

VENTİLATÖR TEDAVİSİ GEREKTİREN YENİDOĞANLARDA İNFEKSİYON SORUNLARI

Nüvit ALTINKAYA

Infectious problems in ventilator-dependent newborns.

GİRİŞ

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde en sık karşılaşılan ve baş edilmesi en güç sorunlardan biri infeksiyondur. Geniş spektrumlu ve uzun süreli antibiyotik kullanımı, zorunlu invaziv girişimler, bağışıklık sistemleri yeterince gelişmemiş yenidoğanlarda; özellikle pretermelerde infeksiyon sıklığını, ağırlığını etkilemekte, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Ülkemizde sayıları hızla artan yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ventilatör tedavisi artık, rutin bir tedavi yöntemi durumundadır. Aynı zamanda, pretermelerin solunum sorunlarının tedavisinde, surfaktan kullanımı da yaygınlaşmaktadır. Gelişen teknoloji, artan tedavi olanakları, her zaman olduğu gibi yeni sorunları da beraberinde getirmiştir; önümüzdeki yıllarda ventilatör tedavisi gören hastaların sayıları arttıkça, bu sorunları daha geniş çaplı değerlendirme durumunda kalacağımız şüphesizdir. Bu panelde, bana ayrılan süre içinde kendi sınırlı deneyimlerimizi literatür bilgileri ışığında tartışarak ventilasyon yardımı ile ilişkili infeksiyon tablolarından söz etmek istiyorum:

Ventilatör tedavisi gerektiren yenidoğanlarda infeksiyon sorunları iki grupta incelenebilir:

1. Ventilatör tedavisi gerektiren primer sorunun infeksiyon olduğu grup: Konjenital pnömoni, akkiz pnömoni, sepsis, menenjit vb.

2. Ventilatör tedavisi altında ortaya çıkan infeksiyon sorunları: Pnömoni, sepsis, menenjit, otitis media, vb.

Burada ikinci grupta yer alan sorunlardan söz edilecektir.

Ventilatör tedavisi ile ilişkili infeksiyonların başında çeşitli tiplerde pnömoniler yer alır. Bunu sepsis olguları izlemektedir. Sepsis, pnömoniyi izleyerek ya da pnömoni olmaksızın genel bir infeksiyon tablosu şeklinde ortaya çıkabilir. Eşlik eden lokalize infeksiyon formları da (ör. menenjit), klinik tablonun bir bölümünü oluşturabilirler. Pnömoni ve sepsis dışında ventile edilen hastalara özgü diğer bir patolojik durum da otitis mediadır. İnfeksiyon şüphesi olan yenidoğanın muayenesi sırasında nadiren akla getirildiği için klinikte saptanamayan, ancak otopsi bulgusu olarak sanıldığından daha sık rastlanan bir hastalık tablosudur.

PATOGENEZ

Ventilatör tedavisi altında ortaya çıkan infeksiyonları, yalnızca bu tedavinin komplikasyonu olarak değerlendirmek oldukça güçtür. Çünkü yoğun bakım ünitesine alınan bir yenidoğan, ventilatör tedavisi yanı sıra tümü ayrı ayrı infeksiyon riski taşıyan bir çok invaziv girişimle karşı karşıyadır.

Çeşitli tipteki pnömoniler ventilatör tedavisinin başta gelen komplikasyonudur. Trakeaya konulan tüp, normal solunum fizyolojisini bozmakta, mukoza epitelini zarara uğratmakta, mukosilier aktiviteyi engellemekte ve sık aspirasyon da steril koşullarda ve uygun teknik ile yapılmazsa infeksiyon elkenlerinin solunum yoluna doğrudan inokülasyonuna neden olmaktadır.

Aşırı negatif basınç uygulanarak yapılan aspirasyonlar, mukoza hasarına neden olarak kolonizasyonun pnömoni ya da sistemik infeksiyona dönüşmesini kolaylaştırır. Ayrıca bu işlem sırasında pudralı eldiven kullanılması da infeksiyon ve yabancı cisim aspirasyonu riskini beraberinde getirmektedir.

Entübasyonun nazotrakeal ya da orotrakeal yapılması ile pnömoni veya sistemik infeksiyon gelişimi arasında bir ilişki gösterilememiştir (15).

Otitis media sıklığının solunum yardımı yapılan yenidoğanlarda arttığını gösteren çalışmalar vardır (4, 8, 9). Otitin en önemli patogenetik mekanizması eustachi tüpünün disfonksiyonudur. Dış kulak yolunun daha horizontal ve geniş olmasının da inflamasyon riskini arttırdığı ileri sürülmektedir. Böylelikle infekte materyelin (amniyotik sıvı, vb.) orta kulağa ulaşması kolaylaşmaktadır. Ventilatör tedavisi gören yenidoğanlarda basıncın etkisi ile infekte materyel orta kulağa daha kolay ulaşabilir (8).

Ayrıca ventilatör tedavisi gören yenidoğanlarda sonradan orta kulak mukozasında metaplazik değişiklikler ve kronik inflamasyon da gösterilmiştir (9). Nazotrakeal entübasyon yapılanlarda efüzyonun önce tüpün takıldığı tarafta görülmesi (4), orta kulağın havalanmasını bozan mekanik faktörlerin otit gelişimindeki önemini ortaya koymaktadır.

İNSİDENS

Entübe edilen yenidoğanlarda solunum yolları, potansiyel patojen mikroorganizmalar ile kısa sürede kolonize olur (5). Kolonizasyon doğal olarak servisin florası ile ilişkilidir. Bu organizmalar endotrakeal aspirasyon esnasında mukoza hasarı varsa bakteriyemiye neden olabilirler. Bu bakteriyeminin, savunma sistemleri defektif yenidoğanda rahatlıkla sistemik infeksiyona dönüşebildiği bilinmektedir. Sistemik infeksiyon riskinin entübe edilir edilmez antibiyotiklerle tedaviye başlanan hastalarda azaldığı gösterilmiştir (15). Bu nedenle entübe edilen ve ventilatöre bağlanan tüm yenidoğanlar bir inisyel antibiyotik kokteyli ile profilaksiye alınmaktadır. Bir çalışmada tedavi edilmeyen kolonize bebeklerin % 37.5'unda sistemik infeksiyon geliştiği saptanmıştır (15). Antibiyotik almayan entübe bebeklerde pnömoni sıklığının % 10-35 arasında değiştiği gösterilmiştir (13). RDS nedeni ile ventilatöre bağlanan bebeklerde surfaktan tedavisi de infeksiyon için bir risk oluşturmaktadır. Surfaktan ile tedavi edilenlerde pnömoni sıklığı bir çalışmada % 35 olarak bildirilmektedir (13).

Yoğun bakım ünitelerinde pnömoni sıklığını araştıran bir başka çalışmada immunolojik kriterler kullanılarak yapılan pnömoni tanımlaması ile sıklık % 24 (10), klinik ve radyolojik kriterlere göre yapılan bir sınıflama ile ise, geç pnömoni sıklığı % 10 olarak bildirilmektedir (19). Bu oranlar erişkin yoğun bakım ünitelerinden bildirilenler ile benzer bulunmuştur (16). Tablo 1 ve 2'de yoğun bakım

ünitemizde 1993 yılı içinde yatan yenidoğanlarda pnömoni, sepsis ve diğer infeksiyonların sıklığı görülmektedir.

Pnömoni insidensini, kısmen ventilatöre bağlanırken başlanmış olan antibiyotikler etkilemektedir. Ancak çoğu antibiyotiğe direnç kazanmış hastane suşları ile oluşan kimi infeksiyonların tedavisinde bazan yetersiz kalmaktadır (Tablo 3, 4, 5). Tablolar Bilim Dalımızın 1993 yılı verilerini içermektedir.

Tablo 1. Ventilatör tedavisi endikasyonları.

Respiratuar Distress Sendromu (RDS)	35
Sepsis	3
Persistan pulmoner hipertansiyon	3
Pnömoni	3
Mekonyum aspirasyon sendromu	2
Amniyon aspirasyon sendromu	2
Apne	2
Immun hidrops	1
Konjenital kalp anomalisi	1
Hipoksik iskemik ensefalopati	1
Toplam	53

Tablo 2. Ventilatör tedavisi altında gelişen infeksiyonların dağılımı.

	Erken başlangıç			Geç başlangıç		
	Bakteriyel	Viral	Fungal	Bakteriyel	Viral	Fungal
Doğum ağırlığı (g)						
<1500	7 (5)*	-	1 (1)	12 (9)	-	1 (1)
1500 - 2499	3	-	-	4	-	-
>2500	-	1	-	8 (2)	-	-
Gebelik yaşı (hafta)						
<37	8 (5)	1	1 (1)	19 (10)	-	1 (1)
>37	2	-	-	5 (1)	-	-

* Parantez içindeki rakamlar eksitus olgularını göstermektedir.

ETYOLOJİ

Literatürde Gram negatif bakteriler, özellikle *E.coli*, en sık rastlanan patojenlerden biri olarak bildirilmekte, bunu *S.aureus*, *S.epidermidis* ve *Pseudomonas* suşları izlemektedir (5, 6, 15). Ünitimizde infeksiyon etkeni olarak literatürden farklı bir tablo gözlenmektedir. Koliform organizmalar ve beklenen bir hastane infeksiyonu etkeni olan *Pseudomonas*'a rastlanmazken, geç gelişen infeksiyonların etkeni olarak hemen daima *Klebsiella* suşları karşımıza çıkmaktadır (Tablo 4, 5). İnkübatörlere su koyma alışkanlığının terk edilmesi ve inisyel antibiyotik kombinasyonu içinde yer alan mezlosilin ile *Pseudomonas* infeksiyonlarının görülmemesi arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu düşünmekteyiz.

Uzun süre solunum desteğine ihtiyaç göstermeleri nedeni ile BPD'li hastalar farklı bir risk grubunu oluşturmakta, yatış süresinin uzaması ile birlikte infeksiyon etkenleri de değişiklik göstermektedir. Bu hastalarda funguslar, *Mycoplasma* ve *Chlamydia* gibi daha nadir görülen organizmalar ve CMV gibi virüsler de etken olarak düşünülmelidir (3). Tabii BPD dışında diğer hastalıklar nedeni ile uzun süre ventilatöre bağımlı olan hastalar için de aynı infeksiyon etkenleri söz konusudur.

Ayrıca kronik akciğer hastalarının (BPD) tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerin de infeksiyona zemin hazırladığı, kesin kanıtlanmamış olsa da tedavi sırasında dikkatli olunması gerektiği bildirilmektedir (7, 10, 14). BPD'li hastalar ile ilgili deneyimlerimiz çok sınırlıdır. Ventilatör tedavisinin uygulanmaya başladığı 1.5 yıldır ünitemizde yalnızca 1 hasta BPD tanısı almıştır. Ventilatör bakımının iyileştirilmesi ile yaşayan hasta sayısının artması, bu tip hastaların sayısını arttıracaktır.

Tablo 3. Ventilatör tedavisi gören yenidoğanlarda eksitus nedenleri.

Sepsis	16
Ağır RDS	8
İmmatürite (<26 hafta)	4
Menenjit	3
Pnömoni	3
Intraventriküler kanama	2
Ağır hipoksik iskemik ensefalopati	1
Konjenital siyanozlu kalp anomalisi (düzeltilemez)	1
Multipl malformasyon+Kromozom anomalisi	1
Toplam	39

Tablo 4. Ventilatör tedavisi gören yenidoğanlarda sepsis: Etyoloji, başlangıç, seyir.

Etken	Olgu sayısı		
	Erken	Geç	Toplam
Bakteri (Toplam)	10 (5)	24 (11)	34 (16)
<i>K.pneumoniae</i>	1 (1)	11 (9)	12 (10)
Koag. neg. stafilokok	2	5	7
<i>E.coli</i>	1 (1)	1	2 (1)
<i>S.aureus</i>	2	4 (1)	6 (1)
<i>P.aeruginosa</i>	1 (1)	1 (1)	2 (2)
<i>S.pneumoniae</i>	1 (1)	-	1 (1)
Gram (+) çomak	-	1	1
Diğer	2 (1)	1	3 (1)
Virüs			
(RSV (?))	1	-	1
Fungus			
<i>C.albicans</i>	1 (1)	1 (1)	2 (2)

KLİNİK TABLO

Ventile edilen bir bebekte akkiz pnömoni gelişip gelişmediğine karar verirken şu iki koşul aranır:

1. İnisyel antibiyotiklerin belirtilen kriterlere göre kesilmiş olması ve belirtilerin bundan sonra ortaya çıkması.

2. Hala antibiyotik altında olduğu halde hastada pnömoniyi düşündüren semptomların gelişmesi.

Tablo 5. Ventilatör tedavisi gören yenidoğanlarda lokalize infeksiyonlar.

Etken	Infeksiyon tipi	
	Pnömoni	Menenjit
K.pneumoniae	4 (3)	2 (2)
E.coli	1 (1)	1 (1)
Koag. neg. stafilokok	3	-
S.aureus	-	1
Toplam	8 (4)	4 (3)

Primer akciğer hastalığı nedeni ile ventilatöre bağlı düzelmekte olan akciğer fonksiyonlarında yeniden bozulma ve infeksiyonun nonspesifik kriterlerinin belirmesi, temperatür değişiklikleri, klinik tabloyu oluşturur. Lokalize ya da yaygın rallerin duyulması tanıyı destekler. Akciğer grafisi ile tanı kesinleştirilir. Endotrakeal aspiratta bakteri ve granulositlerin görülmeye başlaması ya da artış saptanması özellikle pnömoniyi düşündürür. Entübe hastalarda, doğumdan hemen sonra trakea sıvısında lökosit saptanması erken membran rüptürünün 24 saati aştığı durumlarda nadir olmayan bir bulgudur (1, 12). Bu lökositlerin maternal değil, fetal orijinli olduğu gösterilmiştir (1). Bunları konjenital pnömoninin bir belirtisi olarak kabul etmeden önce amniyotik sıvıdan solunum yoluna giren kemotaktik mediatörlerin de (IL-6, IL-8) infeksiyon olmaksızın akciğer inflamasyonunu başlatabileceği akla getirilmelidir.

Başlangıçta mevcut olmayıp tedavi altında görülmeye başlanan ve antibiyotiklere rağmen 7. günden sonra da devam eden lökositler, BPD'nin ilk bulgusu olabilir (7, 13).

Surfaktan tedavisi de diğer faktörlerden bağımsız olarak erken dönemde trakea aspiratında yüksek granulosit ve makrofaj sayılarına neden olmaktadır. Kronik akciğer hastalığı gelişimi ve lökosit persistansı arasında pozitif bir ilişki söz konusudur; ancak bu ilişki surfaktan tedavisinden etkilenmemektedir.

Ventilatöre bağlı hastaların izlenmesinde, infeksiyonun erken tanınmasını sağladığı için günlük trakeal aspirat mikroskopisi ve haftalık kültürler yapılır. Fakat her zaman etkenin izole edilemeyeceği unutulmamalıdır (17). Yalnızca kendi koşullarımızda değil, gelişmiş neonatoloji ünitelerinde de infeksiyon varlığına rağmen negatif kültür sonuçları oldukça sıktır (1, 12).

Ventilatör tedavisi altındaki hastalarda hematolojik infeksiyon kriterlerinin günlük izlenmesi ve tekrarlanan hemokültürler de sistemik infeksiyonun erken tanısı ve etkenin izolasyonu için gereklidir. Sepsis şüphesinde SSS'nın biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelenmesi olası bir menenjit erken tanısı ve uygun antibiyotik seçimi için gereklidir.

Otitis medianın tanısı ise timpanik membranın dikkatli muayenesi ile güç değildir.

TEDAVİ

Ventilatöre bağlanan her yenidoğan, o ünite için seçilmiş bir inisyel antibiyotik kombinasyonu ile profilaksiye alınır. Daha sonra kültür sonuçlarına ve duyarlık testlerine göre tedavide değişiklikler yapılabilir. Yoğun Bakım Servisimizde 1.5 yıldan beri ilk kombinasyon olarak mezlosilin + tobramisın kullanılmaktadır. Pnömoni ve otitis medianın antibiyotiklerle tedavisi sepsistekinden farklı değildir. Bir dönem, pnömoni profilaksisinde aerosol şeklinde antibiyotik kullanımı önerilmişse de (11), günümüzde böyle bir tedavi uygulanmamaktadır.

Antibiyotiklerin yanı sıra, destekleyici tedavi de büyük önem taşır. Özellikle 34 haftadan küçük pretermlere, IgM içeren i.v. immunglobulin preparatlarının infuzyonu, destekleyici tedavinin bir bölümünü oluşturmaktadır. Pnömoni tedavisinde bir diğer yardımcı yöntem göğüs fizyoterapisidir.

KAYNAKLAR

1. Arnon S, Grigg J, Silverman M: Pulmonary inflammatory cells in ventilated preterm infants: effect of surfactant treatment, *Arch Dis Child* 69: 44 (1993).
2. Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS: Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia, *Pediatrics* 75: 106 (1989).
3. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA: Fungal colonization in the very low birth weight infant, *Pediatrics* 78: 225 (1989).
4. Berman SA, Balkany TJ, Simmons MA: Otitis media in neonatal intensive care unit, *Pediatrics* 62: 198 (1978).
5. Brook I, Martin WF, Finegold SM: Bacteriology of tracheal aspirates in intubated newborns, *Chest* 78: 875 (1980).
6. Bryant LR, Trinkle JK, Mobin-Uddin K, Baker J, Griffen WO: Bacterial colonization profile with tracheal intubation and mechanical ventilation, *Arch Surg* 104: 647 (1972).
7. Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJA: A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia, *New Engl J Med* 320: 1505 (1989).
8. deSa DJ: Infection and amniotic aspiration of middle ear in stillbirths and neonatal deaths, *Arch Dis Child* 48: 872 (1973).
9. deSa DJ: Mucosal metaplasia and chronic inflammation in the middle ear of infants receiving intensive care in the neonatal period, *Arch Dis Child* 158: 24 (1983).
10. Giacoia GP, Neter E, Ogra P: Respiratory infections in infants on mechanical ventilators. The immun response as a diagnostic aid, *J Pediatr* 98: 691 (1981).
11. Greenfield S, Teres D, Bushnell LS, Hedley-White J, Feingold DS: Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using aerosol polymyxin as prophylaxis. I. Effect on the colonization pattern of the upper respiratory tract of seriously ill patients, *J Clin Invest* 52: 2935 (1974).

12. Grigg J, Arnon S, Chase A, Silverman M: Inflammatory cells in the lungs of premature infants on the first day of life: perinatal risk factors and origin of cells, *Arch Dis Child* 69: 40 (1993).
13. Halliday HL, McClure G, Reid MC, Lappin TRJ, Mehan C, Thomas PS: Controlled trial of surfactant to prevent respiratory distress syndrome, *Lancet* 1: 476 (1984).
14. Harkavy KL, Scanlon JW, Chowdhry PK, Grylack LJ: Dexamethasone therapy for chronic lung disease in ventilator-and-oxygen dependent infants: A controlled trial, *J Pediatr* 115: 979 (1989).
15. Harris H, Wirtschafter D, Cassady G: Endotracheal intubation and its relationship to bacterial colonization and systemic infection in newborn infants, *Pediatrics* 58: 816 (1976).
16. Langer M, Mosconi P, Cigada M, Mandelli M: Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients, *Am Rev Resp Dis* 140: 302 (1989).
17. Lau YL, Hey EN: Sensitivity and specificity of daily tracheal aspirate cultures in predicting organisms causing bacteremia in ventilated neonates, *Pediatr Infect Dis J* 10: 290 (1991).
18. Slagle TA, Bifano EM, Wolf JW, Gross SJ: Routine endotracheal cultures for the prediction of sepsis in ventilated babies, *Arch Dis Child* 64: 34 (1989).
19. Webber S, Wilkinson AR, Lindsell D, Hope PL, Dobson SRM, Isaacs D: Neonatal pneumonia, *Arch Dis Child* 65: 207 (1990).