

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE NOSOKOMİAL SEPSİS ETKENİ OLARAK KLEBSIELLA SORUNU

Fadıl ERTOGAN, Saadet ARSAN

ÖZET

Ocak 1988-Temmuz 1994 arasındaki dönemde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidogan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan toplam 2081 hastada 63 nosokomial infeksiyon saptanmıştır (% 3). Bu olgularda kan kültürü pozitiflik oranı % 66.7'dir. Tüm yıllarda üreyen mikroorganizmalar arasında en sık *Klebsiella* ile karşılaşılmıştır (% 50). Yıllar iterledikçe bakteriyolojik kültür pozitiflik oranı artarken, nosokomial infeksiyon mortalitesinde azalma saptanmıştır.

SUMMARY

Klebsiella: A problematic agent in nosocomial sepsis in neonatal intensive care units.

Sixtythree cases of nosocomial infections (3 %) were diagnosed among 2081 patients admitted to the neonatal intensive care unit of Ankara University Medical School, from February 1988 to July 1994. Bacteriological blood culture positivity rate in these patients was 66.7 %. The most frequent microorganism encountered was *Klebsiella* (50 %). During recent years the nosocomial mortality has being decreased whereas bacteriological culture positivity rate has increased.

GİRİŞ

İşlevsel olarak yetersiz bağıışıklık sistemleri nedeniyle infeksiyonlara duyarlılıkları fazla, yanıtları da o denli yetersiz olan yenidoganların yoğun bakımlarının çeşitli invaziv girişimlerle yürütüldüğü yenidogan yoğun bakım ünitelerinde nosokomial infeksiyonlar en önemli sorunlardan birini oluşturmaktadır (2, 3, 4, 5, 8). Erken neonatal sepsis etkeni olarak B grubu streptokoklar Batı dünyasında ilk sırayı almaktadır. Ancak nosokomial infeksiyonlar söz konusu olduğunda Batı dünyasında da en sık karşılaşılan etken mikroorganizmalar, ülkemiz ve gelişmekte olan diğer ülkelerde olduğu gibi, Gram negatif mikroorganizmalarıdır (1, 2, 3, 5). Bu Gram negatif mikroorganizmalar içinde *Klebsiella* suşları başlica sorunlardan birini oluşturmaktadır (2, 5, 6).

Nosokomial infeksiyonların sorun olduğu her klinik birimde hakim olan etken veya etkenlerin, bunların antibiyotik direnç durumlarının saptanmasının koruyucu veya empirik tedavi kombinasyonunun seçimi açısından büyük önemi vardır.

1988-1994 yılları arasındaki 7 yıllık dönemde yenidogan yoğun bakım ünitemizde görülen nosokomial infeksiyon olgularının özellikleri bu açıdan araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1988-Temmuz 1994 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatmış olan toplam 2081 hastanın hastane kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Servise kabul edildiğinde klinik ve/veya laboratuvar herhangi bir infeksiyon bulgusu olmayan, ancak yataşından en az 72 saat sonra bu bulguların ortaya çıktığı olgular nosokomial infeksiyonlu olarak kabul edilmiştir.

Beslenme intoleransı, ısı regülasyonunda bozukluk, periferik dolaşım değişiklikleri, hepatosplenomegalı, letarji, hiperirritabilité, emmeme, hipotoni, glukoz homeostazında bozukluk infeksiyon şüphesi yaratan klinik durumlar olarak kabul edilmiş; bu klinik bulgulardan ikisini sergileyen hastalarda lökopeni ($<5000/\text{mm}^3$), lökositoz ($>25,000/\text{mm}^3$), trombositopeni ($<150,000/\text{mm}^3$), toksik granülasyon, vakuolüzasyon, immatür/total granulosit oranının >0.20 olması gibi laboratuvar bulgularından birinin saptanmasıyla "klinik sepsis" tanısı konmuştur. Hastalarдан tümünden kan kültürü alınmıştır. Kan kültüründe üreme saptanan olgular "kanıtlanmış sepsis" olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Ocak 1988-Temmuz 1994 arasındaki dönemde servisimizde toplam 2081 hasta yatmış, bunlardan 63'ünde (% 3) nosokomial infeksiyon saptanmıştır. Bu olguların yıllara göre dağılımı, kan kültürü pozitiflik oranı ve mortalite sıklığı tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. 1988-1994 yıllarında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde görülen nosokomial (NK) infeksiyonlar.

Yıl	Servise yatan toplam hasta	NK infeksiyon sayısı	NK infeksiyon oranı (%)	Kan kültürü pozitifliği (%)	NK infeksiyon mortalitesi (%)
1988	300	6	2	0	33.3
1989	320	2	0.6	50	0
1990	280	6	2.1	33.3	83
1991	340	12	3.5	41.7	16.7
1992	318	16	5	87.5	37.5
1993	323	14	4.3	100	14.3
1994 (6 ay)	200	7	3.5	85.7	14.3
Toplam	2081	63	3	66.7	28.6

Nosokomial infeksiyon türleri içinde en sık sepsisle karşılaşılmıştır. Nosokomial infeksiyon türlerinin yıllara göre dağılımı tablo 2'de görülmektedir.

63 olgudan alınan 42 kan kültüründe üreme saptanmıştır (% 66.7). Kültür pozitiflik oranı son 3 yılda % 87.5, % 100 ve % 85.7 gibi çok yüksek oranlardadır (Tablo 1). Üreme saptanan 42 kan kültürünün 21'inde *Klebsiella* susları üremiştir (% 50). Bakteriyolojik kültür pozitif olan nosokomial infeksiyonlardaki mikroorganizma dağılımı tablo 3'de verilmiştir.

C) İнструментasyon:

Fetal monitorizasyon için bebeğin başına elektrod konması infeksiyon riskini artırır.

D) Erken membran rüptürü

E) Paternal:

Diğer bebekler aile fertleri ve hastane personeli, HSV tip 1 ile olan infeksiyonlarda önemlidir.

İmmunite

HSV'ye karşı immunitede nötralizan antikorlar ya da antikora bağlı hücresel sitotoksisite çok önemli bir rol oynar. Yukarıdaki konularda yapılan laboratuvar çalışmalarında yenidoğanda HSV'ye karşı savunmada bir yetersizlik saptanamamıştır. Biz de mononukleer fagositlerin HSV'ye karşı imunitesine karşı bir bozukluk olup olmadığını sitotoksisite deneyleri ile göstermeye çalıştık. Sonuçta yenidoğanlarda HSV'ye karşı monosit sitotoksisitesinin erişkinler ile aynı düzeyde olduğunu saptadık.

Bulaşma yolları

Yenidoğana HSV infeksiyonunun geçiği antepartum, intrapartum veya doğum sonrası olabilmektedir. Antepartum geçiş hamileliğin ilk 20 haftasında olursa düşük gürültme hızında 3 kat artıya neden olur. Antepartum geçişin patogenezi tam bilinmemektedir. Asandan infeksiyonun en önemli geçiş yolu olduğu bilinmektedir. Bu geçişte ilk olarak sağlam fetal membran tutulur ve plasental villitis olmadan korioamnionitis gözlenir. Hamileliğin son trimesterde oluşan infeksiyon prematüre doğuma neden olur. Infeksiyon sıklıkla intrapartum devrede çocuğa geçmektedir.

Burada atılan virusun miktarı, primer infeksiyon varlığı, erken membran rüptürü (6 saatten önce) olması gibi faktörler infeksiyonun çocuğu geçişini artırmaktadır.

Postpartum geçiş HSV tip 1 ile oluşmaktadır. Doğumdan sonra geçiş orolabial herpes, infekte gögüsten veya nosokomiyal yolla geçer. Anne sütü ile geçiş gösterilememiştir.

Klinik belirtiler

Nadiren görülen ama kendine özgü bir antite olan konjenital HSV, tüm yenidoğan HSV infeksiyonlarının yaklaşık % 6'sını oluşturur ve beyin (mikrosefali, hidrosefali, hidranensefali), göz (mikroftalmi, korioretinit) ve deri (sikatrisyal, veziküler, hipopigmente lezyonlar) bulgularıyla sınırlı bir triadla karakterizedir. Fetal devrede alınmış infeksiyonlar hem primer, hem de rekürran genital infeksiyonlara bağlı olabilmektedir.

Perinatal HSV infeksiyonları 3'e ayrılır:

1. Mukokutanöz lezyonlar: Virüs replikasyonu, deri, ağız ve gözler ile sınırlıdır (lokal infeksiyon).
2. Dissemine hastalık: Çeşitli organ tutulumu ile birlikte beyin tutulumu da gözlenebilir.

3. Ensefalit: Bu klinik tabloda mukokutanöz lezyonlar da bulunabilir (% 50) ama viseral organ tutulumu yoktur.

HSV infeksiyonlu yenidoğanda belirtiler, bakteriyel sepsisli bebeklerde belirtilerin ortaya çıkışından daha geç bir dönemde rastlar. Bebeklerin sadece 1/4'ünde yaşamın ilk gününde belirti vardır; diğerlerinde ise ya ilk haftada (2/3 olgu) veya 2-4. haftalar arasında (ensefalitli olgular) belirti gözlenebilir.

Mukokutanöz lezyonlar HSV infeksiyonu varlığını gösteren önemli ipucudur ama infekte bebeklerin yalnız üçte birinde başlangıçta görülebilir. Deri lezyonları HSV ensefalitli yenidoğanlarda hastalık seyrinde % 50-60 oranında ortaya çıkar; dissemine hastalıkta ise bu oran % 80'dir.

Başa belirti olmadan ateş veya solunum güçlüğü, olguların % 20'sinde ilk belirtidir. Son yıllarda infekte materyelin aspire edilmesine bağlı primer HSV pnömonisi giderek artan sayıda bildirilmektedir. Primer HSV pnömonisi yaşamın 3-10. günleri arasında respiratuar distres şeklinde ortaya çıkar.

HSV infeksiyonlu yenidoğanlarda santral sinir sistemi semptomları ilk bulgu olabilir. Eğer nörolojik semptomlar dissemine hastlığın bir parçasıysa erken dönemde, eğer ensefalite aitse geç dönemde ortaya çıkar. HSV'li bebeklerde görülen konvülziyonlar erken dönemde karakteristik olarak üst ekstremitelerin fokal veya multifokal nöbetleri şeklinde ya da yüzde seğirme veya gözde kayma şeklinde ortaya çıkar; daha sonra bu konvülziyonlar jeneralize olur.

Tanı

1. Klinik.

2. Annede, geçirilmiş HSV öyküsü.

3. Sitolojik tanı: Deri, ağız, konjunktiva ve lezyonlardan Papanicolaou metodu veya Tzank preparasyonu ile çok çekirdekli dev hücre gösterilmesi.

4. Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları: 20-500 mononukleer hücre ve eritrosit olması, BOS şekerinin düşük veya normal olması ve proteinin yüksek olması tipik bulgulardandır.

5. EEG, BT veya MRI: Özellikle BT ve MRI'de temporal bölgede kanama ve yer kaplayan lezyon görüntüsü oldukça tipik bulgulardır.

6. Beyin biyopsisi: Nekroz, eozinofilik intranükleer inklüzyonlar ve çok çekirdekli dev hücreler saptanır.

7. Virusun saptanması:

- virus izolasyonu
- elektron mikroskopisi
- antijen saptanması (RIA, IFT, ELISA)
- genom saptanması (DNA, RNA/P, Biotin).

8. Antikor saptanması:

- nötralizasyon testi
- kompleman fiksasyonu
- pasif hemaglutinasyon
- immunofluoresan test (IgM, IgA, IgG)
- ELISA (IgM, IgA, IgG)
- RIA (IgM, IgA, IgG)
- Westernblot.

Tedavi

Antiviral tedavide kullanılan asiklovir ve vidarabin viral DNA transkripsiyonunu inhibe eden nükleozid analoglarıdır. Her ikisi de HSV'ye etkilidir. Fakat asiklovir in-vitro olarak HSV tip 1'e karşı vidarabinden 160 kat daha aktifdir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, asiklovir ve vidarabinin yenidoğan HSV infeksiyonlarının mortalite ve morbiditesinin düşürülmesinde eşit derecede etkili olduğu gösterilmiştir. Tedaviden sonra relaps oranının deri hastalığında her iki antiviral ajanla eş olduğu, buna karşın encefalitte relapsın vidarabin tedavisi alanlarda daha sık olduğu saptanmıştır.

Asiklovir 8 saatte bir 10 mg/kg dozunda intravenöz yavaş infüzyonla verilir. Yenidoğanda toksisite sık değildir. Vidarabin 30 mg/kg/gün dozlarında verilir. Drogun sınırlı eriyebilirliğinden dolayı gerekli olan 12 saatlik enfüzyon süresi, prematiplerde sıvı ayarlamasında sorun olabilemektedir.

Asiklovir veya vidarabin, yenidoğan infeksiyonlarında en az 14 gün verilir; halen en uygun tedavi süresi bilinmemektedir.

Antiviral tedavi aşağıdaki durumlarda endikedir:

1. Kültürle doğrulanmış yenidoğan HSV infeksiyonları.
2. Yenidoğanda (özellikle prematiyre) tipik başlangıç belirtileri varsa ve kültür sonuçları belirsizse.
3. Bebekte nonspesifik hastalık belirtileri var ve bebeğin doğum sırasında primer genital lezyonlarla karşılaştiği bilinirse.
4. Yenidoğanda ispatlanmış HSV infeksiyonundan sonra rekürrans olduğu durumlarda.

KAYNAKLAR

1. Balfour MM: Resistance of herpes simplex to acyclovir, *Ann Intern Med* 98: 404 (1983).
2. Cormack Ma, Prober CG: Neonatal herpes: veiling dilemmas and reasons for hope, *Curr Opin Pediatr* 5: 21 (1993).
3. Kohl S: The neonatal human's immune response to Herpes simplex infection: A critical review, *Pediatr Infect Dis* 13: 108 (1991).
4. Kohl S: Herpes simplex virus infection, "Nelson JD (ed): *Current Therapy in Pediatric Infectious Disease*, 2nd ed" kitabında s.195, Decker Publ, Toronto (1988).
5. Salman N: Neonatal Herpes simplex infeksiyonları, *XXVII. Türk Pediatri Kongresi*, Kongre kitabı s.75 (1988).
6. Whitley RJ: Neonatal Herpes simplex virus infections, *J Med Virol (Suppl 1)*: 13 (1993).
7. Whitley RJ, Corey L, Arvin A: Changing presentation of Herpes simplex virus infection in neonates, *J Infect Dis* 158: 109 (1988).