

# 738499

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-18
MATERYAL VE METOT	19-20
BULGULAR	21-22
TARTIŞMA	23-27
SONUÇLAR	28
ÖZET	29
SUMMARY	30
KAYNAKLAR	31-37

TC YÜKSEK ÖĞRETİM BAKANLIĞI  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

## **KISALTMALAR**

CMV : Sito megalo virus

CPAP : Sürekli positif havayolu basıncı

DDA : Düşük doğum ağırlığı

ENS : Erken neonatal sepsis

GBS : Grup B streptokok

GNS : Geç neonatal sepsis

HIV : İnsan immün yetmezlik virüsü

IM : İntramüskller

IV : İntravenöz

NEC : Nekrotizan enterokolit

NICU: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

USG : Ultrasonografi

VLBW: Çok düşük doğum ağırlıklı bebek

YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

## GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğan bebeklerde ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde nozokomial enfeksiyonlar morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir ( 1-14). Özellikle geç neonatal sepsiste Candida enfeksiyonları sık görülmektedir (5). Yakın zamanlarda Fanoroff ve arkadaşları (6) düşük doğum ağırlıklı (DDA) yenidoğanlarda % 16 oranında geç neonatal sepsis geliştiğini göstermişlerdir. Candidaların geç neonatal sepsiste % 3-19 oranında sorumlu olduğu, bu vakaların mortalitenin de % 25—60 gibi yüksek olduğu gösterilmiştir (7-11). Candidemili ve candidal menenjit geçiren 1250 g ve daha düşük ağırlıklı infantlarda, kontrollerden daha fazla mortalite ve nörolojik gelişim bozukluğu bildirilmiştir ( 12).

Yenidoğanlarda kazanılmış candida sepsisinde risk faktörleri, prematürite, zor doğum, geniş spektrumlu antibiotik kullanımı, uzun süre total parantral beslenme uygulaması ve teofilin kullanımınıdır ( 8,11,15). ABD’de candidemide kaba mortalite % 23 tür. Candidemi olmayanlarda bu oran % 4,7 civarındadır ( 13). Son yıllarda gelişmiş ülke hastanelerinin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) de Candida salgınları görülmektedir ( 1,10-15). Candida salgınlarında kontrol oldukça zordur. Endojen candideminin orofarenks ve barsakta bulunan mikroorganizmaların translokasyonu sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir (13,14). Hasta yenidoğan ve prematürelde sıklıkla gözlenen sızıntılı barsak « Leaky

gut » durumları da endojen candidemiye neden olmaktadır (15). Bu iki durum da göstermektedir ki yenidoğanın boğaz ve barsaklarında bulunan candidalar, sistemik enfeksiyon nedeni olabilmektedir.

YYBÜ'lerinde riskli bebeklerde intravenöz flukanozol ile Candida profilaksisi yapılmış ve candidemi azaltılmıştır (1,16,17). Flukonozal pahalı bir ilaç olup özellikle karaciğere olmak üzere yan etkileri fazladır. AST, ALT yükselmesi uzun süreli profilakside görülmektedir. Daha önce bildirilen bazı çalışmalarda oral nystatin ve oral miconazole jel ile de kısa süreli uygulamalarla yapılan selektif barsak dekontaminasyonu ile candida salgınları önlenebilmiştir (5,18,20). Bazı çalışmalarda ise nystatinin sistemik candida enfeksiyonlarının profilaksisinde etkisinin az olduğu ya da olmadığı ileri sürülmektedir (21,22).

Çalışmamızın gerekçesi ve amacı; uzun süreli takip ve tedavi ünitesi olan ve invazif girişimlerin sık uygulandığı YYBÜ'lerindeki prematüre ve matür bebeklerde görülen sistemik Candida enfeksiyonlarının önlenmesidir. Bunun için YYBÜ'ne yatırılan tüm bebeklere oral nystatin verilerek candida enfeksiyonunun azalıp azalmayacağı gözlenmiştir. Bizim hipotezimiz «**oral verilen nystatin boğaz ve barsakta selektif dekontaminasyon yaparak endojen candida sepsisini azaltmaktadır** » şeklindedir.

## GENEL BİLGİLER

### YENİDOĞAN ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Enfeksiyonlar, neonatal morbidite ve mortalitenin önemli ve sık nedenlerindedir (3,23). Mortalite oranları erken neonatal sepsiste % 15, geç neonatal sepsiste % 9 kadardır (24). Gelişmekte olan ülkelerde sepsis önemli bir problemdir. Enfeksiyonlar intrauterin dönemde transplasental ya da transservikal yolla, doğum sırasında ve sonrasında edinilebilir. Amnion kesesi membran rüptürü olsun ya da olmasın, serviks yoluyla olan asendan enfeksiyon amniyonit, funjitis (göbek kordonu enfeksiyonu), konjenital pnömoni ve sepsise neden olabilir. Fetüsün asendan enfeksiyonundan sorumlu olan bakteriler B grubu streptokoklar, E.coli ve Klebsiella gibi annenin genitoüriner yollarında sık bulunan organizmalardır. Herpes simpleks tip II de asendan enfeksiyona neden olur, aynı zamanda, bakteriyel sepsisten ayırt edilemez. Sifiliz ve Listeria monositogenes transplasental yolla edinilen enfeksiyonlardır.

Maternal humoral immunité fetusu B grubu streptokok ve herpes simpleks tip II gibi bazı neonatal patojenlere karşı koruyabilir. Özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde,

## GENEL BİLGİLER

### YENİDOĞAN ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Enfeksiyonlar, neonatal morbidite ve mortalitenin önemli ve sık nedenlerindedir (3,23). Mortalite oranları erken neonatal sepsiste % 15, geç neonatal sepsiste % 9 kadardır (24). Gelişmekte olan ülkelerde sepsis önemli bir problemdir. Enfeksiyonlar intrauterin dönemde transplasental ya da transservikal yolla, doğum sırasında ve sonrasında edinilebilir. Amnion kesesi membran rüptürü olsun ya da olmasın, serviks yoluyla olan asendan enfeksiyon amniyonit, funjitis (göbek kordonu enfeksiyonu), konjenital pnömoni ve sepsise neden olabilir. Fetüsün asendan enfeksiyonundan sorumlu olan bakteriler B grubu streptokoklar, E.coli ve Klebsiella gibi annenin genitoüriner yollarında sık bulunan organizmalardır. Herpes simpleks tip II de asendan enfeksiyona neden olur, aynı zamanda, bakteriyel sepsisten ayırt edilemez. Sifiliz ve Listeria monositogenes transplasental yolla edinilen enfeksiyonlardır.

Maternal humoral immunité fetusu B grubu streptokok ve herpes simpleks tip II gibi bazı neonatal patojenlere karşı koruyabilir. zellikle düşük doğum ağırlıklı bebekte,

yenidoğanın antimikrobial savunma mekanizmasındaki çeşitli yetersizlikler, yenidoğan enfeksiyonları yönünden önemli bir etken olan maternal bağışıklık durumundan daha önemlidir.

Prematüre bebeklerde 6 kat daha yüksek olan sepsis oranı, hem preterm bebeğin daha immatür immunolojik sistemine hem de nozokomial enfeksiyon yönünden ek bir risk oluşturan hastanede uzamış tedavi dönemine bağlıdır.

### **Yenidoğan Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması**

1. **Erken neonatal sepsis ( ENS) :** 24 saatten 7 güne kadar değişir, fakat ENS'de ilk 48 saat içerisinde enfeksiyon başlaması esastır. Genellikle ENS'de, doğum esnasında veya doğumdan önce anneden geçen veya doğum sırasındaki antisepsi kurallarına uyulmamasına bağlı olarak bulaşan eksojen mikroorganizmalar sorumludur. Enfeksiyonun bu şekilde kullanılan diğer terimler “vertikal transimition-vertikal geçiş” veya “perinatal enfeksiyondur”.

2. **Geç neonatal sepsis ( GNS) :** GNS 48 saatten sonra başlayan ve genellikle anneden daha çok çevreden kazanılan mikroorganizmalar ile oluşan enfeksiyonlar olarak tanımlanır. Enfeksiyonun bu şekilde kullanılan diğer terimler “horizontal geçiş veya nozokomial” enfeksiyondur.

3. **Transplasental enfeksiyon:** Konjenital rubella, tokzoplazma, Listeriozis, sifiliz ve CMV gibi enfeksiyonlar için kullanılan bir enfeksiyon şeklidir. HIV, hepatit vakalarının bir kısmı ve bazı herpes simplex enfeksiyonu vakaları için de bu tanım uygundur.

### **ERKEN NEONATAL SEPSİS**

ENS genellikle ağır seyreden, sıklıkla menenjit veya pnömoni ile komplike olan bir hastalıktır. Neden olan patojenler anneden veya doğum kanalından elde edilebilirler. Önemli predispozan faktörler erken membran rüptürü, maternal uriner enfeksiyon ve prematürelidir. Yeni yayınlarda bu bebeklerin önemli bir kısmının ağır preeklampatik annelerden doğan nötropenik hastalar olduğu belirtilmiştir. Prematürelilik bir risk faktörü olmasına rağmen

ortalama doğum ağırlığı ENS'de GNS'ye göre daha fazladır. Yapılmış iki ayrı çalışmada sırasıyla ortalama doğum ağırlıkları ENS'de 2472 g ve 2213 g iken ; GNS'de 1960 g ve 1711 g olarak bulunmuştur (25,26). İnsidansı 1000 canlı doğumda 2-3 civarındadır. Gelişmiş ülkelerde B gurubu streptokok (GBS) enfeksiyonları için profilaktik antibiotik kullanımı sonucunda özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ENS insidansı azalmıştır (27).

ENS'lerin çoğundan genellikle GBS olarak bilinen Streptekokus agalactiae sorumludur (26,28). Diğer önemli mikroorganizmalar E. coli, diğer streptekoklar, H. Influenza, L. monositogenes, gram negatif anaerobik mikroorganizmalar (29) mantarlar ve Chlamydia trachomatistir. Tüm ajanların etken olduğu enfeksiyonlar benzer klinik özelliğe sahiptirler. GBS ile oluşan ENS model olarak alınabilir.

## GEÇ NEONATAL SEPSİS

Doğumdan 48 saat sonra başlayan enfeksiyonların çoğuna transplasental veya doğum kanalından bulaşanlardan daha çok çevreden edinilmiş mikroorganizmalar neden olur. Geç neonatal sepsisin spektrumu basit cilt enfeksiyonundan hayatı tehdit eden sepsise kadar değişir. Avustralya da yapılmış bir epidemyolojik çalışmada 48 saat katof değeri olarak belirlendiğinde GNS insidansı 1000 canlı doğumda 4.4; ENS insidansı ise 2.2, mortalite oranları sırasıyla % 9 ve % 15 olarak bulunmuştur (26). Bir çok çalışmada da GNS ENS'e göre daha düşük mortaliteye neden olarak bulunmuştur. Ciddi GNS olgularının çoğu özellikle YYBÜ'indeki pretermelerde gözlenirken, yaşamı tehdit eden GNS'ler termelerde daha nadirdir.

GNS neden olan başka mikroorganizmalar koagülaz negatif stafilokoklar, gram negatif basiller ( Klebsiella sp., E.coli; Serratia marcessceni, Pseudomonas sp.), Staph.aureus ve değişik Candida sp ( Tablo I). Diğer mikroorganizmaların bazıları zaman zaman etken olabilir. Bir çok yüzeysel enfeksiyona Staph. aureus veya gram negatif basiller neden olur.



**Tablo I: Geç NS neden olan ve 5 veya daha fazla gün antibiotikle tedavi edilen**

**vakalar (30).**

Mikroorganizmalar	Sayı	%
Gram Potitif ler		
Staphylococcus-Koagülaz negatif	1288	55
Staphylococcus aureus	209	9
Enterococcus /group D streptokok	111	5
Group B streptococcus	53	2
Diğerleri	52	2
Gram negatifler		
Enterobacter	102	4
E. coli	101	4
Klebsiella	85	4
Pseudomonas	53	2
Diğerleri	82	4
Mantarlar		
Candida albicans	111	5
Candida parapsilosis	57	2
Diğerler	51	2
Total	2355	100

**NOZOKOMİYAL ENFEKSİYON EPİDEMİYOLOJİSİ**

Geç neonatal sepsise neden olan mikroorganizmaların önemli kaynağı hastanın ya da yenidoğan'ın kendi cilt ve gastrointestinal sistemi, diğer bebekler, hastane personeli ve ziyaretilerdir. Nadiren fiziksel evre de kaynak olabilir. Nadiren, Listeria türleri (31) ile kantamine olmuş mineral yağlar ve Acinobakter (32) içeren paranteral nütrisyon sıvıları gibi spesifik kontamine olmuş kaynaklar vardır. Spesifik bakteri türlerini boyayan modern metotlar nozokomiyal patojenlerin ekolojisini anlamada fayda sağlayabilir. Bir adım ileride nozokomial enfeksiyon artar ise YYBÜ' deki antibiotik rezistansını bilmemize ve enfeksiyonu kontrol etmemize yardımcı olabilir(33,34,35).

**Nozokomiyal enfeksiyonda predizpozan faktörler:** Herhangi bir bebek başka bir kişi veya çevreden enfeksiyon kapabilir fakat bazı bebeklerde bazı durumlarda bu risk belirgin olarak artar. Genel predizpozan faktörlerin çoğu enfeksiyonun önlenmesi bölümünde tartışıldı. Fakat burada can alıcı iki nokta belirtilecektir.

#### **Prematürite -düşük doğum ağırlığı ve Medikal alet kullanımı**

Prematürite ve düşük doğum ağırlığı ile GNS (özellikle koagülaz negatif stafilkoklar) arasında güçlü bir ilişki vardır. Yeni çalışmalarda nozokomiyal enfeksiyon oranları 1000g altındaki bebeklerde %44.4 ve %22.6 ve 2000g üzerindeki bebeklerde %10.1 ve %0.6 olarak bulunmuştur(25,26). Bu şüphesiz neden bazı bebeklerin enfeksiyona yatkın olduklarını açıklar(36). Fakat YYBÜ'indeki çevre, mikrobiyolojik ekoloji ve tıbbi malzeme kullanımı gibi bazı çevresel faktörlerde nozokomial enfeksiyonun yayılmasında önemli etkiye sahiptirler. Pek çok çalışmada nozokomiyal enfeksiyonla ventilatör kullanımı sıklığı ve süresi, santral damar yolu kullanımı, intravenöz yağ emülsiyonları ve hidrosefali için şart yerleştirmesi gibi işlemlerle arasındaki pozitif korelasyon vurgulanmıştır(23,36,37,38). Nozokomiyal enfeksiyonla YYBÜ'inde kalma süresi arasındaki ilişki risk faktörlerine maruz kalmanın önemini göstermiştir(38).

#### **Yeni doğanlarda nozokomiyal enfeksiyonlara spesifik örnekler:**

Coagulase-negative staphylacocci (26,39)

Staphylococcus aureus (23)

Gram-negative bacilli (28)

E.coli

Klebsiella

P.auriginosa

Serretia marcescens

Citrobater diversus

Proteus, mirabilis

Enterobakter cloacae

Mantarlar- Candidialar

Diğerleri (1,20,21,22,23,40,41,8).

## **YENİDOĞAN'IN FUNGAL ENFEKSİYONLARI**

Yenidoğan bebekler; immun yetmezlikleriyle ilişkili olarak invaziv mantar enfeksiyonlarına maruz kalırlar. Burada başka faktörler; esas olarak CD45RA tip tecrübesiz (naivy) neonatal T hücreleri ve azalmış T hücre sitotoksitesidir (42). İnvaziv candidiazis VLBW infantlarda % 4,5 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (8).

Neonatal fungal enfeksiyonların %75'inden Candida albicans, geri kalanlarında da C. parapsilosis ve C. tropicalis sorumludur. Diğer mantar türleri zaman zaman enfeksiyon nedeni olabilirler (23,40,41).

## **YENİDOĞANDA CANDİDA ALBICANS ENFEKSİYONLARI**

Candidalar; pamukçuk enfeksiyonlarında ilk defa Fransız pediatrist Francalis Valleix tarafından 1938 de tanımlanmıştır. Candida albicans adı 1920 den beri kullanılmaktadır.

**Kutenöz Candidiazis:** Kandida enfeksiyonunun bu tipi antibiotik kullanımından sonra sıklaşmıştır. Klinikte üç ana tabloda karşımıza gelir.

1. Oral kandidiazis ( Pamukçuk). Ağız mukozası, dil farinks ve özefagusta multibl lezyonlar vardır. Oral nystatin genellikle faydalıdır.
2. Ciltte eritemli yama görünümlü lezyonlar, düzensiz kenarlı fistüller, yüzeysel fistüller ve satellit lezyonlar
3. Irritant dermatitle beraber intertrigo 2. ve 3. lezyonlar da topikal imidezoller veya nystatin faydalıdır.

**Kongenital Candidiazis:** Vajinal kandidiazis gebelikte yaygındır. Asendan enfeksiyon bazen görülür. Bu da özellikle intrauterin kontraseptifler çıkarılırken ya da servikal sütür konulduğunda görülür. Genellikle preterm doğumla beraberdir (43). Enfeksiyon eksternal ve internal vücut yüzeyine yayılır. Konjenital olarak infekte bebekte karakteristik olarak deri ve mukozalar etkilenir ve pnömöni olabilir. Candida sp. gastrik aspirat, süperfizyal lezyonlar ve akciğerlerden elde edilir. Tedavi amphoterisin ve flucytosin ile yapılır. Mortalite yüksektir. C. Albicans amnioniti amphotericin ile amniyon mayisi içine infüzyonu ile başarıyla tedavi edilmiştir (44).

**Kazanılmış sistemik Candidiasis:** Akkiz candida enfeksiyonu çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde artan bir problemdir (41,45). Çoğu vaka doğumda C. Albicans ile kolonizedir(40). Kolonizasyon % 15 vakada nozokomiyaldir. Santral kataterlerin kullanılması, ventriküloperitoneal şantlar, trakeal tüpler, invaziv enfeksiyonlar için geniş spektrumlu aşırı antibiyotik kullanımı belirgin risk faktörleridir. Hipotansiyonu olan yenidoğan bebeklerde intravenöz kortizon kullanılması doğumdan sonra sistemik candidiasis oluşması için predispozan faktör olabilir (46).

**Dissemine Candidiazis** bakteriyel sepsise benzer. Pnömoni, endokardit ile beraber ve tek başına septisemi, septik artrit, osteomyelit, endoftalmitis, intraperitoneal enfeksiyon şeklinde hastalık tablosu yaparlar. Sistemik candidiazisle beraber mukokütenez kandidiazis olabilir. Lokalize kütenez abse olabilir.

C. parapsilosis, Lusitaniae gibi candida türleri ile oluşan neonatal sepsis C. albicans'ın yaptığı sepsisten ayrıt edilemez.

Yayınlarda mortalite oranları % 18-50 arasında değişmektedir (47,48).

Candidal menenjitlerde prognoz çok kötüdür (49).

**Nozocomial Candida enfeksiyonları:** Yenidoğan bebeklerde nozokomial enfeksiyonlar morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir(23,25). Özellikle geç neonatal sepsiste candida enfeksiyonları sık görülmektedir. Son yıllarda Candida enfeksiyonları üzerinde yoğun olarak çalışmaktadır (5). Yakınlarda Fenoraff ve arkadaşları (6) düşük doğum ağırlıklı (DDA) yenidoğanlarda % 16 oranında geç neonatal sepsis geliştiğini göstermişlerdir. Candidaların geç neonatal sepsislerin % 3-19 'undan sorumlu olduğu, bunların mortalitelerinin de %25-60 gibi yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir(8,41-47) . Yine son çalışmalardan birinde candidemili ve candidal menenjit gelişen 1250 galtı infantlarda, kontrollerden daha fazla mortalite ve nörolojik gelişim bozukluğu bildirilmiştir (12).

Yenidoğanlarda kazanılmış candida sepsisinde risk faktörleri; prematürite, zor doğum, geniş sepktrumlu antibiotik kullanımı, uzun süre total parantral beslenme, kortizon kullanılması, santral kataterler, endotrakeal tüpler gibi ekipmanların kullanılmasıdır. Son yıllarda gelişmiş ülkelerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ( YYBÜ) candida salgınları görülmektedir (1,8,10,12,41,46). Candida salgınlarında kontrol oldukça zordur.

### **Candida Enfeksiyonları**

- a. **Primer endojen enfeksiyon**
- b. **Sekonder endojen enfeksiyon**
- c. **Eksojen enfeksiyon** şeklinde ortaya çıkabilir.

**Primer Endojen enfeksiyon:** Candida enfeksiyonu bebeğin kabulünde boğaz ağız ve barsağında bulunan aynı candida türleri tarafından oluşturulur.

**Sekonder endojen Enfeksiyonlar:** Candida enfeksiyonu bebeğin üniteye kabulünde ağız boğaz ve barsağında bulunmayan, üniteye taşıyıcılar veya diğer bebeklerden kros enfeksiyon şeklinde oluşan enfeksiyonlardır.

**Eksojen Enfeksiyonlar:** Kandida enfeksiyonu canlı veya cansız çevreden hastaya bulaştırılmıştır( Kataterler, paranteral beslenme solüsyonları, şantlar, endotrakeal tüpler vs).

Candidalar ile endojen candideminin orofarinks ve barsakta bulunan mikroorganizmaların translokasyonu sonucu ortaya çıktığı söylenmektedir (8,41,50,51) . Yenidoğan bebeklerde gözlenen sızıntılı barsak “ Leaky gut” durumlarında endojen candidemiye neden olmaktadır (15).

Bu çalışmalarda göstermektedir ki; Yenidoğan bebeklerin boğaz ve barsaklarında ki candidal kolonizasyonlar bu bebeklerde candida sepsisine neden olmaktadır.

### **Bakteriyel ( mikrobial ) translokasyon**

Tranlokasyon canlı mikroorganizmaların ve onların endotoksinlerinin sağlam barsak mukozası epitelinden mezenterik lenf nodları, dalak, karaciğer ve kana geçmesi olarak tanımlanır (50,51).

### **Translokasyonda Predizpozan Faktörler**

İmmunosupresyon, intestinal mikrobial florada değişiklikler, termal hasar ve hemorajik şok başlıca predizpozan faktörlerdir. Translokasyon erişkin intestinal mukozasından çok yenidoğan intestinal mukozasında daha siktir. Erken postnatal dönem boyunca yenidoğanın değişik tip enfeksiyonları ( nekrotizan enterokolit dahil) bakteriyel translokasyona eğilimi artırır. Bakteriyel taranslokasyon anne sütü alan yenidoğanlarda pek görülmez Anne sütünde bulunan immunoglobulinler, immun hücreler, demir şelatörleri gibi değişik faktörler enterik mikrobial popülasyonu kısıtlayarak ve /veya mukozal barier fonksiyonunu değiştirerek etki eder ve mikrobiyal translokasyonu önlerler. Formülle beslenen yenidoğanlarda oluşan intestinal mukoza değişiklikleri bakteriye karşı membran permeabilitesini artırabilirler. Böylece oluşan sızıntılı barsak “Leaky gut” durumlarında mikrobial translokasyonu artırabilir. Formülle beslenen yenidoğanlarda ve hastanede yatırılan

riskli yenidoğanlarda değişik faktörlerle mantarların ani çoğalması translokasyona zemin hazırlamaktadır (50,51,52).

### **Yenidoğan Ünitelerinde Enfeksiyonun Önlenmesi**

Annesiyle birlikte olan ve anne sütü alan yenidoğanlar, bir başkasıyla kısa süreli temas ederlerse nozokomiyal enfeksiyon riski ihmal edilebilir düzeydedir. Bebekler hastaneye yatırıldığında çok sayıda bakıcı ile temas ettiklerinden enfeksiyon riski belirgin olarak artar. Risk spektrumunun bir ucunda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) haftalarca kalan, daima tüpler, iğneler ve kataterlere maruz kalan, değişik ve çok sayıda personel tarafından bakımı yapılan immatür bebekler vardır. Nozokomial enfeksiyonlarda erken tanı ve tedavi kadar önlem de zorunludur. Enfeksiyon bulaşmasının kontrolündeki prensipler iyi belirlenmelidir.

### **ÇEVRE**

Çevrede enfeksiyonun bulaşmasını kolaylaştıran koşullar veya potansiyel patojenlerin barınması için oluşturulmuş rezervuarlar (su hazneleri ) gibi önemli faktörler vardır.

### **Ünitenin düzenlenmesi**

İnfeksiyonun bulaşma oranını azaltmak için kotlar arası yeterli mesafe bırakılmalıdır. Önerilen minimum mesafe 6 yataklık yoğun bakım çocuk odasındaki her bir kuvöz için 3 m<sup>2</sup> dir. Odanın havalandırılması maksimum 2,7 m<sup>3</sup> /s olmalıdır (53). Genellikle havalandırma için özel bir sisteme gerek yoktur. El yıkama için yeterli sayıda lavabo bulunmalıdır. Gerektiğinde enfekte bebekleri izole edebilmek için tek kişilik odalar bulunmalıdır. Yerler, duvarlar ve tüm düz yüzeyler düzenli olarak temizlenmeli hatta ideal olarak rotasyonel bir sistemle odalar temizlik için boşaltılmalıdır.

### **Malzeme ( Ekipman) :**

Steril kaplarından ilk defa çıkartılan malzemeler hariç bebekle temasta olan herhangi bir malzeme enfeksiyon açısından potansiyel kaynaktır. Çocuk odalarındaki her bir bebek için

kendi termometresi ve YYBÜ'deki her bebek için steteskop bulundurulmalıdır. Eğer malzeme ortak kullanılıyorsa bir hastada kullanıldıktan sonra ya temizliği yapılmalı ( ultrasonografi transduceri gibi) ya da her hasta için disposable olmalıdır(tansiyon aletinin manşonu gibi ). Enfektif olabilecek vücut sıvılarıyla temas eden aletler disposable olmalıdır. Periferik veya santral kataterler her 24-48 saatte bir değiştirilmeli ve total parantral nutrisyon için kullanılan bağlantılar titizlikle yerleştirilmelidir.

Nemlendirilen küvözler, nemli ortamda yerleşen gram negatif basiller, özellikle pseudomonos türlerini barındırmalarından dolayı tehlike arz ederler (54), Modern küvözler kuru çalıştırıldığında verim artar. Birçok ünite ; özellikle sadece küçük bebeklerin termoregulasyonundaki zorluk durumunda nemlendirici kullanmaktadır. Eğer küvözde nemlendirici kullanılıyorsa haznedeki su günlük olarak boşaltılmalı ve yerine steril distile su doldurulmalıdır. Bu sıvılar düzenli olarak gram negatif kolonizasyon açısından kontrol edilmelidir. Küvözlerin buharla dezenfeksiyonu zorunlu değildir.

Ventilatörler sterilizasyona verilemeyen parçalar içermesinden dolayı enfeksiyon riskini artırabilirler. Ventilatörlerin pek çok parçası disposibldir. Fakat bunların sık olarak değiştirilmesi masraflıdır. Haftalık olarak yapılan değiştirme, maliyet ve enfeksiyon riskinin azalması açısından kabul görebilir bir işlemdir. Ventilatörler kullanım dışında baştan başa temizlenmeli ve yeniden kullanmadan önce kurulanmış olmalıdır.

### **SERVİSE HASTA KABULUNUN KONTROLÜ**

Eğer bebekler annelerinin yanında güvenli olarak tedavi edilebiliyorsa yenidoğan ünitelerine alınmamalıdır. Hastaneler, bebeklerin annelerinin yanında küvöz bakımı alabileceği, tüple beslenebileceği veya intravenöz antibiyotik alabileceği geçici bakım yerleri oluşturmak için gerekeni yapmalıdır (55).



**Bebeğin Temizliği:** Yenidoğan bebeğin kolonizasyonu kaçınılmazdır. Fakat kolonizasyonun miktarıyla invazif enfeksiyon riskinin artması ve bebeğin diğer kısımlarının da enfeksiyona maruz kalabilecek olmasından dolayı kolonizasyonun seviyesini kontrol etmek zorunludur (56,57). Bebekler su ve sabun kullanılarak temiz tutulmalıdır. Fakat Staf.aureus enfeksiyonlarının başlangıcında kısa süreli antibakteriyel ajanlarla banyo yaptırılması kabul edilebilir. Böyle bir uygulamanın rneği olarak; % 0.3'lk triclosan ( banti-stat) ile banyo yaptırılmasının metisiline dirençli staph.aureus suşlarının eradikasyonu sağlanabilir (58).

**Göbek Bakımı:** Göbek kordonunun kalan parçası; kolonizasyonun en fazla olduğu bölgedir. İnvazif enfeksiyonlar özellikle staf.aureus ile olanlar göbek bakımı ile azaltılabilir. Zaman zaman göbek bakımının etkinliğinin şüpheli olması, toksisite düşüncesi ve antibiyoik rezstansı nedeniyle göbek bakımı terk edilmiştir. Bu değişiklikleri devamlı olarak stafilokokal enfeksiyonların artışı izlemiştir(59,60). Göbek kordonunun alkol ile temizlenmesi, daha sonrada günde en az 2 kez baticon ile göbek bakımı halen etkili bir uygulama olarak görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde umbilikal kord bakımı ile neonatal mortalite ve morbidite azalmıştır (61).

**İnvazif Girişimler:** Tüm invatif girişimler dolaşıma mikroorganizmanın girişine neden olabilir. Vasküler girişimlerde; aşırı miktarda kolonizasyonun olduğu kasık bölgesi ilk tercihler arasında olmamalıdır. Cilt iyot veya alkol içeren solusyonlarla temizlenmeli ve işlem yapılmadan önce kuruması beklenmelidir. Bir çalışmada 30 saniyelik temizlik seresinin 5-10 saniye srenden daha etkili olduğu gösterilmiştir (62). Kateter ile ilgili olan sepsislerden kataterlerin kullanılma sıklığının sorumlu tutulmasına dayanılarak periferik kantllerin mümkün oldukça kan transfüzyonu ve ilaç uygulamasından uzak tutulmasına çaba sarfedilmelidir.

**Diğer Bebekler, Personel ve Ziyaretçiler:** Bebekler için en büyük tehlike diğer bebekler, personel ve ziyaretçilerin deri, farinks ve gastrointesnital sistemlerinde kolonize olmuş mikroorganizmalardır. Bununla beraber, kabul edilebilir açık ziyaret politikasının sosyal faydaları göz önüne alındığında sağlıklı ziyaretçilerden enfeksiyon bulaşma riski ihmal edilebilir (63,64). Buna rağmen ziyaretçiler sıfır riske sahip değildirler. Kardeşlerin getirildiği ziyaretler ile RSV ve rotavirüs epidemileri görülmüştür. Ziyaretçilere ellerini nasıl yıkayacakları öğretilmeli ve diğer bebeklerle temas kurmaları önlenmelidir.

**El yıkamak:** Tıbbi personelin elleri enfeksiyonun bulaşmasında esas potansiyel yoldur ve nozokomiyal enfeksiyonun önlenmesinde el yıkamak çok önemlidir. Eller bebeklere dokunmadan hemen önce ve sonra derhal yıkanmalıdır. Elbise kolcukları dirseğe kadar kıvrılmalı, saat ve takılar çıkarılmalıdır. En yüksek bakteri öldürme hızı iyot veya alkol içeren solüsyon veya sabunlarla elde edilir. Etkin bir uygulama betadin veya klorheksidin içeren solüsyonlarla elleri ve kolları baştan başa yıkamak ve bebeklere dokunmadan önce ve sonrasında alkol içeren solüsyonlarla temizlemektir. Maalesef pratikte el yıkama çabalarına itaat etmek zayıf kalmaktadır. Yenidoğan ünitelerinde ara sıra bulunan radyolog, fizyoterapist gibi diğer personellerin el yıkama alışkanlığı daha azdır.

**Önlük, Maske, Kep ve Ayakkabılar:** Personel veya ziyaretçiler tarafından rutin olarak kullanılması ne YYBÜ'inde ne de postnatal bebek koğuşlarında önerilmemektedir (65,66,67).

**Stres ve fazla mesai ( iş yükü):** Kalabalık ve fazla personel, iş yükünün fazlalığı, nozokomial enfeksiyon riskini artırır (68).

**Personel ve Ebeveynlerin Enfeksiyon Hastalıkları:** Personelin önemli enfeksiyonlarında mümkünse çalışma ortamından uzak tutulması idealdir. Aile bireyleri için de aynı şeyler geçerlidir. Bunların da yenidoğan bebeklerden uzak tutulmaları önerilir. Personelde gastroenterit ve cilt enfeksiyonu varsa görev verilmemeli veya bebeklerden uzak tutulmalıdır. Enfekte anne-babalar uygun önlemleri alarak ( maske, el yıkama, infekte lezyonun

kapatılması gibi) bebeklerini görebilirler. Herpes simpleks önemli bir problemdir ve herpetik lezyonu olan personele görev verilmemelidir. Ailede herpes varsa topikal asiklovir ile tedavi edilmeli ve lezyon kapatılmalıdır. El yıkamak çok titizlikle yerine getirilmelidir.

**Antibiyotik Kullanımı:** Antibiyotik kullanımı florayı bozarak ve antibiyotik direnci oluşturarak nozokomiyal enfeksiyon paternini etkiler. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerine alınan bebeklerde özellikle VLBW olanlarda yüksek oranda antibiyotik başlanmaktadır. Bu durum devam edecek gibi görünmektedir. Mikroorganizmanın belirlenmesi ve rasyonel bir tedavi ile antibiyotik kullanım süresi kısaltılabilir. Profilaktik antibiyotik kullanımı sadece duyarlı mikroorganizmalara karşı bebeği koruyabilir, dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyonu kolaylaştırır ve kullanılan total ilaç miktarını artırarak zamanla dirençli suşlar ortaya çıkar. Yapılan iki randomize kontrollü çalışmada parenteral beslenme sıvılarına Vankomisin eklenerek infantlarda koagülaz negatif stafilokok sepsisinde azalma sağlanmıştır (69,70). Fakat bu uygulama koagülaz negatif staf. türlerinin ve vankomisine dirençli enterokokların gelişimine neden olacaktır. Pratikte infüzyon sıvılarına profilaktik antibiyotik kullanılması yanlıştır.

**Anne Sütü:** Anne sütü özellikle gelişmekte olan ve zengin ülkelerde enfeksiyon ajanlarına karşı anlamlı koruma sağlar (71,72). Anne sütünün pretermilerin sepsisine karşı koruyuculuğu NEC'e karşı koruyuculuğu kadar iyi değildir. Fakat bu konuda literatür bilgileri yeterli değildir. Anne sütü ile enfeksiyon bulaşması nadir de olsa mümkündür. Şüpheli durumlarda süttten kültür yapılmalıdır fakat süttten rutin kültür gerekli değildir.

### **Mikrobiyolojik Denetim**

YYBÜ'leri ve mikrobiyoloji departmanları sürekli işbirliği içinde olmalıdırlar. Böylece mikroorganizmanın enfeksiyöz paterni ve duyarlılığı konusunda sürekli bilgi sahibi olmak ve antibiyotik kullanım politikası oluşturmak mümkündür.

## ENFEKSİYON SALGINLARININ ÖNLENMESİ

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ve postnatal bebeklerin koğuşlarında enfeksiyon salgınlarında şu adımlar izlenmelidir.

1. Enfekte bebekler izole edilmeli, gerekirse satellit ünitelere transfer edilmelidir. Boşaltılmış odalar yeniden temizlenip dezenfekte edilmelidir.
2. Özellikle el yıkamaya dikkat etmek enfeksiyon bulaşmasını azaltacaktır. Personelin her bebek için ayrı önlük kullanması da önemlidir (73). Eldiven kullanımı da aynı öneme sahiptir.
3. Enfekte veya kolonize bebeklere bakan personel nonkolonize bebeklerle ilgilenmemelidir.
4. Tüm infantlardan kültür alınarak asemptomatik taşıyıcılar belirlenmeli ve izole edilmelidir. Boşaltılmış odalar yeniden kullanılmadan temizlik ve dezenfeksiyonu tamamlanmış olmalıdır.
5. Özellikle Staph. aureus salgını durumlarında cilt ve göbek bakım rejimleri değiştirilmelidir.
6. Kuvöz, ventilatör ve kan gazı aleti ve çevrede yerleşik malzemeler kültüre tabii tutulmalıdır.
7. İlişkili bulunduğu bölümün tüm çalışanlarından taşıyıcılık açısından yüzeyel sürüntü kültürleri alınmalıdır.
8. Özellikle stafilokok, candida salgınları söz konusu ise profilaktik antibiotik, antimikotik kullanımı düşünülmelidir.
9. YYBÜ'si temaslılar taburcu edilene veya taşıyıcı olmadığı bilene kadar kapatılmalı veya giriş sınırlandırılmalıdır. Bu yapılması gereken son çaredir. Çok nadiren annelerin kaldığı bölümler de kapatılması gerekebilir.

## KANDİDA ENFEKSİYONUNUN ÖNLENMESİ

Yukarıda enfeksiyonların önlenmesi için yazılan kurallar Candida enfeksiyonlarının önlenmesi için de geçerlidir. El yıkama, kullanılan malzemelerin sterilizasyonu ve disposibl olması, kontamine iğne ve mama biberonlarının eleminasyonu, parantral beslenme ve lipid solüsyonu hazırlanmasına azami dikkat gibi yöntemler ile Candida enfeksiyonlarının önlenmesi tam olarak başarılammıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda candida salgınlarının önlenmesi için YYBÜ'lerinde küçük prematüre bebeklere profilaktif olarak IV, IM Amfoterien-B, flukonozal ,oral micanozol jel ve nistatin gibi preperatlar kullanılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı immuncompromize bir kısmı da postsurgical hasta popülasyonunda yapılmıştır.

Flukonozal ve amfoterisin ile yapılan profllaktik tedavilerde başarılı sonuçlar alınmış ve candida salgınları önlenmiştir. Bu çalışmalar küçük hasta gruplarındaki invazif candida enfeksiyonlarını önlemiştir. Bu ilaçlar pahalı ve uygulamada zorluklar içerir. Ayrıca bu ilaçların değişik yan ve toksik etkileri de vardır.

Yenidoğan ünitelerinde yatırılan ister matür ister prematür olsun bebeklerde Candida enfeksiyonlarının yayılmasında barsak ve rektal kolonizasyonun önemli olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda daha önce bazı çalışmalarda çok başarılı olmadığı da söylenen; oral, barsak ve rektal kolonize Candida kolonilerini elemine etmeyi amaçlayan, barsakta emilmeyen bir oral preperat olan nystatin dekontaminasyonu ile invazif Candida enfeksiyonlarının önlenip önlenemeyeceği araştırılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmanın bir kısmı retrospektif, bir kısmı da prospektif olacak şekilde planlanmıştır. Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan ünitesinde iki periyotta yapılmıştır.

Çalışmanın ilk periyodu retrospektif olarak Ocak 1999 ile Temmuz 2000 tarihleri arasında Yenioğan ünitesinde yatırılan 2599 hastada yapıldı. Bu süre içerisinde servisimize yatırılan ve enfeksiyon şüphesi ve klinik bulguları olan hastalardan idrar, kan kültürleri alınmış ve bunlardan 224 vakada ( %8,6) değişik Candida türleri üremiş, bu hastalarda Candida sepsisi görülmüş, Candida'ya bağlı morbidite ve mortalite de görülen bu yüksek oran nedeniyle çalışmanın ikinci periyodu başlatılmıştır.

Birinci periyotta serviste yatan ve enfeksiyon kliniği olmayan hastalarda da gözle görülür biçimde fazla oral candida enfeksiyonu gözlenmiştir. Bu periyotta sadece oral candida olan hastalara nystatin 100.000 IU/kgx3 dozda, candidemisi olan hastalar ise flukonozal (6mg/kg IV) veya Amphoterin B (0.5-1mg/kg/gün ) tedavisi verildi.

Çalışmanın ikinci periyodu hem bir çalışma, hem de gerçekten inanılan bir profilaktik uygulama şeklinde idi. Bu periyotta Temmuz 2000 tarihinden itibaren ünitemize yatırılan tüm

hastalara ( term, prematür, LBW ) her hangi bir patolojik durum olsun veya olmasın nystatin 100.000 IU/kgx3 dozda oral olarak uygulandı. Bu grupta da kan ve idrar kültürlerinde candida türleri üreyen bebeklere gerektiğinde flukonozal ve Amfoterisin B tedavisi yukarıdaki dozlarda uygulandı.

Çalışmanın yapıldığı süre içerisinde ünitemizde uygulanan hijyenik tedbirlerde, antiseptik solüsyonlarda, bebeklerin beslenmesinde, total parantral beslenmede, kullanılan antibiyotiklerde ve el yıkama da belirgin değişiklikler olmadı.

İstatistiksel analizler gruplar arasındaki farkın önemliliğini gösteren ki kare testi ile yapıldı.

#### **Ünitemizin Özellikleri:**

Yenidoğan ünitemiz 18 oda ve bir de yoğun bakımdan oluşmaktadır. Ayrıca hasta müdahale ve kan değişim odaları ile depolar ve doktor odaları da vardır. Her odada 4-6 kot, bazılarında 2-4 inkubatör bulunmaktadır. Yoğun bakımda 8 ventilatör, 2 CPAP cihazı, 2 yoğun bakım yatağı ( açık yatak) ve 10 inkübatör bulunmakta ve 12 hasta izlenebilmektedir. Yenidoğan servisinde toplam 25 inhibitör mevcuttur. 8 adet hasta başı monitörü vardır.

Servis girişinde ve her odada el yıkamak için lavabo bulunmakta, devamlı statüde 2 yan dal araştırma görevlisi, 3 konsültan ve genellikle 3 ayda bir değişen 6 araştırma görevlisi, her şifte 8-9 hemşire çalışmaktadır.

Ünitemiz Orta Anadolu'da Kayseri, Yozgat, Sivas, ( bazı bölgeler) Kahraman Maraş, Nevşehir ve Niğde'yi içine alan yaklaşık 2.500.000 nüfusun tek referans merkezi durumundadır.

## BULGULAR

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde 2 periyotta yapıldı.

Birinci periyotta Ocak 1999 ve Temmuz 2000 tarihleri arasında üniteye yatırılan 2599 hastanın dosya ve kayıtları retrospektif olarak izlendi. Bu dönemde yatırılan hastaların %32'si prematüre, % 68'i matür bebek idi. Prematüre bebekler, sadece prematürite yanında RDS Tip I, Asfiksi, apne, hiperbilirubinemi, sepsis ve NEC gibi nedenlerle yatırılmıştır. Matür bebekler, asfiksi, hiperbilirubinemi, metabolik problemler, sepsis, konjenital anomali, nöral tüp defektleri gibi değişik nedenlerle çoğunluğu bölge hastanelerinden sevk edilmişler ve yatırılmışlardır.

İkinci periyotta Temmuz 2000 ve Şubat 2001 tarihler arasında yatırılan 995 bebekte nystatin profilaksisi uygulaması yapıldı. Bu bebeklerin de genel özellikler birinci periyottaki bebeklere yakındır. Bu hastaların da % 31'i prematüre, % 69'u matür idi.

Çalışmanın birinci periyodunda sadece oral manilyazisi olan hastalarda Nystatin (100.000 üx3 dozda) oral olarak uygulandı. Bu grupta 18 aylık periyotta toplam 2599 yenidoğan takip edildi. Bu bebeklerin dosya ve kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesinden 224'ünde ( %8,60) kan kültürlerinde Candida ürediği tespit edildi. Kan kültürlerinde Candida üreyen vakalar Candida sepsisi kabul edildi. Hastaların hastanemize



kabullerinde alınan ilk kültürlerinde hiç candida üremedi. Kan kültürlerinde üreyen Candida türleri Tablo I'de gösterilmiştir. Tablodaki görüldüğü gibi Candida pelliculoza 167 ( %74.55). Candida albicans 42 (% 18.75 ) üreme ile en çok üreyen candida türü idi.

İkinci periyotta, birinci periyotta görülen yüksek orandaki candida sepsisi insidansının azaltabilmek ve hipotezimizin doğru olup olmadığını kanıtlamak için üniteye kabulde tüm bebeklere 100.000 Üx3 dozda nystatin oral veya oragastrik yolla başlandı. 995 hasta kabul edildi; Nystatin uygulamasına hastanede kaldıkları sürece devam edildi. Bu arada hastalardan özellikle sepsis kliniği olanlardan değişik nedenlerle kan, idrar ve gaita kültürleri alındı. Alınan kültürlerden Candida ve diğer mantar türleri için de besiyerlerine ekim yapıldı. Bu hastaların sadece 16'sının kan kültürlerinde Candida ( % 1,60) üretti. Bunlar arasında da C. pelliculoza (%50) ilk sırayı alıyordu (Tablo II).

Bu periyottaki hastaların takibi sırasında hiçbir bebekte oral monilyazis gözlenmedi.

Birinci ve ikinci periyotta kültürlerinde candida üreyen ve yatırılan hastalar istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında aralarında önemli fark vardı ( t: 55.63 P < 0.001).

**Tablo II : Yenidoğan Ünitesine yatırılan ve candida üreyen vakalar**

<u>Candida türleri</u>	<u>I.Periyot</u>		<u>II. Periyot</u>	
C.pelliculosa	167	%74.55	8	%50.00
C.albicans	42	%18.75	6	%37.50
C.parapsilosis	4	%1.82	--	--
C.tropicalis	2	%0.90	--	--
C.Glabrata	5	%2.22	--	--
C.Sphaerica	1	%0.45	--	--
<u>Diğer mantarlar</u>	<u>3</u>	<u>%1.33</u>	<u>2</u>	<u>%12.50</u>
<u>Total</u>	<u>224</u>	<u>%100.00</u>	<u>16</u>	<u>%100.00</u>

## TARTIŞMA

Selektif dekontaminasyon ile salgınların kontrolü primer ve sekonder endojen enfeksiyonla, eksojen enfeksiyonun patagenezleri arasındaki temel farklılıklara dayanır (74). Sterilizasyon ve dezenfeksiyon uygulamaları dahil alınan hijyenik önlemler eksojen mantar enfeksiyonlarının önlenmesinin temelini oluşturur. Örneğin kontamine biberon ve iğnelerin kullanılmasıyla *C.praptilosus* salgınlarının yaygınlaştığına dair yayınlar vardır. Uygun dezenfeksiyon ve disposable malzemelerin kullanılması ile bu tür salgınların yani eksojen candida enfeksiyonlarının önlenmesi mümkündür ve bu tür enfeksiyonların tek kontrol yöntemidir (75,76). Sekonder ve primer candida enfeksiyonlarını kontrol etmek ise candida sepsislerinin azalmasını sağlayacaktır. Çünkü candida enfeksiyonlarının bir kısmı primer ve sekonder endojen enfeksiyonlar şeklinde oluşmaktadır.

Oral olarak verilen ve barsakta absorbe edilmeyen nystatin ile selektif dekontaminasyon candida taşıyıcılığını ortadan kaldırmada, özellikle sekonder endojen maya (candida) enfeksiyonunu kontrolde tek ve gerekli bir yoldur.

Başlangıç stratejimiz de, yenidoğan ünitemizde görülen candida salgınına önlemek için ünitemize yatırılan tüm bebeklere oral nystatin vererek, uzun süreli takipte endojen sekonder candida enfeksiyonunun kontrol altına almak idi.

Teorik olarak; nystatin ile selektif barsak dekontaminasyonu eksojen ve primer endojen enfeksiyonları kontrol etmede efektif değildir. Bununla beraber, daha önce yapılan nystatin ile selektif dekontaminasyon uygulamasında C.albicans ile primer endojen enfekte olmuş üç yenidoğanda enfeksiyon gelişimini ve taşıyıcı olarak kabul edilen bu yenidoğanlardan diğer yenidoğanlara enfeksiyonun geçmesini önlemiştir(77,78). Bütün hastalar başarılı bir şekilde dekontamine edilse bile YYBÜ’de eksojen enfeksiyonlar yine de görülebilir (75). Ünitimizde nystatin uygulamamıza rağmen görülen vakaları bu şekilde izah etmek mümkündür.

Literatürde özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mantar ( özellikle candida mayaları) taşıyıcılık oranı % 40-50 gibi yüksek bulunmuştur(5,18). Burada major risk faktörleri prematürite, düşük doğum ağırlığı ve antibiyotik kullanımınıdır.

Sistemik mantar enfeksiyonunun taşıyıcı hastalarda aynı etken olan candida türleri ile oluştuğu ve candida mayası taşıyıcılığının candidemi için kendi başına bir risk faktörü olduğu daha önceden belirtilmiştir(5,78,79). Bu çalışmalarda sistemik candida enfeksiyonu gelişmeden önce bütün bu yenidoğanların boğaz ve barsaklarında yüksek konsantrasyonda candida taşıdıkları gösterilmiştir (5).

Sistemik mantar enfeksiyonunun gelişiminde özellikle endojen enfeksiyonlarda, mikrobiyal translokasyonun çok önemli olduğu bilinmektedir (13,14). Translokasyon mikroorganizmaların sağlam barsak mukozası epitelinden mezenterik lenf nodlarına, karaciğer, dalak, akciğer ve kana geçmesi olarak tanımlanır (5,80). Yenidoğanlarda özellikle endojen candida enfeksiyonlarının ana oluş şekli de muhtemelen translokasyondur. Yenidoğanlarda sızıntılı barsak ( Leaky-gut) oluşması ( LBW, gestasyonel yaş ve değişik medikal girişimlerden dolayı) ve enfekte yenidoğanlarda candidaların ani çoğalması translokasyona zemin hazırlar (14).

Herhangi bir enfeksiyonun oluşmasında madem ki mikrobial translokasyon önemlidir, öyleyse yüksek riskli hastalarda barsaktan mikroorganizmaların translokasyonunun önlenmesiyle enfeksiyon önlenir. Özellikle primer ve sekonder endojen enfeksiyonlarda hastanın ağız, boğaz ve barsaklarında bulunan mikroorganizmaların ( bakteri, mantar, vs.) yok edilmesi ile translokasyon önlenir. Mantarlar ve özellikle candida'lar için barsaktan absorbe edilmeyen bir ajanın kullanılması mantar taşıyıcıların yok edilmesi ve translokasyon ile oluşacak enfeksiyonun önlenmesinde rasyonel bir yöntem olmalıdır.

Daha önce yapılan çalışmalarda fungal enfeksiyonu kontrol etmek amacıyla 67 preterm infantta ekstübasyondan sonra bir haftaya kadar 100.000 ünite nystatin ağzının her tarafına olacak şekilde uygulanmış, sonuçta sistemik enfeksiyon oranı plasebo grupta % 32, nystatin uygulanan grupta % 6 bulunmuştur (18). Damjanoviç ve arkadaşları (5). YYBÜ'de görülen endojen candida salgınını önlemek için oral nystatin profilaksisi uygulamışlar ve candida taşıyıcılık oranını % 50'den % 5'e düşürmüşlerdir.

Çalışmamızda candida salgınını ya da yaygın görülen candida sepsisi oranının önüne geçmek için; ünitemize kabul edilen tüm yenidoğanlara oral nystatin uygulanmış, birinci periyottaki yüksek candidemi ( %8,60) oranı bu uygulama ile oldukça azalmış ve % 1,60 ya gerilemiştir ( P<0,001) ( Tablo I).

Birinci periyotta, ünitemizde yatırılan bebeklerde çok fazla oral candida enfeksiyonu (monilyazis) ve bununla paralel olarak fazla miktarda candidaya bağlı diaper dermatit gözlenirken; oral nystatin profilaksisi uygulanan ikinci periyotta ünitemizde oldukça nadir oral monilyazis ve diaper dermatit gözlendi. Bu sonuçlar oral nystatin uygulaması ile hem candida taşıyıcılığı ve lokalize enfeksiyon azalmış hem de translokasyon önlenerek sistemik candida enfeksiyonları önlenmiş olduğu inancındayız.

Mantar taşıyıcılığı bir salgının gelişmesi için esastır. Diğer patojenlerde olduğu gibi kalabalık çevrede yaşama, el kontaminasyonu ile bir yenidoğandan diğerine candida

enfeksiyonlarının bulaşması mümkündür (81). Bebek antibiyotik alıyorsa mantarlar çoğalmaya devam ederler. Altta yatan hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olarak ağız, orofarinks ve gastrointestinal sistemden; büyük oranda mikrobiyal translokasyona bağlı olarak; sistemik enfeksiyona geçiş mümkündür.

Geleneksel salgın kontrol stratejileri; el yıkama, çevre temizliği, hasta ve sağlıklı yenidoğanların ayırt edilmesi, hasta çocukların kabul edilmemesi, hasta çocukların bakıcılarının ayırt edilmesi, ünitenin kapatılması ya da yeni başvuruların kabul edilmemesi gibi yöntemlerdir. Teorik olarak bulaşmanın kontrolünde el yıkamak etkili olmalıdır. Mamafi Brunie ve Nystör çalışmalarında el dezenfeksiyonu ile bulaşmada sınırlı bir azalma görülmüştür (81,82). Mantar taşıyıcılığının oluşması için orofarinkste çok az miktarda inokasyonun yeterli olması gerçeği el dezenfeksiyonu ile hastalığın kontrol altına alınmasında yetersiz kalmaktadır. Çevresel temizlik de çevresel mantar kaynağının azlığından dolayı tam önleyici değildir. İzolasyon ile candida enfeksiyonlarını kontrol altına almak mümkündür. Fakat hem pahalı hem de çok fazla personele ihtiyaç göstermektedir.

Geleneksel yöntemlerin yetersiz kalması ve enfeksiyon kaynağı olabilecek yerlerden maya izole edilememesi nedeni ile enfeksiyonun hastaların intestinal florasından kaynaklandığı savı ile ünitemizdeki candida salgınını önlemek için nystatin profilaksisine karar verdik. Daha önce Paris ve Manchester'den yapılan yayınlarda dirençli klebsiella salgınlarında barsaktan emilmeyen antibiotiklerle selektif barsak dekontaminasyonunda başarılı sonuçlar alınmıştır (83,84).

Daha önce yapılan çalışmalarda nystatin profilaksisi candida salgınlarında uygulanmış ve 1-2 ay gibi kısa sürelerde yapılmıştır(5,18,22,83,84). Bu çalışmaların hemen tamamında sadece salgınların kontrol altına alınması hedeflenmiştir. Çalışmalarımızda yenidoğan ünitesinde yatırılan tüm bebeklere hastanede kaldıkları sürede devamlı olarak, oral nystatin profilaksisi uygulanmıştır. Nystatin günde 3 dozla 100.000 ünite olarak oral ya da orogastrik

yoldan verilmiştir. Böyle bir uygulama ile gerçekten başarılı bir sonuç alınmıştır. Sadece candida sepsisi çok azaltılarak kalınmamış daha önce yoğun olarak görülen oral monilyazisde hemen hemen tamamen önlenmiştir. Böylece hem bebeklerin oral monilyazise bağlı beslenme problemlerinin önüne geçilmiş, hem de Candida'ya bağlı diaper dermatit ( pişik) vakaları oldukça çok azalmıştır. Profilaksisin bu yönü bile başarının değerini daha da arttırmıştır.

Oral alamayan hastalara oragastrik uygulamanın yapılması, hafif barsak obstrüksiyonlarında ilaç ile mantarın etkileşiminin daha iyi olması bu uygulamanın avantajlı tarafıdır. Bu şekilde uzun süreli profilaksi şimdiye kadar yapılan ilk çalışmadır. Nystatine bağlanabilecek herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Daha önce yapılan ve halen uygulanan bir diğer profilaksi yöntemi de flukonozal ile yapılanıdır ( 16,17,19,20). Bu çalışmalarda yapılan profilaksi sonuçları da başarılı olmuştur. Fakat bazı vakalarda flukonozola bağlı karaciğer enzimlerinde yükselmeler gözlenmiştir. Aynı zamanda flukonozalün hem oral hem de intravenöz preparatları pahalıdır. Antifungal olarak etkili bir ajan olan flukonozala karşı uzun süreli kullanımda direnç gelişmesi de söz konusudur.

Sonuç olarak daha önce daha az sayıda vaka ile yapılan birkaç çalışmada olduğu gibi barsakta absorbe olmayan bir antimikotik ajan olan nystatin ile profilaksi, diğer ilaçlara göre belirgin yan etkisinin olmaması, ucuzluğu uygulanmasının kolay olması ve profilaktik nystatin kullanımından sonra yenidoğan ünitemizde candida enfeksiyonlarında hem sayısal hem de istatistiksel olarak anlamlı azalmanın görülmesi nedeniyle benzer ünitelerde candida profilaksisinde hastaneye kabulden itibaren, kaldıkları süre içerisinde nystatin kullanılmasını tavsiye edebiliriz.

## SONUÇLAR

- Yenidoğan ünitemizde daha önceleri tüm bebeklere nystatin profilaksisi uygulamamakta idik. Sadece oral monilyazisi olan vakalara oral nystatin veriyorduk. Bu uygulamanın yapıldığı sürelerde candida sepsisi yatırılan bebekler arasında % 8.6 oranında görülmüştü.
- Üreyen candida türlerinden C. pelliculoza ( %74.55), C. albicans ( % 18.75) ilk sıraları alıyordu. Bu oran çalışmanın 2 periyodunda da benzerdi.
- Yenidoğan ünitemizde yatırılan vakaların dağılımı ( prematüre, matür ) her iki periyotta birbirine benziyordu.
- Oral ve orogastrik nystatin profilaksisi uygulamaları ile candida sepsisi istatistiksel olarak da anlamlı olarak azalmıştır (  $p<0.001$ ).
- Profilaksi uygulanan periyotta hastalarda hemen hemen hiç oral monilyazis ve buna bağlı diaper dermatit gözlenmemiştir.
- Profilaksi uygulama süresinde nystatine bağlı herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.
- Nystatin profilaksisi benzeri Yenidoğan ünitelerinde rutin olarak kullanılabilir.

## ÖZET

### YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE CANDIDA SEPSİSİNİN ÖNLENMESİNDE NYSTATİN PROFİLAKSİSİNİN ÖNEMİ

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin şartlarının iyileştirilmesi ile düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr.) bebekler yaşatılabilmektedir. Bu ünitelerde uygulanan santral venöz kateter, ventilatör tedavisi, parenteral beslenme gibi invaziv girişimler ve uzun süre hastanede kalma gibi faktörler sonucunda nozokomial Candida enfeksiyonu oranı artmış, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin önemli bir problemi haline gelmiştir.

Bu çalışmada Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitimizde daha önceleri önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan Candida enfeksiyonlarına karşı Nystatin profilaksisi başlanmış ve bunun kısa dönem sonuçları değerlendirilmiştir.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 1999 tarihinden Temmuz 2000 tarihine kadar 2599 hasta takip edildi. Bunlardan 224'ünde (%8.61) nozokomial candida sepsisi gelişti. Bunların 167 (%74.55)'i Candida pelliculosa, 42 (%18.75)'u Candida albicans idi. Tedavilerinde flukonazole ve Amphotericine B kullanıldı. Temmuz 2000' den itibaren tüm yenidoğanlara yattığı andan itibaren taburcu oluncaya kadar Nystatin ( 100.000 U x 3 doz ) ile profilaksi tedavisi uygulanmaya başlandı. Temmuz 2000 tarihinden Şubat 2001 tarihine kadar yatırılan 995 hastanın 16'sında ( %1.60 ) nozokomial Candida sepsisi tesbit edildi [Candida pelliculosa 8 (% 50.00 ), Candida albicans 6 (% 37.50) ]. Uygulanan selektif sindirim sistemi dekontaminasyonu ile nosokomial Candida sepsisi oranı % 8.60'den % 1.60'a geriledi.

Bu uygulama ile hastalar hem enfeksiyonun komplikasyonlarından korunmuş, hem de pahalı ve yan etkisi fazla olan flukonozale ve amphotericine B gibi toksik ilaçlara maruz kalmaktan kurtulmuş oldu. Sonuçta Candida enfeksiyonu tanısında kullanılan ileri ve pahalı yöntemler, uzun sürede tedavi edilebilmesi, hastalığın komplikasyonları, göz önüne alınarak, nystatin profilaksisinin nozokomial Candida enfeksiyonunun önlenmesinde etkili, ucuz ve güvenli bir seçenek olabileceği sonucuna varıldı.



## SUMMARY

### **IMPORTANCE OF ORAL NYSTATIN PROPHYLAXIS TO PREVENT CANDIDA OUTBREAK IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT**

Candida species are important nosocomial pathogens in Neonatal Intensive Care Units(NICU). The aim of this study was to assess selective decontamination of the digestive tract with oral nystatin as a measure to control Candida outbreak in our neonatal intensive care unit.

During the first period of study (from January 1999 until July 2000) 2599 babies admitted to the NICU and nystatin was not used for prophylaxis. All neonates (995 admissions) who were admitted to the NICU between July 2000- February 2001, received oral nystatin for prophylaxis (100 000 IU/ every 8 hr). There was no difference between invasive attempts ( e.g. ventilator therapy, parenteral nutrition, central arterial or venous catheters etc.), the use of broad spectrum antibiotics, glucocorticoids and gestational ages between the two groups.

Before selective decontamination with nystatin, the incidence of candida sepsis was 8.60 % (224 cases). In 167 (74.55 %) patients Candida pelliculosa, in 42 ( 18.75 %) cases Candida albicans was grown in blood cultures. These patients were treated with amphotericin B or fluconazole. After selective decontamination with nystatin in all patients, the incidence of candida sepsis dropped to 1,60 %. Eight (50.00%) of these were infected with Candida pelliculosa, 6 (37.50 %) of them were Candida albicans.

These data suggested that selective decontamination with nystatin for control of candida outbreak in the Neonatal Intensive Care Unit was very effective.

## KAYNAKLAR

- 1- Kicklighter DS, Springer SC, Cox T, Hubey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001; 107; 293-298
- 2- Ng Pc. Systemic fungal infections in neonates. *Arch Dis Child* 1994; 71; 130-135
- 3- Peter D. Infection in the newborn. In: Rennie JM, Robertson NRC (eds) *Textbook of Neonatology*. Third edition. Churchill Livingstone Edinburgh Philadelphia, London, Toronto. 1999; 1109-1202
- 4- Friedman. S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: Short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis* 2000; 19: 499-504.
- 5- Damjanovic V, et al. Selective decontamination with nystatin for Control of a Candida outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1993; 24:245-259.
- 6- Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 593-598.
- 7- Ronnestad A, Abrahamsen TG, Gaustad P, Finne PH. Blood culture isolated during 6 years in a tertiary neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:245-251.
- 8- Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR, Johnson RV, Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight (<1500 grams) infants in intensive care nurseries: a prospective study. *Pediatrics* 1989; 83:101-107
- 9- Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Late-onset Sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National of Child Health and Human Development neonatal research network. *J Pediatr* 1996;129: 63-71
- 10- Lee BE, Cheung P, Robinson JL, Evanochko C, Robertson CM. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight < 1250g) with candidemia or candidal meningitis. *Clin infect Dis* 1998; 27: 559-565.
- 11- Weese – Mayer DE, Fondriest DW, Brouillette RT, Shulman ST. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case- control study. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:190-196.

- 12- Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:319-324
- 13- Stone HH, Kolb LD, Currie CA, Geheber CE, Cuzzell JZ. Candida Sepsis: pathogenesis and principles of treatment. *Ann Surg* 1974; 179:697-711
- 14- Stone HH, Geheber CE, Kolb LD, Kitchens WR. Alimentary tract colonization by *Candida albicans*. *J Surg Research* 1973; 14:273-276.
- 15- van Saene HKF, Stoutenbeek CP, Faber-Nijholt R, van Saene JJM. Selective decontamination of the digestive tract contributes to the control of disseminated intravascular coagulation in severe liver impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 1992; 14: 436-442.
- 16- Winston DS, Pakrasi A, Busittil RV. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131:729-737.
- 17- Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevent intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-1072.
- 18- Sims ME, Yoo Y, You H, Salminen C, Walther FJ. Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very-low-birthweight infants. *Am J Perinatol* 1988; 5:33-36.
- 19- Luskas A, Mendling W, Runge K, Schmidt A. Is *Candida* septicemia in premature infants a nosocomial infection? *Mycoses* 1998; 41:37-40
- 20- Seelinger HP, Schroter G. Prevention of fungal infections in hospitalized patients. *Imm Infect* 1984; 12: 143-150.
- 21- Sharp AM, Odds FC, Evans EC. *Candida* strains from neonates in a special care baby unit. *Arch Dis Child* 1992; 67: 48-52.
- 22- Wanier S, Cooper PA, Funk E, Bental RY, Sandler DA, Patel J. Prophylactic miconazole oral gel for the prevention of neonatal fungal rectal colonization and systemic infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 713 -716.
23. Peter D. Infection in the newborn. In: Rennie JM, Robertson NRC (eds). *Textbook of Neonatology*. Third edition. Churchill, Livington, Edinburg, Philadelphia, London; Toronto 1999;1102-1202.
24. Iseacs D, Barfield CP, Grimwood K, McPlec AJ, Minutilo C, Tudehope DI. Systemic bacterial and fungal infection in infants in Australian neonatal units. Australian Study Group for neonatal infection. *Medical J Australia* 1995; 162: 198-201.

25. Drews MB, Ludwig AC, Leititis JU, Daschner FD. Low birth weight and nosocomial infection of neonates in a neonatal intensive care unit. *Journal Hospital Infection* 1995; 30: 65-72.
26. Iseacs D, Barfield C, Clothier T, et all. Late onset infection of infants in neonatal units. *J Pediatrics and Child Health*. 1996; 32: 158-161.
27. Philip AGS. The changing face of neonatal infection: experience at a regional center. *Pediatric Inf Dis J* 1994; 13: 1098-1102.
28. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Batimore KS. A ten year review of neonatal sepsis a comprasion with previous fifty year experience. *Pediatric Inf Dis J* 1990; 9: 819-825.
29. Brook I. Bacterioides infections in children. *J Medical Microbiology* 1995; 43: 92-98.
30. Stool BJ, Gordon T, Korones SB et al. Early onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Devolopment Neonatal Research Network. *J Pediatric* 1996; 129: 72-80.
31. Schuchat A, Lizano C, Broome CV, Swaminathan B, Kim C, WinN K. Outbreak of neonetal Listeriosis associated with mineral oil. *Pediatric Infection Disease Journal* 1991;10:183-189.
32. Ng PC, Herrington RA, Beane CA, Ghoneim AT, Dear PR. An outbreak of acinetobacter septicaemia in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1989;14:363-368.
33. Grundmann H, Kropec A, Hartung D, Berner R, Daschner F. Pseudomonas aeruginosa in a neonatal intensive care unit: reservoirs and ecology of the nosocomial pathogen. *J Infect Dis* 1993;168:943-947.
34. Kazembe P, Simor AE, Swarney AE, Yap LG, Kreiswirth B, Ng J, Low DE. A study of the epidemiology of an endemic strain of staphylococcus haemolyticus (TOR-35) in a neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 507-513.
35. Patrick CH, John JF, Levkoff AH, Atkins LM. Relatedness of strains of methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococcus colonizing hospital personnel and producing bacteremias in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 935-940.
36. Cadnapaphornchai M, Faix RG. Increased nosocomial infection in neutropenic low birth weight (2000 grams or less) infants of hypertensive mothers. *J Pediatr* 1992; 121: 956-961.
37. Gaynes RP, Martone WJ, Culver DH, Emori TG, Horan TC, Banerjee SN, Edwards JR, Jarvis WR, Tolson JS, Henderson TS, et al. Comparison of rates of nosocomial infections in neonatal intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections urveillance System. *Am J Med* 1991;91: 192-196.

38. Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Goldmann DA. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia among very low birth weight infants: relation to admission illness severity, resource use, and outcome. *Pediatrics* 1995; 95: 225-230.
39. Khadilkar V, Tudehope D, Fraser S. A prospective study of nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 387-391.
40. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986;78:225-232
41. Butler KM, Baker CJ. *Candida*: an increasingly important pathogen in the nursery. *Ped Clin North Am* 1988; 35: 543-563.
42. Harris DT, Schumacher MJ, Lacoscio J. Phenotypic and functional immaturity of human umbilical cord blood T. Lymphocytes. *Proceeding of the National Academy of Sciences of USA* 1992; 89:10006-10010.
43. Van Winter JT, Ney JA, Ogburn PL Jr, Johnson RV. Preterm labor and congenital candidiasis. A case report. *J Reprod Med* 1994; 39: 987-990.
44. Shalev E, Battino S, Romano S, Blondhaim O, Ben-Ami M. Intraamniotic infection with *Candida albicans* successfully treated with transcervical amnioinfusion of amphotericin. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170: 1271-1272.
45. Melville C, Kempley S, Graham J, Berry CL. Early onset systemic candida infection in extremely preterm neonates. *Europ J Ped.* 1996;155:904-906.
46. Botas CM, Kurlat I, Young SM, Sola A. Disseminated candidal infections and intravenous hydrocortisone in preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95: 883-887.
47. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984; 73: 144-152.
48. Faix RG. Systemic *Candida* infections in infants in intensive care nurseries: high incidence of central nervous system involvement. *J Pediatr.* 1984;10:616-22.
49. Buchs S. *Candida meningitis*: a growing threat to premature and fullterm infants. *Pediatr Infect Dis* 1985;4: 122-123.
50. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990; 212: 496-512
51. Go LL, Ford HR, Watkins SC, et al. Quantitative and morphologic analysis of bacterial translocation in neonates. *Arch Surg* 1994; 129: 1184-1190.
52. Stone HH, Gegenber CE, Kallo LD, Kitchens WR. Alimentary tract colonization by *Candida albicans* *J.Surg Research* 1993;14:273-276.

53. Department of Health. Health building note. no 21. Maternity Department. HMSO, London 1989.
54. Harpin VA, Rutter N. Humidification of incubators. *Arch Dis Child* 1985; 60: 219-224.
55. Dear PRF, Mclain BI. Establishment of an intermediate care ward for babies and mothers. *Arch Dis Child* 1987;62:597-601
56. Eastick K, Leeming JP, Bennett D, Millar MR. Reservoirs of coagulase negative staphylococci in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74 :F99-104.
57. Stark V, Harrison SP. Staphylococcus aureus colonization of the newborn in a Darlington hospital. *J Hosp Infect* 1992; 21: 205-211.
58. Zafar AB, Butler RC, Reese DJ, Gaydos LA, Mennonna PA. Use of 0.3% triclosan (Bacti-Stat) to eradicate an outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal nursery. *Am J Infect Control* 1995; 23: 200-208.
59. Allen KD, Ridgway EJ, Parsons LA. Hexachlorophane powder and neonatal staphylococcal infection. *J Hosp Infect* 1994;27:29-33.
60. Bain J. Midwifery: Umbilical cord care in preterm babies *Nursing standart* 1994-8:32-39.
61. Garner P, Lai D, Baea M, Edwards K, Heywood P. Avoiding neonatal death: an intervention study of umbilical cord care. *J Trop Pediatr* 1994 ;40: 24-28.
62. Malathi I, Millar MR, Leeming JP, Hedges A, Marlow N. Skin disinfection in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993;69:312-316.
63. Bowall J, Orme RL, Cruickshank JG, Shared care and infection in a special care baby unit. *Nursing Times* 1982;78:1848-1850.
64. Hamrick WB, Reilly L. A comparison of infection rates in a newborn intensive care unit before and after adoption of open visitation. *Neonatal Netw* 1992; 11:15-18.
65. Agbayani M, Rosenfeld W, Evans H, Salazar D, Jhaveri R, Braun J. Evaluation of modified gowning procedures in a neonatal intensive care unit. *Am J Dis Child* 1981 ;135: 650-652.
66. Cloney DL, Donowits LG. Overgrown use for infection control in nurseries and neonatal intensive care units. *Am J Dis Child* 1986;140:680-883.
67. Birenbaum HJ, Glorioso L, Rosenberger C, Arshad C, Edwards K. Gowning on a postpartum ward fails to decrease colonization in the newborn infant. *Am J Dis Child* 1990;144 :1031-1033.

68. Haley DW, Custon NB, Tenover FC et al. Eradication of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections from a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1995;171:614-24.
69. Kacica MA, Horgan MJ, Ochoa L, Sandler R, Lepow ML, Venezia RA. Prevention of gram-positive sepsis in neonates weighing less than 1500 grams. *J Pediatr* 1994;125:253-8.
70. Spafford PS, Sinkin RA, Cox C, Reubens L, Powell KR. Prevention of central venous catheter-related coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. *J Pediatr* 1994;125: 259-263.
71. Ashraf RN, Jalil F, Zaman S, Karlberg J, Khan SR, Lindblad BS, Hanson LA. Breast feeding and protection against neonatal sepsis in a high risk population. *Arch Dis Child* 1991;66: 488-90.
72. Gunnlaugsson G, da Silva MC, Smedman L. Does age at the start of breast feeding influence infantile diarrhoea morbidity? A case-control study in periurban Guinea-Bissau. *Acta Paediatr* 1995 ;84:398-401.
73. Madge P, Paton JY, McColl JH, Mackie PL. Prospective controlled study of four infection-control procedures to prevent nosocomial infection with respiratory syncytial virus. *Lancet* 1992 31;340:1079-1083.
- 74- van Saene HK, Stoutenbeek CC, Stoller JK. Selective decontamination of the digestive tract in the intensive care unit: current status and future prospects. *Crit Care Med* 1992; 20:691-703.
- 75- Weinstein RA, Stamm WE, Kramer L, Corey L. Pressure monitoring devices overlooked source of nosocomial infection. *JAMA* 1976; 236: 936-938
- 76- Solomon SL, Alexander H, Eley JW et al. Nosocomial fungemia in neonates associated with intravascular pressure monitoring devices. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5:680-685.
- 77- Gauwerky J, Schmidt W, Kuhn H, Kubli F. Der vorzeitige Blasensprung: Falldarstellung einer schweren intrauterinen Pilzinfektion. *Geburtsh u Frauenheilk* 1983; 43:171-176.
- 78- Kellogg SG, Davis C, Benirschke K. *Candida parapsilosis*: Previously unknown cause of fetal infection. A report of two cases. *J Reproduct Med* 1974; 12:159-162.
- 79- Karabins A, Hill C, Leclercg B, Tancrede C, Baume D, Andremont A. Risk factors for candidemia in cancer patients. a case-control study. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 429-432.
- 80- Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990; 212(4): 496-512
- 81- Burnie JP. *Candida* and hands. *J. Hostp Infect* 1986; 8:1-4

82- Nyström B. Optimal design personnel for control of intensive care unit infection. Infect Control 1983; 4: 388-390

83- Brun-Buisson C, Legnard P, Rauss A, et al. Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit. Ann Intern Med 1989; 110; 873-881.

84- Taylor ME, Oppenheim BA. Selective decontamination of gastrointestinal tract as an infection control measure. J Hosp Infect 1991; 17:271-278.



**TC YÜKSEKÖĞRETİM VE  
BİLİM VE TEKNOLOJİ BAKANLIĞI  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**