu ve ark.nın (98) 2011' de Omaha' da geniş bir hasta ve kontrol grubu ile yaptıkları, kistik fibrozisi olmayan ventilatör ilişkili pnömonili hastalarda IV ve inhaler kolistin kullanımının güvenli ve etkili olabileceğini söylemişler, nefrotoksisite ve nörotoksisite saptamamışlardır. Karbuş ve ark.nın (99) 2011' de AÜTF ÇYBÜ' nde yaptıkları çalışmada, 29 kritik hastada kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu, bakteriyemi, VP şant enfeksiyonu, peritonit ve pnömoni endikasyonlarıyla kolistin kullanılmış olup %79 güçlü, %21 zayıf klinik cevap alınmıştır. Sadece 1 hastada nefrotoksisite bildirilmiş, onda da çoklu organ yetmezliğine bağlı olduğu düşünülmüştür ve kolistinin çoklu ilaç dirençli Gram (-) bakteri NE' lerinde iyi tolere edilen ve etkili olabileceği bir ilaç olduğu söylenmiştir.

Bizim ÇYBÜ hastalarımızda yaptığımız çalışmada kolistin öncesi ve sonrası hemoglobin, beyaz küre, absolü nötrofil sayısı, trombosit, C-reaktif protein, sodyum, potasyum, kalsiyum, kan üre azotu, ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, kreatinin ve AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur. ($p < 0.05$) Kreatininin kolistin öncesi ortalama değeri $0,27 \pm 0,18$ iken, kolistin sonrası $0,33 \pm 0,45$; AST' nin kolistin öncesi ortalama değeri $65,3 \pm 73,6$, kolistin sonrası $133,50 \pm 435,70$ bulunmuştur. AST ve kreatininde belirgin artış saptanan hastalarda bu değerlerin tedavi öncesinde de yüksek olması kolistinin renal

ve hepatik sorunu olan hastalarda sorun oluşturabileceğini ve tedavi sırasında izlenmeleri gerektiğini ortaya koymuştur. Bu gruba dahil olan hastalarda tedavi öncesinde de bu parametrelerin yüksek olması, kolistin öncesinde çoklu antibiyotik kullanılmış ve kolistinle eş zamanlı başka terapilerin uygulanmış olması ve eşlik eden septisemiye bağlı artış olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Kolistin öncesinde ve sonrasında aynı 2 hastada kreatinin yüksekliği ($>0,9$ mg/dl), kolistin öncesinde 27, sonrasında 29 hastada AST yüksekliği (>45 IU/L) mevcuttur.

Nozokomiyal enfeksiyonlara yol açan patojenlerin dağılımı hastanelerin florasına ve kullanılan antibiyotiklere göre değişiklik gösterse de en sık NE etkeni olan mikroorganizmalar tanımlanmıştır. Nozokomiyal enfeksiyonlarda ampirik tedavinin başarısı için en olası patojenlerin bilinmesi çok önemlidir. Bu nedenle her ünitenin sürveyans kayıtları olası patojenlere göre ampirik antibiyotik kullanımında belirleyicidir.

YYBÜ'lerinde en sık NE patojenleri gelişmiş ülkelerde KNS iken gelişmekte olan ülkelerde gram negatif bakterilerdir (100,101). Bizzaro ve arkadaşlarının Yale üniversitesinde retrospektif olarak 1989-2003 yıllarını içeren 939 yenidoğanı kapsayan çalışmasında, etkenler sıklık sırasına göre KNS ve E.coli olarak saptandı (102). Mai ve ark.nın (103) 2007-2009 yılları arasında Çin'de YYBÜ'de yaptıkları 6437 hastayı kapsayan çalışmasında, NE etkeni olarak en sık üretilen patojen % 19,6 oranıyla Klebsiella türleri oldu. Türk Neonatoloji Derneği' nin 2005 yılında Türkiye' deki 16 YYBÜ'de yaptığı 9359 hastayı kapsayan çok merkezli çalışmasında, 16 merkezin 7'sinde Klebsiella türleri, 3 merkezde KNS, 3 merkezde Serratia ve 1 merkezde E.coli en sık üretilen patojen olarak bulundu (18). Bizim çalışmamızda ise yenidoğan hasta grubunda kan, idrar, trakeal aspirat, BOS, kateter örneklerinden izole edilen etkenler sıklık sırasına göre Klebsiella türleri (%33), Acinetobacter türleri (%29) ve Staphylococcus türleri (%21) olarak bulundu.

ÇYBÜ' nde hastane kaynaklı enfeksiyonlardan sıklıkla izole edilen mikroorganizmalar lokalizasyonlarına bakılmaksızın, KNS, Enterococcus spp., S.aureus, P.aeruginosa, Candida spp. ve Enterobacter cloaca'dır (34). Bizde ise kültürlerde en sık izole edilen bakteriler Acinetobacter türleri (%22), Klebsiella türleri (%19) ve Staphylococcus türleri (%14) olarak bulundu. Literatürde de nonenterik Gram negatif basiller arasında P. aeruginosa hala ön sıradadır. Bir

çalışmada 270 KDE izolatından 204'ü *P. aeruginosa*, 48'i *Acinetobacter* ve 18'i ise *Stenotrophomonas maltophilia* olarak saptanmıştır (104). Dağlı ve ark.nın (105) yaptıkları çalışmada da YBÜ'lerinde en sık izole edilen mikroorganizma %19.17 ile *P. Aeruginosa idi*. Grohskopf ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ÇYBÜ' de KDE'lerinin kaynağı %38 KNS'ler iken, %25 Gram negatif aerobik basiller olarak bulunmuştur. Bunlar içinde *Enterobacter spp.*, *P.aeruginosa* ve *Klebsiella pneumonia* çok sıklıkla rapor edilmişlerdir(34). Sonuçların bizim patojen sıklık dağılımlarımızdan bazı farklılıklar göstermesi; mikroorganizma dağılım skalalarının ünitelerdeki pek çok faktörden etkilenebilir olması ile açıklanabilir. Bu yüzden merkezlerin dönem dönem kendi NE surveyans çalışmalarını yapmaları şarttır.

Nozokomiyal enfeksiyonların bir başka önemli boyutu da antibiyotiklere dirençli nozokomiyal patojenlerin sıklığının artmasıdır. Günümüzde pek çok patojen geçmişte etkili olan antibiyotiklerin çoğuna dirençli hale gelmiştir. Metisilin dirençli *S.aureusa* ek olarak geniş spektrumlu beta laktamaz üreten gram negatif çomaklar ve vankomisine dirençli enterokoklar yoğun bakım ünitelerinde hastane florasına yerleşmiş durumdadır. YYBÜ'ne yatan hastalarda yetersiz ya da geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, dirençli patojenlerin ortaya çıkmasına ve dirençli mikroorganizmalar ile NE gelişme riskinin artışına neden olmaktadır (106,107).

Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Birliği (INICC)'nin 2004-2009 yılları arasındaki 5 yıllık dönemde gelişmekte olan 36 ülkedeki 422 yoğun bakım ünitesini kapsayan çalışmasında; enterokoklarda % 5,1 vankomisin direnci, *P.aeruginosada* % 27,7 amikasin direnci, % 47,2 meropenem direnci, % 36,2 piperasilin-tazobaktam direnci, *K.pneumoniae* de % 7,9 meropenem direnci, % 76,3 seftriakson direnci, *A.baumannii* de % 55,3 meropenem direnci, *E.colide* %66,7 seftriakson direnci, % 4,4 meropenem direnci saptandı. Amerika Ulusal Sağlık Hizmeti Güvenlik Ağı (NHSN)'nin 2006-2007 yıllarında Amerikadaki yoğun bakım ünitelerinin verilerinde; enterokoklarda % 78,9 vankomisin direnci, *P.aeruginosada* % 4,3 amikasin direnci, % 23 meropenem direnci, % 20,2 piperasilin-tazobaktam direnci, *K.pneumoniae* de % 10,8 meropenem direnci, % 27,1 seftriakson direnci, *A.baumannii* de % 29,2 meropenem direnci, *E.colide* % 8,1 seftriakson direnci, % 0,9 meropenem direnci saptandı.

Retrospektif olarak incelendiğinde, çalışmamızda kolistin başlama endikasyonu üretilen patojenlerin antibiyogramında kolistin duyarlılığı tespit edildikten sonra olduğu gibi (“sadece kolistine duyarlı” bulunan patojenler yenidoğanda 7, çocuk hasta grubunda 6 hastada mevcuttu), diğer hastalarda endikasyon en az 7 gün kullanılan antibiyoterapiye klinik yanıt alınamaması üzerine kan kültürü alındıktan sonra olmuştur. Tüm hastalarda kolistin öncesi karbapenem başta olmak üzere geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mevcuttu.

Çoklu antibiyotik direnci taşıyan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde oldukça etkili olduğu düşünülen polimiksinin yaygın kullanımı sonucunda *P.aeruginosa*, *A.baumannii* ve *K.pneumoniae* suşlarında direnç geliştiği bildirilmiştir(108). Özellikle bu direnç gelişiminde dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyon tedavisinde kolistin tek başına kullanımı oldukça önem taşır. Direnç gelişiminin önüne geçilmesi amacıyla kolistin bu tür enfeksiyonlarda tek başına kullanımından kaçınılması, kombinasyon tedavisinin tercih edilmesi önerilmektedir. Bunun dışında 14 günlük kullanım süresini aşan kolistin uygulaması da direnç gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kolistin, ciddi enfeksiyonların tedavisinde günümüzde bir çok antibiyotiğin yetersiz kaldığı dirençli mikroorganizmalara karşı, mutlaka korunması ve endikasyon durumunda kombine kullanılması gereken bir antibiyotiktir (109,110).

Polimiksinin özellikle sorunlu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde son seçenek antibiyotik olduğu düşünülecek olursa, gelişebilecek direnç potansiyeli nedeniyle bu ajanlar gerekli endikasyonlar için rezerv konumda tutulmalı, polimiksin dışında duyarlı bulunan diğer antibiyotikler tercih edilmelidir. Kolistin dışında diğer tüm antibiyotiklere dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda da monoterapidan kaçınılması gereklidir. Bizim çalışmamızda da hiçbir hastada kolistin tek başına kullanılmamıştır.

Sonuç olarak nozokomiyal enfeksiyonlar, YYBÜ ve ÇYBÜ’ndeki hastaların morbidite ve mortalitesini arttıran, hastanede yatış süresini uzatan önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Kolistin, dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan eski, ancak önemi her geçen gün giderek artan polimiksin grubu antimikrobiyal bir ajan olup son dönemlerde giderek artan çoklu antibiyotik dirençli enterik bakteri, panresistant *Acinetobacter* ve

P.aeruginosa enfeksiyonlarının ardından parenteral kullanımı zorunlu olarak tekrar artış göstermiştir(6). Çalışmamız sonucunda yenidoğanlarda kolistin kullanımının yenidoğan yaş grubunda dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda güvenilir olduğu, renal ve hepatik sorunu olan çocuk hasta grubunda ise sorun oluşturabileceği ve tedavi sırasında izlenmeleri gerektiği düşünülmüştür. Eksitus olan hastalarda 1 hafta ya da daha uzun süreli kolistin kullanılmış olmasına rağmen postmortem alınan kan ve BOS örneklerinde Gram negatif mikroorganizmaların üremesi kolistinin etkinliğinin geniş kapsamlı çalışmalarla sorgulanması gerektiğini düşündürmüştür.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Ocak 2011-Mart 2014 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi' nde kolistin tedavisi alan hastaların demografik ve klinik özellikleri, risk faktörleri, kolistin öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri, kültürlerden izole edilen mikroorganizmalar retrospektif olarak değerlendirildi. Aşağıdaki bulgular elde edildi.

Çalışmaya alınan 25 YYBÜ hastasının ortalama doğum ağırlığı 1725 ± 910 g ($630-3440$ g) ve gestasyonel yaşı $31,4 \pm 4,7$ (25-40) hafta idi. % 84' ü AGA, %12' si SGA, % 4'ü LGA olarak doğan bebeklerin 14' ü erkek (%56), 11' i kızdı (%44).

Bebeklerin kolistin başlandığı sırada ortalama yaşı $47,4 \pm 23,4$ gün olup, kolistin öncesi hastanede yatış süresi $46,7 \pm 23,7$ gün ve kolistin kullanım süresi $17,9 \pm 6,1$ gündü.

Nozokomiyal enfeksiyon için risk yaratacak faktörler açısından değerlendirildiklerinde hastaların 18' inde göbek kateteri (%72), 23' ünde santral kateter (%92), 25' inde hipoksik doğum öyküsü ve/veya hipoksiye maruz kalma (%100), 24' ünde mekanik ventilasyon (%96), 25' inde TPN desteği (%100), 6' sında ventriküloperitoneal (VP) şant (%24), 9' unda konjenital kalp hastalığı (%36), 6' sında pnömoni (%24), 14' ünde BPD (%56), 3' ünde metabolik hastalık (%12) mevcuttu.

Eksitus olan hasta sayısı 16 olup (%64), bu hastaların 14' ü preterm (%56), 2'si term (%8) bebek idi.

Kolistin öncesi ve sonrası 7. güne ait hemoglobin, beyaz küre, absolü nötrofil sayısı, trombosit, C-reaktif protein, sodyum, potasyum, kalsiyum, kan üre azotu, kreatinin düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$)

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan kan, idrar, trakeal aspirat kültürleri alınmış olup VP-şantı olan 3 hastadan alınan BOS örneklerinde 3 hastada da üreme saptanmış ve kateteri olan hastaların 4 tanesinde çalışılan örneklerde üreme saptanmıştır. 25 hastanın 3' ünde (%12) alınan örneklerin hiçbirinde üreme saptanmamıştır. Toplam 42 adet üreme saptanmış olup; en sık izole edilen

mikroorganizmalar *Klebsiella pneumonia* (%30) ve *Acinetobacter baumannii* (%23,8)' dir

Çalışmaya alınan 50 ÇYBÜ hastasının 26' sı erkek (%52), 24' ü kızdı (%48).

Kolistin başlandığı sırada hastaların ortalama yaş $55,2 \pm 54,1$ ay olup, kolistin öncesi hastanede yatış süresi $38,5 \pm 26,5$ gün ve kolistin kullanım süresi $13,2 \pm 4,2$ gündü.

Hastaların 44' ünde santral kateter (%88), 39' unda hipoksik doğum öyküsü ve/veya hipoksiye maruz kalma (%78), 38' inde mekanik ventilasyon (%76), 43' ünde TPN desteği (%86), 4' ünde VP şant (%8), 43' ünde nörolojik sekel (%86), 3' ünde konjenital kalp hastalığı (%6), 43' ünde pnömoni (%86), 8' inde metabolik hastalık (%16) mevcuttu.

20 hasta eksitus (%40) olmuştur.

Kolistin öncesi ve sonrası 7. güne ait hemoglobin, beyaz küre, absolü nötrofil sayısı, trombosit, C-reaktif protein, sodyum, potasyum, kalsiyum, kan üre azotu, ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, kreatinin ve AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur. ($p < 0,05$) Kreatininin kolistin öncesi ortalama değeri $0,27 \pm 0,18$ iken, kolistin sonrası $0,33 \pm 0,45$; AST' nin kolistin öncesi ortalama değeri $65,3 \pm 73,6$, kolistin sonrası $133,50 \pm 435,70$ bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan kan, idrar, trakeal aspirat kültürleri alınmış olup VP-şantı olan 4 hastadan alınan BOS örneklerinde 3 hastada üreme saptanmış ve kateteri olan hastaların 5 tanesinde çalışılan örneklerde üreme saptanmıştır . 50 hastanın 5 tanesinde (%10) alınan örneklerin hiçbirinde üreme saptanmamıştır. Toplam 70 adet üreme saptanmış olup; en sık izole edilen mikroorganizmalar *Acinetobacter baumannii* (%24) ve *Klebsiella pneumonia* (%20) 'dir.

Postmortem 33 kan, 33 BOS kültürü alınmış olup, kan kültüründe 18, BOS kültüründe 6 üreme olmuştur.

Sonuç olarak yenidoğanlarda kolistin kullanımının yenidoğan yaş grubunda dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda güvenilir olduğu, renal ve hepatik sorunu olan çocuk hasta grubunda ise sorun oluşturabileceği ve tedavi sırasında izlenmeleri gerektiği düşünülmüştür. Eksitus olan hastalarda 1

hafta ya da daha uzun süreli kolistin kullanılmış olmasına rağmen postmortem alınan kan ve BOS örneklerinde Gram negatif mikroorganizmaların üremesi kolistinin etkinliğinin geniş kapsamlı çalışmalarla sorgulanması gerektiğini düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. A report from the NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *American Journal of Infection Control* 2004; 32: 470-485.
2. French GL. E Enterococci and vancomycin resistance. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (Suppl 1): S75-83.
3. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (Suppl 1): S11-23.
4. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to Gramnegative bacteria: current concepts. *New Eng J Med* 2010;362:1804-13.
5. Maragakis LL. Recognition and prevention of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38 (Suppl 1): S345-51.
6. Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH et al. Polymyxin B similarities to and differences from colistin (polymyxin E), *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(6):811-21.<http://dx.doi.org/10.1586/14787210.5.5.811> PMID:17914915.
7. Li J, Turnidge J, Milne R et al. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanosulphonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(3):781-5. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.3.781-785.2001> PMID:11181360 PMCID:90373.
8. Joyce ST, Barbara MS, Mark TL. Nosocomial infections: An overview. In Barbara JH, Klaas J, Weissfeld AS, Tilton RJ, eds. *Clinical and Pathogenic Microbiology*, 4 th Chapter, 2 nd ed. Mosby, St Louis; 1994; 83-99.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
 12. Ovalı F. Nozokomial enfeksiyonlar. In: Ovalı F eds. *Yenidoğan Enfeksiyonları*. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006: 393-409.
 13. Moore DL. Nosocomial infections in Newborn Nurseries and Neonatal Intensive Care Units. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Williams-Wilkins, Baltimore; 1996: 535-564.
 14. Mahieu LM, Buitengeweg 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.
 15. Raymond J, Aujard Y and the European Study Group. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2000; 21: 260-263.
 16. Babazono A, Kitajima H, Nishimaki S, Nakamura T, Shiga S, Hayakawa M, Tanaka T, Sato K, Nakayama H, Ibara S, Une H, Doi H. Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by the Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS). *Acta Medica Okayama* 2008; 62: 261-268.
 17. Yapıcıoğlu H, Satar M, Özcan K, Narlı N, Özlu F, Sertdemir Y, Tasova Y. 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.
 18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G, Dudeck MA, Pollock DA, Horan TC. 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.
23. Cavalcante SS, Mota E, Silva LR, Teixeira LF, Cavalcante LB. Risk factors for developing nosocomial infections among pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 438-45.
24. Lakshmi KS, Jayashree M, Singhi S, Ray P. Study of nosocomial primary bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 2007; 53: 87-92.
25. Saçar S, Kavas ST, Asan A ve ark: Pamukkale Üniversitesi Hastanesi'nde Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı: Üç Yıllık Analiz, *Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2008; 22: 15-21.
26. Soysal A, Toprak D, Yavuz B ve ark: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatri servisinde 2004 yılı nozokomiyal enfeksiyonları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2006; 10: 143-8.
27. Ariffin H, Navaratnam P, Kee TK, Balan G. Antibiotic resistance patterns in nosocomial gram-negative bacterial infections in units with heavy antibiotic usage. *Journal of Tropical Pediatrics* 2004; 50: 26-31.

28. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 1997; 77(1): 4-11.
29. 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.
30. Morven S. Edwards, Carol J. Baker. *Nosocomial Infections in the Neonate*. Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Second Edition. Churchill Livingstone 2003: 547-553.
31. Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Archives of disease in childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2006; 91: 72-74.
32. Ovalı F. Yenidoğan İmmünolojisi. In Ovalı F eds. *Yenidoğan Enfeksiyonları*. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006: 27-68.
33. Hacımustafaoğlu M. *Pediatride hastane kaynaklı enfeksiyonlardan korunma*. *ANKEM Derg* 2004; 18: 148-53.
34. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garret DO, Sohn AH, Levine GL, Siegel JD, Stover BH, Jarwis WR, 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.
35. Ustagelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Mutlu G, imir T (editörler). Ankara, Günes, Kitabevi, 1999:734-735.
36. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G, Kıraklı C. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri, *ANKEM Derg* 2010;24(1):12-9.
37. Yalçın AN. Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımı ve direnç sorununa genel bakış, *ANKEM Derg* 2009;23(Ek 2):136-42.

38. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY program: Species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999; 35: 19-25.
39. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *The Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 685-702.
40. Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA et al. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006; 55: 293-301.
41. Polin RA, Saiman L. Nosocomial Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Infectious diseases* 2003; 4: 81-89.
42. Schelonka RL, Freij BJ, McCracken GH. Bacterial and Fungal Infections. *Avery's Neonatology. Pathophysiology & Management of the Newborn.* 6 th Edition. Philadelphia. 2005; 1235-1273.
43. 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.
44. 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.
45. Gülay Z, Ercan H, Öktem A, Yuluğ N. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2000; 11:91-100.
46. Akova M. Antibiyotik kullanımı ve direnç ilişkisi. In: Leblebicioğlu H UGUS, ed. *Antibiyotikler.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003:67-73
47. Hanberger H, Diekema D, Fluit A et al. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. *J Hosp Infect* 2001; 48: 161-176.

48. Poutsiaka DD. Antimicrobial resistance in the chronically ill patients. Clin Chest Med 2001;22:87-103.
49. Akalın H. Çoklu ilaç direncinde tedavi yaklaşımı ve ilaç politikaları. ANKEM Derg 2007 ; 21(Ek-2) :186-191.
50. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. Clin Infect Dis 2006 ; 43: S 43-48.
51. Günseren F, Mamikoğlu L, Oztürk S, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother 1999 ; 43:373-378.
52. Gür D. Gram negatif hastane izolatlarında yeni b-laktamlara direnç ve GSBL sıklığı-Çok merkezli HİTİT projesinin sonuçları. 7. Febril Nötropeni Simpozyumu, 23-26 Şubat 2006, Ankara Program Kitabı, 3.
53. 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.
54. Livermore DM, Woodford N. The b-lactamase threat in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. Trends Microbiol 2006; 14: 413-420.
55. Vahapoğlu H, Budak F, Kasap M, et al. High prevalence of OXA-51-type class D b-lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: co-existence with OXA-58 in multiple centres. J Antimicrob Chemother 2006;58: 537-542.
56. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. Clin Infect Dis 1995; 11: 57-80.
57. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E 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):194-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.005>
PMid:20006471.

58. 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.
59. Peterson AA, Hancock RE, McGroarty EJ. Binding of polycationic antibiotics and polyamines to lipopolysaccharides of *Pseudomonas aeruginosa*, *J Bacteriol* 1985;164(3):1256-61. PMID:2999076 PMCID:219323.
60. 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.
61. 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.
62. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2010, 40th ed. Antimicrobial Therapy Inc., Sperryville, USA.
63. 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.
64. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2009;48(1):1-12. <http://dx.doi.org/10.1086/595011> PMID:19035777.
65. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-First Informational Supplement [serial on the Internet], CLSI, Wayne, PA (2011). Available at: <http://www.clsi.org> (last accessed 1 December 2011).
66. Mogi T, Kita K. Gramicidin S and polymyxins: the revival of cationic cyclic peptide antibiotics, *Cell Mol Life Sci* 2009;66(23):3821-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-009-0129-9> PMID:19701717.

67. 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.
68. 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.
69. Pogue JM, Lee J, Marchaim D 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. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir611> PMID:21900484.
70. 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.
71. 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.
72. Ko H, Jeon M, Choo E 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.

76. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by gram-negative bacteria, *J Antimicrob Chemother* 2010;65(12):2645-9. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq360> PMID:20876621.
77. Matthaiou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI et al. Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study, *Crit Care Med* 2008;36(3): 807-11. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0B013E3181652FAE> PMID:18431267.
78. Gotoff SP. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (16th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001: 538-552.
79. Chapman IA, Stoll BJ. Nosocomial infections in the nursery. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (Eds). *Avery's Disease of the Newborn*. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005: 578-594.
80. Philip AG. The changing face of neonatal infection: experience at a regional medical center. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1994; 3: 1098-1102.
81. Lakshmi KS, Jayashree M, Singhi S, Ray P. Study of nosocomial primary bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 2007; 53: 87-92.
82. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, Siegel JD, Jarvis WR and Pediatric Prevention Network. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *The Journal of Pediatrics* 2001; 139: 821-827.
83. 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.

84. 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.
85. Tokars JI, Cookson ST, McArthur MA, Boyer CL, McGeer AJ, Jarvis VR. Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy. *Annals of Internal Medicine* 1999; 131: 340-347.
86. 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.
87. Olsen AL, Reinholdt J, Jensen AM, Andersen LP, Jensen ET. Nosocomial infection in a Danish Neonatal Intensive Care Unit: a prospective study. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 1294-1299.
88. Bolat F, Uslu S, Bülbül A, Cömert S, Can E, Baş EK, Güran Ö, Nuhoglu A. Hospital acquired bloodstream infections in neonatal intensive care unit. *Turkish Archives of Pediatrics* 2011; 46: 130-136.
89. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, Gibert C. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1989; 139: 877-884.
90. Yalaz M, Altun-Köroğlu Ö, Ulusoy B, Yıldız B, Akisu M, Vardar F, Özinel MA, Kültürsay N. Evaluation of device-associated infections in a neonatal intensive care unit. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2012; 54: 128-135.
91. Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJ. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics*. 2002;110(3):481-485.

92. Grisaru-Soen G, Sweed Y, Lerner-Geva L, Hirsh-Yechezkel G, Boyko V, Vardi A, et al. Nosocomial bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: 3-year survey. *Med Sci Monit.* 2007;13(6):CR251-257.
93. Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Vaara M, Saxen H. Nosocomial bloodstream infections in children: an 8-year experience at a tertiary-care hospital in Finland. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(11):1072-1075.
94. Elward AM, Fraser VJ. Risk factors for nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients: a 2-year prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(6):553-560.
95. 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. doi: 10.1097/INF.0b013e3182064bfe.
96. Karlı A, Paksu MS, Karadağ A, Belet N, Paksu Ş, Güney AK, Akgün M, Yener N, Şensoy GN. 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.
97. Törün SH, Aktürk H, Çalışkan B, Demirkol D, Somer A, Salman N. Pediatrik hastalarda kolistin kullanımı, *ANKEM Derg* 2011;25(Ek 1).
98. Diana F. Florescu, Fang Qiu, Megan A. McCartan, Cezarina Mindru, Paul D. Fey, A. C. Kalil. 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. doi: 10.1093/cid/cir934.
99. Karbuz A, Özdemir H, Yaman H, Kocabaş BA, Ödek Ç, Güriz H, Aysev AD, Çiftçi E, Kendirli T, Ateş C, İnce E. The use of colistin in critically ill children in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jan;33(1):e19-24. doi: 10.1097/INF.000000000000117.
100. Gotoff SP. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (16th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001: 538-552.

101. 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.
102. 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.
103. Mai JY, Dong L, Lin ZL, Chen SQ. Investigation and analysis of nosocomial infection in neonates. *Zhonghua Er Ke Za Zhi. Chinese Journal of Pediatrics* 2011; 49: 915-920.
104. Jones RN, Pfaller MA, Marshall SA, Hollis RJ, Wilke WW. Antimicrobial activity of 12 broad- spectrum agents tested against 270 nosocomial bloodstream infections isolated caused by non-enteric gram-negative bacilli. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29: 187-92.
105. Özgür Dağlı, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyonların irdelenmesi ve enfeksiyon risk faktörlerinin belirlenmesi. *Uzmanhk Tezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalı, Mayıs 2006*.
106. Tokars JI, Cookson ST, McArthur MA, Boyer CL, McGeer AJ, Jarvis VR. Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy. *Annals of Internal Medicine* 1999; 131: 340-347.
107. 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.
108. Newton BA. The properties and mode of action of the polymyxins, *Bacteriol Rev* 1956;20(1):14-27. PMID:13303920 PMCID:180843.
109. Falagas ME, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* pneumonia, *J Cyst*

Fibros2005;4(2):149-50.<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2005.02.003>

PMid:15886070.

110. Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C 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>.

